



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 313 958**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/00** (2006.01)

**C04B 12/02** (2006.01)

**C04B 28/34** (2006.01)

**A61L 24/00** (2006.01)

**A61L 27/12** (2006.01)

**C04B 24/00** (2006.01)

**C04B 14/36** (2006.01)

**A61K 6/06** (2006.01)

**A61L 24/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01932749 .3**

96 Fecha de presentación : **27.04.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1284680**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.02.2003**

54

Título: **Cementos de fosfato de calcio preparados a partir de disoluciones de silicato.**

30

Prioridad: **28.04.2000 US 561324**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2009**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2009**

73

Titular/es: **SK Research and Development, L.L.C.**  
**One North Franklin Street, Suite 2420**  
**Chicago, Illinois 60606, US**

72

Inventor/es: **Constantz, Brent R.**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 313 958 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

# ES 2 313 958 T3

## DESCRIPCIÓN

Cementos de fosfato de calcio preparados a partir de disoluciones de silicato.

### 5 **Campo del invento**

El campo de este invento es el de los cementos de fosfato de calcio.

### 10 **Antecedentes**

10 Los cementos de fosfato de calcio que se preparan mediante combinación de un componente(s) seco y un líquido para formar un material pastoso capaz de fluir que posteriormente es capaz de sedimentar para dar lugar a un producto sólido de fosfato de calcio presentan un gran futuro desde el punto de vista de su utilización como materiales estructurales en los campos ortopédico y dental. Por ejemplo, resulta deseable la posibilidad de inyectar un material  
15 capaz de fluir en el interior del hueco del hueso trabecular y que el material sedimente para dar lugar a un producto sólido mineral de fosfato de calcio capaz de soportar cargas fisiológicas. Los materiales que sedimentan para dar lugar a productos sólidos minerales de fosfato de calcio son de interés particular ya que dichos productos pueden integrarse plenamente en la fase mineral del hueso natural y son susceptibles de remodelado, lo que les convierte en productos extremadamente atractivos desde el punto de vista de su utilización en el campo de la ortopedia y afines.

20 Mientras que se ha desarrollado un gran número de formulaciones diferentes de cemento de fosfato de calcio, existe una continua necesidad para el desarrollo de formulaciones todavía más avanzadas. Resulta de particular interés el desarrollo de formulaciones que sedimentan, en un período de tiempo clínicamente relevante, para dar lugar a productos que presentan resistencia suficiente para actuar como sustitutivos de los huesos trabecular y cortical y que, con el tiempo, pueden ser reemplazadas por hueso natural.

### 25 **Bibliografía relevante**

Las composiciones de fosfato de calcio relevantes para este invento incluyen, pero no se limitan a, las descritas en:  
30 "Production and Characterization of New Calcium Phosphate Cements in the  $\text{CAHPO}_4\text{-alpha-CA}_3(\text{PO}_4)_2$  System: pH, Workability and Setting Times"; J. Materials Science: Materials in Medicine, v. 10(1999) pp. 223-230. Patentes representativas que describen cementos de fosfato de calcio incluyen: 6.027.742; 6.005.162; 5.997.624; 5.976.234; 5.968.253; 5.962.028; 5.954.867; 5.3900.254; 5.697.981; 5.965.729; 5.679.294; 5.580.623; 5.545.254; 5.525.148; 5.281.265; 4.990.163; 4.497.075; y 4.429.691. Las patentes de EE.UU. Nos. 4.161.511 y 4.160.012 describen hexafluorosilicato de sodio.

### 35 **Sumario del invento**

Se proporcionan métodos para producir composiciones capaces de fluir que sedimentan para dar lugar a un producto que contiene fosfato de calcio en un medio *in vivo*, comprendiendo dicho método combinar:

(a) una disolución de silicato; y

(b) reactantes secos que comprenden una fuente de calcio y una fuente de fosfato,

45 en el que dicha disolución de silicato y dichos reactantes secos se combinan en una relación suficiente para producir un material capaz de fluir que sedimenta para dar lugar a un producto que contiene fosfato de calcio que presenta una resistencia a la compresión de al menos alrededor de 20 MPa.

