

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 769**

51 Int. Cl.:

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 24/02 (2006.01)

A61L 27/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.08.2019 PCT/GB2019/052385**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2020 WO20044028**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2019 E 19759722 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2025 EP 3843797**

54 Título: **Suspensión sólida**

30 Prioridad:
28.08.2018 GB 201813928

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2025

73 Titular/es:
**THE UNIVERSITY OF SHEFFIELD (100.00%)
Firth Court, Western Bank
Sheffield S10 2TN, GB**

72 Inventor/es:
**HARRISON, CAROLINE JOANNE;
HATTON, PAUL VINCENT;
HUTCHINSON, REBECCA LOUISE y
MILLER, CHERYL ANN**

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 3 009 769 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

Suspensión sólida

La invención se refiere a una suspensión sólida para su uso en la regeneración ósea y/o la reparación de defectos óseos, en particular a una suspensión sólida que comprende una fuente de al menos un catión metálico del grupo II y una fuente de cationes de cinc, en donde la fuente de cationes de cinc comprende óxido de cinc; y en donde la suspensión sólida es adecuada para inyección. La invención se refiere además a un injerto óseo y a un método para preparar la suspensión.

La promoción de la regeneración ósea (osteogénesis) sigue siendo un reto importante en la cirugía ortopédica y dental. La fabricación comercial relativamente reciente de suspensiones sólidas de hidroxiapatita ha proporcionado a los cirujanos un biomaterial inyectable que promueve la regeneración del tejido óseo. El documento WO 98/18719 describe una pasta de hidroxiapatita con excelente homogeneidad, y el documento US 7,387,785 describe la síntesis de hidroxiapatita cristalina de tamaño nanométrico. Se describe una solución sólida para su uso en la regeneración del tejido óseo en el documento WO 2017/137005, que divulga una solución sólida para la regeneración ósea con una tasa optimizada de liberación de calcio. La solución sólida está destinada a su uso en el tratamiento de la osteoporosis y comprende una combinación de cationes, incluidos calcio, magnesio, estroncio, bario y/o cinc. El documento US 2010/278902 divulga un material, caracterizado por que resulta de un proceso sol-gel y por que su composición se caracteriza por la presencia de los siguientes elementos en las proporciones indicadas: SiO₂ : del 40 al 75 %, CaO: del 15 al 30 %, SrO: del 0,1 al 10 %, P₂O₅: del 0 al 10 %, Na₂O: del 0 al 20 %, MgO: del 0 al 10 %, ZnO: del 0 al 10 %, CaF₂: del 0 al 5 %, B₂O₃: del 0 al 10 %, Ag₂O: del 0 al 10 %, Al₂O₃: del 0 al 3 %, MnO: del 0 al 10 %, Otros: del 0 al 10 %, siendo los porcentajes en peso respecto al peso total del material. La composición se usa para la regeneración ósea. El documento CN101695584 describe un material inyectable de reparación ósea que comprende hidroxiapatita dopada con iones de estroncio y que comprende óxido de cinc.

Es deseable que estos materiales tengan propiedades antimicrobianas, lo que garantiza que la suspensión sólida ayude a la curación al prevenir la infección posquirúrgica. Se ha descubierto que las pastas de hidroxiapatita dopada con plata ofrecen una solución a este problema (Wilcock CJ, Stafford GP, Miller CA, Ryabenkova Y, Fatima M, Gentile P, Möbus G y Hatton PV (2017) Preparation and Antibacterial Properties of Silver-Doped Nanoscale Hydroxyapatite Pastes for Bone Repair and Augmentation. Journal of Biomedical Nanotechnology, 13(9), 1168-1176).

Sin embargo, sería deseable ofrecer materiales alternativos con propiedades biorregenerativas y antimicrobianas. La invención pretende superar o mejorar al menos algunos aspectos de este problema.

En consecuencia, en un primer aspecto de la invención, se proporciona una suspensión sólida para su uso en la regeneración ósea y/o la reparación de defectos óseos, que comprende una fuente de cationes de estroncio y una fuente de cationes de cinc, en donde la fuente de cationes de cinc comprende óxido de cinc; y en donde la suspensión sólida es adecuada para inyección. Se ha descubierto que la suspensión sólida ("pasta") descrita en el presente documento tiene excelentes propiedades antimicrobianas. Sin limitarse a la teoría, se cree que esto es el resultado de la presencia tanto de cationes de cinc como de cationes metálicos del grupo II. A menudo será el caso de que los cationes metálicos del grupo II se seleccionen de calcio, estroncio, magnesio y combinaciones de los mismos. Muy a menudo los cationes metálicos del grupo II incluirán estroncio o una mezcla de estroncio y calcio. Se ha descubierto que la presencia de estroncio es particularmente beneficiosa para mejorar las propiedades antimicrobianas de la suspensión.