### 50 **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 proporciona un espectro FTIR de un producto generado a partir de un cemento de acuerdo con el invento referido.

55 La Figura 2 proporciona un espectro FTIR de un cemento que se mezcla con una disolución de fosfato de calcio.

### **Descripción de las realizaciones específicas**

Se proporcionan métodos para producir composiciones capaces de fluir, por ejemplo pastas inyectables, que sedimentan para dar lugar a productos de fosfato de calcio. En los métodos referidos, se combinan reactantes secos que incluyen una fuente de calcio y una fuente de fosfato con una disolución de un silicato soluble, por ejemplo silicato de sodio, y los líquidos combinados y los sólidos se mezclan para producir la composición capaz de fluir. También se proporcionan las propias composiciones así como el kit para la preparación de las mismas. Los métodos referidos y las composiciones producidas de este modo presentan utilidad en una amplia gama de aplicaciones, incluyendo la reparación de defectos en tejidos duros, por ejemplo defectos óseos. En la descripción más profunda del invento referido, se describirán primero los métodos referidos, seguido de una descripción de las composiciones producidas de este modo, el kit empleado para prepararlas y los métodos para utilizar las composiciones referidas en métodos de tejido duro, por ejemplo reparación ósea.

## ES 2 313 958 T3

Antes de describir en profundidad el invento referido, debe entenderse que el invento no se encuentra limitado a las realizaciones particulares del invento descrito a continuación, ya que pueden llevarse a cabo realizaciones particulares que todavía se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. También debe entenderse que la terminología empleada tiene la finalidad de describir las realizaciones particulares, y no se pretende que resulte limitante. No obstante, el alcance del presente invento quedará establecido por las reivindicaciones adjuntas.

En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un” y “el” incluyen referencias a plural, a menos que del contexto se deduzcan claramente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos empleados en la presente memoria presentan el mismo significado que tendrían comúnmente para un experto normal en la técnica al que perteneciese este invento.

### *Métodos*

En los métodos referidos, los reactantes secos que incluyen una fuente de calcio y una fuente de fosfato se combinan con una disolución de silicato soluble en condiciones suficientes para producir una composición capaz de fluir que sedimenta para dar lugar a un producto que contiene fosfato de calcio, incluso cuando se encuentra sumergida.

Una característica de los métodos referidos es que se emplea una disolución de un silicato soluble. Por disolución de silicato soluble se entiende una disolución acuosa en la que se encuentra disuelto y/o suspendido un compuesto de silicato. El compuesto de silicato puede ser cualquier compuesto que sea fisiológicamente compatible y que sea soluble en agua. Por soluble en agua se entiende una concentración de al menos alrededor de 1%, normalmente al menos alrededor de 2% y más normalmente al menos alrededor de 5%, en el que la concentración del silicato empleado típicamente varía de alrededor de 0 a 20%, normalmente de alrededor de 5 a 15% y más normalmente de alrededor de 5 a 10%. Silicatos representativos de interés incluyen, pero no se limitan a: silicatos de sodio, silicatos de potasio, borosilicatos, silicatos de magnesio, silicatos de aluminio, silicatos de circonio, silicatos de aluminio y potasio, silicatos de aluminio y magnesio, silicatos de aluminio y sodio, metilsilicatos de sodio, metilsilicatos de potasio, butilsilicatos de sodio, propilsilicatos de sodio, propilsilicatos de litio, silicatos de trietanolamónio, silicatos de tetrametanolamina, hexafluorosilicato de cinc, hexafluorosilicato de amonio, hexafluorosilicato de cobalto, hexafluorosilicato de hierro, hexafluorosilicato de potasio, hexafluorosilicato de níquel, hexafluorosilicato de bario, hexafluorosilicato de hidroxiamonio, hexafluorosilicato de sodio y fluorosilicato de calcio. Las patentes de EE.UU. Nos. 4.161.511 y 4.160.012 describen la preparación de hexafluorosilicato de sodio; cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria a modo de referencia. En muchas realizaciones presentan particular interés las disoluciones de silicato de sodio, describiéndose la preparación de silicato de sodio seco ( $\text{Na}_2\text{SiO}_3$ ,  $\text{Na}_6\text{Si}_2\text{O}_7$  y  $\text{Na}_2\text{Si}_3\text{O}_7$ ) en Faith, Keyes & Clark's INDUSTRIAL CHEMICALS (1975) pp 775-761.