Como se usa en el presente documento, el término "suspensión sólida" pretende significar una mezcla o suspensión homogénea de un sólido en un líquido, como un sol o una pasta. El hecho de que la suspensión sólida sea un sol o una pasta depende de la cantidad relativa de líquido y sólido en la suspensión.

Los cationes del grupo II pueden proporcionarse como sulfatos, fosfatos, carbonatos, óxidos, silicatos, peróxidos, sulfuros y/o haluros. A menudo se proporcionarán como fosfatos, a menudo hidroxiapatitas. En general, cuando hay más de un catión del grupo II, las fuentes de estos son independientes, de modo que cada catión se proporcionará a partir de una fuente diferente (aunque el contraíon para cada fuente a veces será el mismo, de modo que el fosfato de calcio y el fosfato de estroncio pueden proporcionarse de forma independiente). Aunque pueden usarse compuestos dicatiónicos (como hidroxiapatita de calcio-estroncio dicatiónica sometida a intercambio iónico), en general, si se requiere una combinación de calcio y estroncio, esta se proporcionará como un compuesto de calcio y un compuesto de estroncio separado.

Cuando estén presentes, los cationes de calcio en la suspensión sólida pueden proporcionarse como un compuesto de calcio seleccionado de sulfato de calcio anhidrita (CaSO₄), sulfato de calcio hemihidrato (CaSO₄ · 0,5 H₂O), sulfato de calcio dihidrato (CaSO₄ · 2 H₂O), fosfato de monocalcio (Ca(H₂PO₄)₂), fosfato de dicalcio anhidro (CaHPO₄), fosfato de tricalcio (Ca₃(PO₄)₂), fosfato de tetracalcio (Ca₄(PO₄)₂O), fosfato de octacalcio (Ca₈H₂(PO₄)₆ · 5 H₂O), hidroxiapatita (Ca₃(PO₄)₃(OH)), carbonato de calcio (CaCO₃), óxido de calcio (CaO) y silicato de calcio (CaSiO₃) o combinaciones de los mismos. Se ha descubierto que estos compuestos ofrecen una buena biocompatibilidad y liberación de cationes de calcio durante la regeneración ósea. A menudo, el compuesto de calcio comprende un fosfato, que puede seleccionarse de fosfato de monocalcio, fosfato de dicalcio anhidro, fosfato de tricalcio, fosfato de tetracalcio, fosfato

de octacalcio, hidroxiapatita o combinaciones de los mismos; lo más a menudo el compuesto de calcio comprenderá hidroxiapatita; a menudo, el compuesto de calcio consistirá o consistirá esencialmente en hidroxiapatita. Esto se debe a razones de biocompatibilidad. Como tal, la suspensión sólida puede comprender un compuesto de calcio que puede ser hidroxiapatita.

- 5 En la suspensión sólida, el compuesto catiónico del grupo II, como el compuesto de calcio, puede estar presente como un nanocompuesto. Como se usa en el presente documento, el término "nano" pretende indicar partículas con un diámetro de partícula medio (punto más ancho) en el intervalo de 1 nm - 100 nm, a menudo de 5 nm - 75 nm, de 25 nm - 50 nm o de 50 nm - 100 nm. Dentro de estos intervalos, el nanocompuesto, a menudo nanohidroxiapatita, se parece mucho a las escamas que se encuentran en el hueso humano natural.
- 10 Los cationes de estroncio se proporcionan como un compuesto de estroncio seleccionado de sulfato de estroncio (SrSO_4), fosfato de estroncio ($\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$), carbonato de estroncio (SrCO_3), óxido de estroncio (SrO), peróxido de estroncio (SrO_2), fosfuro de estroncio (Sr_3P_2), sulfuro de estroncio (SrS), cloruro de estroncio (SrCl_2), hidroxiapatita sustituida con estroncio ($\text{Sr}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$) y ranelato de estroncio ($\text{C}_{12}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_8\text{SSr}_2$) o combinaciones de los mismos. A menudo, el compuesto de estroncio comprende hidroxiapatita sustituida con estroncio. Como tal, la suspensión sólida
- 15 puede comprender un compuesto de estroncio que puede ser hidroxiapatita sustituida con estroncio.