En los métodos referidos, se combinan las disoluciones de silicato soluble descritas anteriormente con reactantes secos que incluyen una fuente de calcio y una fuente de fosfato, en condiciones suficientes para producir una composición capaz de fluir. Típicamente, los reactantes secos que se combinan con la disolución son composiciones en forma de partículas, por ejemplo polvos, en las que el tamaño de partícula de los componentes de las composiciones en forma de partículas típicamente varía de alrededor de 1 a 1000 micrómetros, normalmente de alrededor de 1 a 200 micrómetros y más normalmente de alrededor de 1 a 40 micrómetros.

Como se ha mencionado anteriormente, los reactantes secos incluyen una fuente de calcio y una fuente de fosfato. La fuente de calcio y la fuente de fosfato pueden estar presentes como compuesto sencillo o como dos o más compuestos. Como tal, un fosfato de calcio sencillo presente en los reactantes secos puede ser la fuente de calcio y la fuente de fosfato. De manera alternativa, dos o más compuestos pueden estar presentes en los reactantes secos, en los que los compuestos pueden ser compuestos que contienen calcio, fosfato o calcio y fosfato. Fuentes de fosfato de calcio de interés que pueden estar presentes en los reactantes secos incluyen: MCPM (fosfato de monocalcio monohidratado ó  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ); DCPD (fosfato de dicalcio dihidratado, brusita o  $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), ACP (fosfato de calcio amorfo o  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), DCP (fosfato de dicalcio, monetita o  $\text{CaHPO}_4$ ), fosfato de tricalcio, que incluye tanto  $\alpha$ - como  $\beta$ - $(\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2)$ , fosfato de tetracalcio ( $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ , etc. Fuentes de calcio de interés incluyen: carbonato de calcio ( $\text{CaCO}_3$ ), óxido de calcio ( $\text{CaO}$ ), hidróxido de calcio ( $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ) y similares. Fuentes de fosfato de interés incluyen: ácido fosfórico ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ), todos los fosfatos solubles y similares.

Las relaciones de las cantidades relativas de cada uno de los compuestos distintos de calcio y/o de fosfato en la mezcla de reactantes secos son las que proporcionen el producto deseado de fosfato de calcio tras combinación con el silicato soluble y posterior sedimentación. En muchas realizaciones, la relación total (es decir, de todos los compuestos distintos de calcio y/o de fosfato en los reactantes secos) de calcio con respecto a fosfato en los reactantes secos varía de alrededor de 4:1 a 0,5:1, normalmente de alrededor de 2:1 a 1:1, y más normalmente de alrededor de 1,33:1 a 1,9:1. Los expertos en la técnica conocen una variedad de composiciones de cemento de fosfato de calcio, y tales cementos pueden modificarse fácilmente para dar lugar a los cementos del invento referido mediante sustitución de la disolución de sedimentación de esos cementos por una disolución que contiene silicato. Las composiciones de cemento conocidas por los expertos en la técnica y de interés incluyen, pero no se limitan a, las descritas en las patentes de EE.UU. Nos. 6.027.742; 6.005.162; 5.997.624; 5.976.234; 5.968.253; 5.962.028; 5.954.867; 5.900.254; 5.697.981; 5.695.729; 5.679.294; 5.580.623; 5.545.254; 5.525.148; 5.281.265; 4.990.163; 4.497.075 y 4.429.691.