La relación de cationes de calcio:estroncio en la suspensión está en el intervalo de 0:100 - 99:1, o 1:99 - 70:30. Como tal, cuando la relación es calcio:estroncio 0:100, los cationes de calcio pueden estar ausentes. Se ha descubierto que la presencia de estroncio mejora las propiedades antimicrobianas y osteogénicas de la suspensión sólida. En consecuencia, una fuente de cationes del grupo II es el estroncio, a menudo hidroxiapatita sustituida con estroncio; a

20 menudo, los cationes del grupo II se suministrarán en su totalidad mediante el suministro de hidroxiapatita sustituida con estroncio (hidroxiapatita sustituida con estroncio al 100 % o una relación de calcio:estroncio de 0:100). Como alternativa, puede haber tan solo un 1 % de estroncio, que puede proporcionarse como hidroxiapatita sustituida con estroncio, proporcionándose el catión del grupo II restante opcionalmente en forma de hidroxiapatita sustituida con catión del grupo II. A menudo, esto comprenderá hidroxiapatita de calcio. A menudo, la relación de calcio:estroncio es mayor o igual a 70:30 (30 % o más de estroncio). Incluso cuando el catión del grupo II es solo un 30 % de estroncio,

25 se ha descubierto que las suspensiones ofrecen excelentes propiedades antimicrobianas y osteogénicas.

La suspensión sólida comprenderá óxido de cinc, a menudo el óxido de cinc tendrá un tamaño de partícula medio en el intervalo de 0,01 μm - 100 μm , a menudo en el intervalo de 0,1 μm - 50 μm o de 0,2 μm - 10 μm . Se ha descubierto que, a tamaños en este intervalo, el óxido de cinc se mezcla bien con la suspensión sólida formando buenas pastas

30 homogéneas.

A menudo, la suspensión sólida comprenderá en el intervalo del 20 - 60 % en peso de sólidos, a menudo del 30 - 45 % en peso de sólidos o del 35 - 45 % en peso de sólidos; siendo el 40 - 80 % en peso restante un componente líquido. A menudo, la suspensión sólida comprenderá en el intervalo del 55 - 70 % en peso o del 55 - 65 % en peso de componente líquido. A estos niveles de sólidos, la suspensión sólida estará en forma de una pasta, es decir, una

35 composición semifluida. Esto garantiza que la suspensión sólida sea fácil de manipular, en particular que sea inyectable en una ubicación de implantación, sin ser excesivamente fluida, de modo que permanecerá en la ubicación de implantación después de la aplicación y sin escurrirse.

Puede darse el caso de que el componente líquido comprenda agua, a menudo agua desionizada por su fácil accesibilidad y biocompatibilidad.

40 El uso de óxido de cinc puede ser beneficioso, ya que puede generar especies reactivas de oxígeno que contribuyen al efecto antimicrobiano de la suspensión. Normalmente, el óxido de cinc estará presente en el intervalo del 0,25 % en peso - 5,0 % en peso de la suspensión sólida, a menudo en el intervalo del 0,5 % en peso - 3,0 % en peso, a menudo en el intervalo del 1,0 % en peso - 2,0 % en peso. A estos intervalos, se observa una buena actividad antimicrobiana.

45 La suspensión sólida para un uso seleccionado de regeneración ósea y/o reparación de defectos óseos; el tratamiento de defectos óseos que surgen de la osteoporosis, en donde la suspensión sólida va a administrarse al sitio del defecto óseo mediante inyección; y/o el tratamiento de defectos óseos que surgen de la osteoartritis, en donde la suspensión sólida va a administrarse al sitio del defecto óseo mediante inyección.

La suspensión sólida puede ser al menos parcialmente biorreabsorbible, lo que permite la disolución de cualquier injerto óseo formado a partir de la suspensión sólida a medida que se produce el recrecimiento óseo. A menudo, la suspensión sólida se usará para la regeneración ósea, a menudo la suspensión sólida se usará en aplicaciones dentales o en la regeneración ósea ortopédica o espinal.

50

En un segundo aspecto de la invención, se proporciona un injerto óseo que puede ser biorreabsorbible, que comprende la suspensión sólida del primer aspecto de la invención.

55 En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un método para preparar una suspensión sólida para su uso en la regeneración ósea y/o la reparación de defectos óseos, que comprende: mezclar una fuente de cationes de estroncio con óxido de cinc.

Es posible que los cationes del grupo II sean cationes de calcio y estroncio, en tales casos la fuente de cationes de calcio puede ser un compuesto de calcio como hidroxiapatita y la fuente de iones de estroncio puede ser un compuesto de estroncio como hidroxiapatita sustituida con estroncio.

5 También se describe, pero no se reivindica, un método para formar un injerto óseo que comprende administrar una suspensión sólida del primer aspecto de la invención a una ubicación de implantación. El injerto óseo puede ser biorreabsorbible. A menudo, la ubicación de implantación se encuentra en el cuerpo humano o animal, a menudo la ubicación de implantación es ortopédica, espinal o dental.

10 En un quinto aspecto de la invención, se proporciona la suspensión sólida del primer aspecto de la invención para su uso en la regeneración ósea y/o la reparación de defectos óseos. A menudo, la regeneración ósea será cosmética, aunque también se prevén suspensiones sólidas para su uso en el tratamiento de afecciones como osteoporosis y osteoartritis. Este es particularmente el caso cuando la regeneración ósea es dental.

15 Por lo tanto, se proporciona una suspensión sólida al menos parcialmente reabsorbible para su uso en la regeneración ósea que comprende en el intervalo del 35 - 45 % en peso de sólido, comprendiendo el sólido: cationes de calcio proporcionados como un compuesto de calcio que comprende nanohidroxiapatita, cationes de estroncio proporcionados como un compuesto de estroncio que comprende hidroxiapatita sustituida con estroncio, y cationes de cinc, proporcionados como óxido de cinc con un tamaño de partícula en el intervalo de 0,2 μm a 10 μm , en donde el óxido de cinc puede estar presente en el intervalo del 0,25 al 5,0 % en peso de la suspensión sólida. Una relación de cationes de calcio:estroncio puede estar en el intervalo de 0:100 - 70:30.

20 A menos que se indique lo contrario, cada uno de los números enteros descritos puede usarse en combinación con cualquier otro número entero tal como lo entendería un experto en la técnica. Además, aunque todos los aspectos de la invención preferiblemente "comprenden" las características descritas en relación con ese aspecto, se prevé específicamente que puedan "consistir" o "consistir esencialmente" en aquellas características indicadas resumidamente en las reivindicaciones. Además, a todos los términos, a menos que se definan específicamente en el presente documento, se les debe dar su significado comúnmente entendido en la técnica.

25 Además, en la discusión de la invención, a menos que se indique lo contrario, la divulgación de valores alternativos para el límite superior o inferior del intervalo permitido de un parámetro, debe interpretarse como una declaración implícita de que cada valor intermedio de dicho parámetro, que se encuentra entre la alternativa menor y la mayor, también se divulga como un valor posible para el parámetro.

30 Para que la invención se comprenda mejor, se describirá adicionalmente con referencia a las figuras y a los ejemplos específicos a continuación en el presente documento.

La Figura 1 muestra la distribución del tamaño de partícula del óxido de cinc usado en los ejemplos de prueba;

la Figura 2 es un gráfico que ilustra la biocompatibilidad de las pastas/suspensiones sometidas a prueba. Se sometieron a prueba pastas de hidroxiapatita de calcio que contenían el 0, 1, 2 o 3 % en peso de óxido de cinc, sin pasta y pasta de hidroxiapatita sustituida con estroncio;

35 la Figura 3 es un gráfico que ilustra el efecto antibacteriano del aumento de la concentración de óxido de cinc en una pasta de hidroxiapatita. Se muestra el número de *S. aureus* viables después de 24 h. Barras de error \pm S.E.M. Significación: * $p < 0,05$;

la Figura 4 es un gráfico que ilustra la reducción en el número de *S. aureus* viables después de 24 h a diferentes concentraciones de óxido de cinc en hidroxiapatita, basándose en los datos de la Figura 3. Barras de error \pm S.E.M; y

40 la Figura 5 es un gráfico que ilustra el efecto antibacteriano de cada uno de hidroxiapatita, hidroxiapatita + 2 % en peso de óxido de cinc, hidroxiapatita sustituida con estroncio e hidroxiapatita sustituida con estroncio + 2 % en peso de óxido de cinc. Se muestra el número de *S. aureus* viables unidos a pastas de HA y SrHA que contienen un 2 % en peso de ZnO después de 24 h. Barras de error \pm S.E.M. Significación: * $p < 0,05$.

Ejemplos

45 Fabricación de pasta

Se prepararon pastas mezclando polvo de óxido de cinc con suspensiones de hidroxiapatita (HA). Dependiendo del ejemplo, las suspensiones de hidroxiapatita pueden ser de calcio, estroncio o combinaciones de los mismos en las relaciones catiónicas comentadas. A continuación, se evaporó una parte del contenido de agua en un horno de secado, lo que dio como resultado una consistencia de la pasta. La cantidad de óxido de cinc se calculó como un porcentaje de la pasta de HA final (sólidos de HA + agua), estando el contenido de sólidos residuales de la pasta de HA en la región del 38 - 40 % en peso.

Métodos de prueba

Evaluación antibacteriana

5 Se evaluó la capacidad de las pastas para prevenir la colonización bacteriana en la superficie de la pasta usando un modelo de inicialización de biopelícula. Se sometió a prueba la actividad antibacteriana de las pastas contra aislados clínicos de *Staphylococcus aureus* (S235). Se evaluó la unión y supervivencia de las bacterias a la superficie de las pastas después de una incubación de 24 H.

10 Se colocaron longitudes de 10 mm (± 1 mm) de pastas estériles extruidas de una jeringa luer lock estándar en tubos Eppendorf estériles de 1 ml, y se prepararon 3 muestras para cada pasta. Se añadieron 500 μ l de PBS (solución salina tamponada con fosfato) estéril a cada tubo Eppendorf. Se preparó una suspensión bacteriana de DO 0,05 en PBS y se añadieron 500 μ l de suspensión bacteriana a los tubos Eppendorf que contenían la pasta ($n = 3$). Los tubos se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂ durante 20 h. Se retiró el PBS de todos los tubos y las longitudes de pasta se lavaron dos veces con 1 ml de PBS. Para evaluar el número de bacterias viables unidas a la pasta después de la incubación durante la noche, las pastas se suspendieron y se sembraron diluciones en serie sobre placas de agar para permitir el recuento de colonias. En detalle, las pastas lavadas se suspendieron en 1 ml de PBS usando un vórtice. Luego se realizaron dos diluciones en serie por muestra en PBS y se sembraron en placa las siguientes diluciones colocando 10 μ l de muestra sobre placas de agar BHI: 1 en 10⁰, 10¹, 10², 10³ y 10⁴. Las placas se incubaron durante la noche a 37 °C, 5 % de CO₂ y las colonias se contaron a una dilución apropiada donde las colonias individuales podían identificarse fácilmente.

20 Se realizó análisis estadístico sobre los números logarítmicos del experimento usando el software SPSS. El análisis estadístico implicó en primer lugar una prueba de ANOVA de una vía. A continuación, se seleccionó la prueba post hoc en función de la homogeneidad de la varianza entre los grupos experimentales. Se usó la prueba de Levene para determinar la homogeneidad de las varianzas. Si las varianzas no eran significativamente diferentes entre sí, se usó la prueba de comparaciones múltiples de Tukey. Si las varianzas eran significativamente diferentes entre sí, se aplicó la comparación de Games-Howell.

25 Biocompatibilidad de las pastas

30 La biocompatibilidad de las pastas se investigó sembrando 50.000 células MG63 por pocillo con 1 ml de medio basal (compuesto por los siguientes % v/v: α -MEM suplementado con un 10 % de suero fetal bovino, 1 % de l-alanil-l-glutamina, 1 % de penicilina-estreptomicina, 1 % de aminoácidos no esenciales) en una placa de 24 pocillos. Las células se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂ durante 24 h, después de lo cual se retiró el medio y se añadieron 0,9 ml de medio. Luego se colocaron insertos colgantes Millicell® permeables (tamaño de poro de 0,4 μ m, Merck Millipore) en cada pocillo y se añadieron 0,2 ml de medio completo dentro de cada inserto. Luego se añadieron 0,1 ml de pasta a cada inserto por triplicado y las placas se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂ durante 24 h adicionales. Después de la incubación, se retiraron los insertos y se tomaron imágenes de las células mediante microscopía óptica. Se retiró el medio de cultivo de las células y se añadieron 0,5 ml de solución PrestoBlue® al 10 % (v/v) en medio completo a cada pocillo. También se añadió por triplicado solución PrestoBlue® a pocillos vacíos como control para restar de los valores de fluorescencia obtenidos. Las muestras se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂ hasta que se observó un cambio de color apropiado. En cada punto de tiempo se colocaron 0,2 ml de solución en una placa de 96 pocillos. La fluorescencia de las soluciones se midió usando un lector de placas con una longitud de onda de excitación de 535 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm. Se usó el mismo enfoque estadístico que se describió anteriormente para la prueba antibacteriana.

Resultados de la prueba

Distribución del tamaño de partícula de óxido de cinc

La distribución del tamaño de partícula del óxido de cinc usado en estas pruebas fue como se muestra en las tablas 1 y 2 a continuación. La Figura 1 lo ilustra en forma gráfica.

45 Tabla 1. Distribución del tamaño de partícula

Bajo	0,4 μ m	0,6 μ m	0,8 μ m	1 μ m	3 μ m
%	5 - 15	20 - 40	45 - 60	60 - 80	100

Tabla 2. Distribución del tamaño de partícula

	D10	D50	D90
μ m	0,30 – 0,45	0,70 – 0,85	1,20 – 1,70

Biocompatibilidad de las pastas

5 La Figura 2 muestra la excelente biocompatibilidad de las suspensiones. Específicamente, muestra una buena viabilidad celular (células MG63) con pastas de hidroxiapatita de calcio que contienen el 0, 1, 2 y 3 % en peso de óxido de cinc, con pasta de hidroxiapatita sustituida con estroncio y en ausencia de pasta. Es evidente que la viabilidad celular no se ve afectada significativamente por la presencia de las suspensiones.

Actividad antibacteriana del óxido de cinc

10 Las figuras 3 y 4 muestran la actividad antibacteriana de pastas de hidroxiapatita que contienen óxido de cinc en un intervalo de concentraciones. Puede observarse que la presencia de óxido de cinc mejora las propiedades antibacterianas de la hidroxiapatita, volviéndose esta mejora significativa cuando el óxido de cinc está presente a un nivel superior al 0,25 % en peso del sólido.

Actividad antibacteriana de óxido de cinc combinado con estroncio

Se midió y comparó la actividad antibacteriana de las siguientes cuatro composiciones:

1. hidroxiapatita,
2. hidroxiapatita + 2 % en peso de óxido de cinc en suspensión sólida,
- 15 3. hidroxiapatita sustituida con estroncio, y
4. hidroxiapatita sustituida con estroncio + 2 % en peso de óxido de cinc en suspensión sólida

20 Como puede observarse en la Figura 5, y se comentó anteriormente, la adición de óxido de cinc solo mejora las propiedades antibacterianas de la hidroxiapatita. La Figura 5 también muestra que la presencia de estroncio mejora las propiedades antibacterianas de la hidroxiapatita. Sin embargo, inesperadamente, cuando están presentes tanto óxido de cinc como estroncio, se observa un efecto sinérgico. Específicamente, se ha demostrado que la combinación de cinc y estroncio tiene un mayor efecto antibacteriano en cuanto a reducción de los números bacterianos de lo que se esperaba de un efecto aditivo de cada uno de los compuestos de cinc y estroncio solos (es decir, el número de bacterias viables unidas a la SrHA + 2 % de ZnO es significativamente menor que el número de bacterias viables unidas a pastas de SrHA y HA + 2 % de ZnO). Por lo tanto, el óxido de cinc y el estroncio parecen estar trabajando juntos, en sinergia, proporcionando un efecto antibacteriano.

25 Se apreciará que los métodos de la invención pueden implementarse de diversas maneras, de las cuales solo unas pocas se han ilustrado y descrito anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Una suspensión sólida para su uso en la regeneración ósea y/o la reparación de defectos óseos, que comprende una fuente de cationes de estroncio y una fuente de cationes de cinc, en donde la fuente de cationes de cinc comprende óxido de cinc; y en donde la suspensión sólida es adecuada para inyección.
- 5 2. Una suspensión sólida para su uso según la reivindicación 1, que comprende además cationes metálicos del grupo II seleccionados de calcio, magnesio o combinaciones de los mismos.
- 10 3. Una suspensión sólida para su uso según la reivindicación 2, en donde los cationes de calcio se proporcionan como un compuesto de calcio seleccionado de sulfato de calcio anhidrita (CaSO_4), sulfato de calcio hemihidrato ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$), sulfato de calcio dihidrato ($\text{CaSO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$), fosfato de monocalcio ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$), fosfato de dicalcio anhidro (CaHPO_4), fosfato de tricalcio ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), fosfato de tetracalcio ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$), fosfato de octacalcio ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$), hidroxiapatita ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$), carbonato de calcio (CaCO_3), óxido de calcio (CaO) y silicato de calcio (CaSiO_3) o combinaciones de los mismos; opcionalmente en donde el compuesto de calcio comprende un fosfato; opcionalmente en donde el compuesto de calcio comprende hidroxiapatita.
- 15 4. Una suspensión sólida para su uso según cualquier reivindicación anterior, en donde los cationes de estroncio se proporcionan como un compuesto de estroncio seleccionado de sulfato de estroncio (SrSO_4), fosfato de estroncio ($\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$), carbonato de estroncio (SrCO_3), óxido de estroncio (SrO), peróxido de estroncio (SrO_2), fosfuro de estroncio (Sr_3P_2), sulfuro de estroncio (SrS), cloruro de estroncio (SrCl_2), hidroxiapatita sustituida con estroncio ($\text{Sr}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$) y ranelato de estroncio ($\text{C}_{12}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_8\text{SSr}_2$) o combinaciones de los mismos; opcionalmente en donde el compuesto de estroncio comprende hidroxiapatita sustituida con estroncio.
- 20 5. Una suspensión sólida para su uso según la reivindicación 4, en donde la hidroxiapatita comprende nanohidroxiapatita.
6. Una suspensión sólida para su uso según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, que comprende una relación de cationes de calcio:estroncio en el intervalo de 0:100 - 99:1.
- 25 7. Una suspensión sólida para su uso según cualquier reivindicación anterior, en donde el óxido de cinc tiene un tamaño de partícula medio en el intervalo de $0,01 \mu\text{m}$ - $100 \mu\text{m}$.
8. Una suspensión sólida para su uso según cualquier reivindicación anterior, que comprende en el intervalo del 20 - 60 % en peso de sólido.
9. Una suspensión sólida para su uso según cualquier reivindicación anterior, que comprende óxido de cinc en el intervalo del 0,25 - 5,0 % en peso de la suspensión sólida.
- 30 10. Una suspensión sólida para su uso según cualquier reivindicación anterior, en donde la suspensión sólida es al menos parcialmente biorreabsorbible.
- 35 11. Una suspensión sólida para su uso según cualquier reivindicación anterior, para un uso seleccionado de la regeneración ósea y/o en la reparación de defectos óseos; el tratamiento de defectos óseos que surgen de la osteoporosis, en donde la suspensión sólida va a administrarse al sitio del defecto óseo mediante inyección; y/o el tratamiento de defectos óseos que surgen de la osteoartritis, en donde la suspensión sólida va a administrarse al sitio del defecto óseo mediante inyección.
12. Una suspensión sólida para su uso según cualquier reivindicación anterior, para un uso seleccionado de regeneración ósea ortopédica o espinal, aplicaciones dentales y/o en la reparación de defectos óseos que surgen de la osteoporosis o la osteoartritis.
- 40 13. Un injerto óseo, que comprende la suspensión sólida para su uso de cualquier reivindicación anterior.
14. Un método para preparar una suspensión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende: mezclar una fuente de cationes de estroncio con óxido de cinc.
15. Una suspensión sólida para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la regeneración ósea cosmética, opcionalmente en donde la regeneración ósea cosmética es dental.

Figura 1

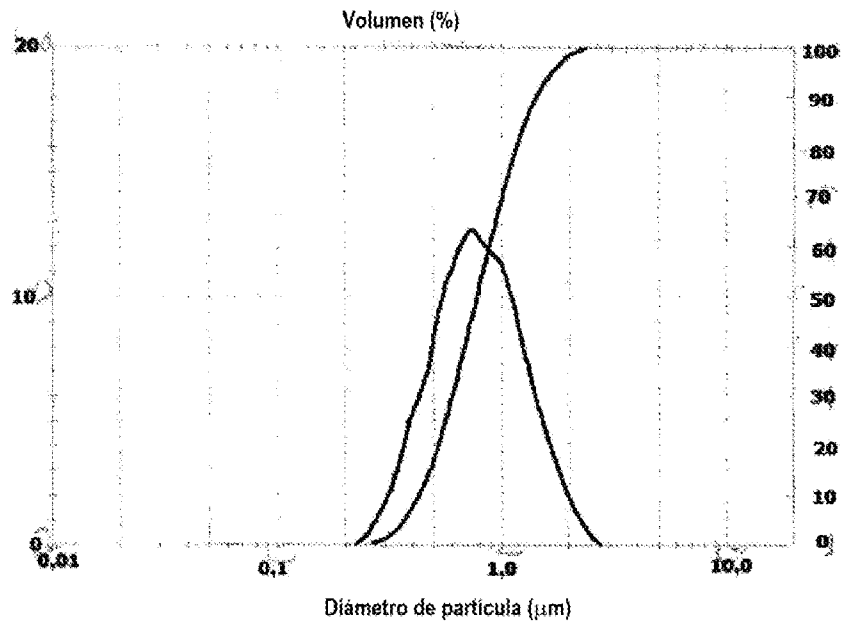


Figura 2

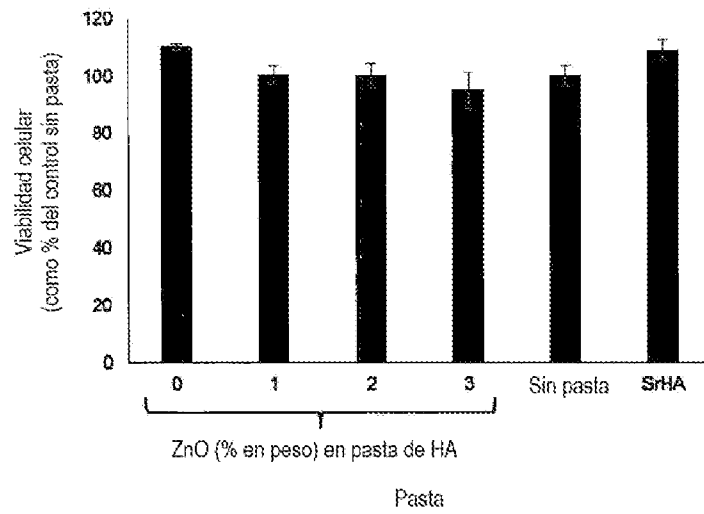


Figura 3

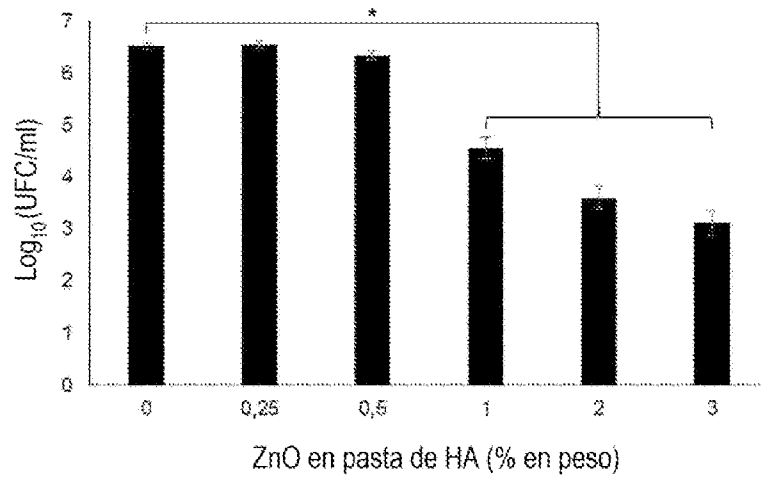


Figura 4

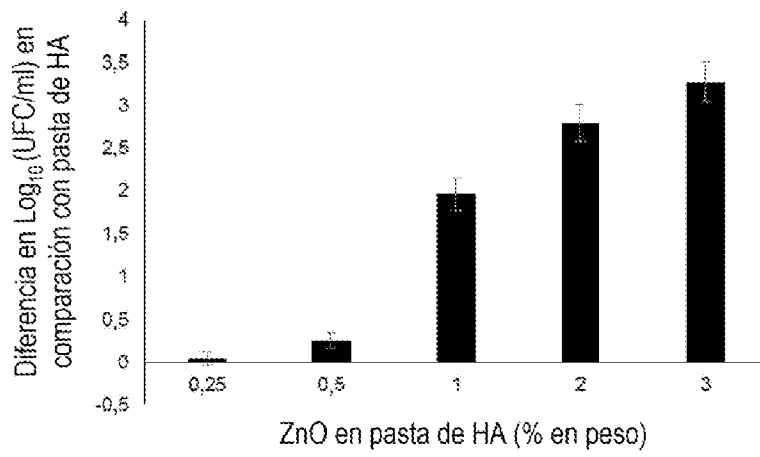


Figura 5

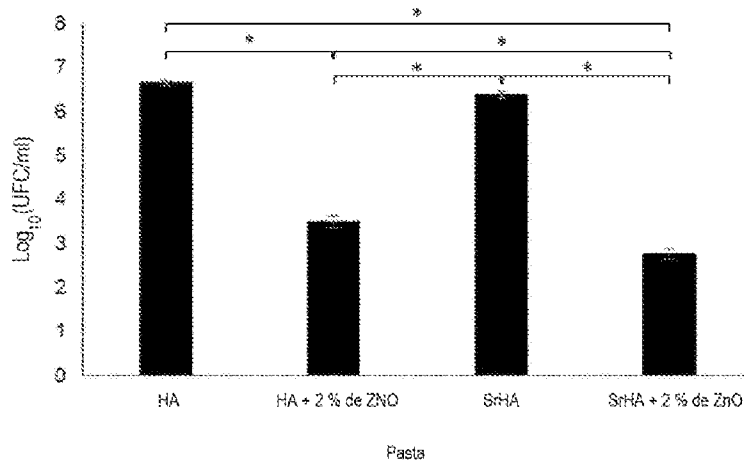


Figura 6

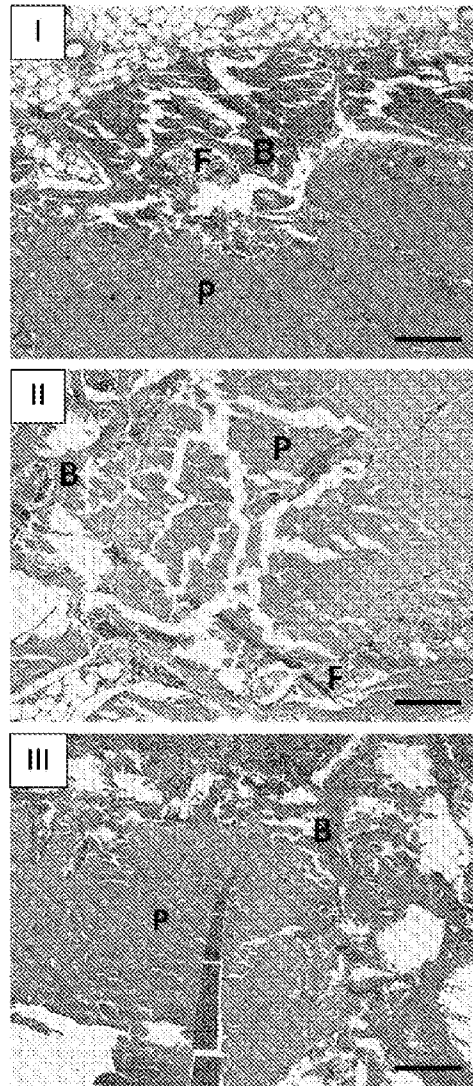


Figura 7