Uno o más de los líquidos y componentes de reactantes secos anteriores puede incluir un agente activo que module las propiedades del producto al que da lugar la composición capaz de fluir preparada mediante los ajustes del método

## ES 2 313 958 T3

referido. Tales ingredientes adicionales o agentes incluyen: polímeros orgánicos, por ejemplo proteínas, que incluyen proteínas asociadas al hueso que confieren un número de propiedades, tales como mayor resorción, angiogénesis, entrada celular y proliferación, mineralización, formación ósea, desarrollo de osteoclastos y/o osteoblastos, y similares, incluyendo las proteínas específicas de interés osteonectina, sialoproteínas óseas (Bsp),  $\alpha$ -2HS-glicoproteínas, Gla-proteína ósea (Bgp), Gla-proteína de matriz, fosfoglicoproteína ósea, fosfoproteína ósea, proteoglicano óseo, protolípidos, proteína morfogénica ósea, factor de inducción del cartílago, factor de desarrollo derivado de plaquetas, factor de desarrollo óseo y similares; cargas en forma de partículas; sales inorgánicas solubles en agua, por ejemplo NaCl, sulfato de calcio; azúcares, por ejemplo sacarosa, fructosa y glucosa; agentes farmacéuticamente activos, por ejemplo antibióticos; proteínas, polisacáridos u otros polímeros biocompatibles, o similares relacionados con la estructura ósea tales como diferentes formas de colágeno, especialmente el de Tipo I, fibrina, fibrinógeno, queratina, tubulina, elastina y similares, o polisacáridos estructurales, tales como quitina; y similares.

Para la práctica de los métodos referidos, se combinan cantidades apropiadas de los reactantes secos y la disolución de silicato para producir una composición capaz de fluir. En otras palabras, se escoge la relación de los reactantes secos con respecto a disolución de silicato (es decir, la relación de líquidos con respecto a sólidos) con el fin de proporcionar una composición capaz de fluir. En muchas realizaciones, se escoge la relación de líquidos con respecto a sólidos para proporcionar una composición capaz de fluir que presente una viscosidad que varía desde la de la leche a la de la arcilla de modelar. Como tal, la relación de líquidos con respecto a sólidos empleada en los métodos referidos típicamente varía de alrededor de 0,2 a 1,0, normalmente de alrededor de 0,3 a 0,6. Resultan de particular en muchas realizaciones los métodos para producir una composición de pasta, en la que la relación de líquido con respecto a sólidos utilizada en dichos métodos típicamente varía de alrededor de 0,25 a 0,5, normalmente de alrededor de 0,3 a 0,45. La utilización de silicato de sodio como líquido permite utilizar una relación más baja de líquidos con respecto a sólidos, lo que da lugar a una masa final endurecida menos porosa y más resistente.

Como se ha mencionado anteriormente, se combinan las cantidades necesarias de reactantes secos y disolución de silicato, en condiciones suficientes para producir la composición de producto capaz de fluir. Como tales, los componentes seco y líquido se combinan típicamente bajo condiciones de agitación o de mezcla, de forma tal que se produzca una composición homogénea a partir de los componentes seco y líquido. La mezcla puede conseguirse empleando medios apropiados, que incluyen mezcla manual como al descrita en la patente de EE.UU. N°. 6.005.162 y mezcla automática como la descrita en el documento WO 98/28068. El dispositivo descrito en el documento 5980482 también resulta de interés.

Debido a que la disolución de silicato mejora la velocidad y la capacidad de mezcla de los componentes, es posible utilizar un tubo cilíndrico simple con fines tanto de dispositivo de almacenamiento y de envasado como de dispositivo de mezcla y suministro. El tubo de plástico se separa en al menos dos, y normalmente dos secciones, compartimentos o partes. Una sección o parte contiene la disolución de silicato, como se ha descrito anteriormente, y la otra sección, compartimento o parte contiene el componente en forma de polvo, como se ha descrito anteriormente. Los dos compartimentos están separados el uno del otro por medio de una barrera fácilmente desprendible que es posible retirar rápidamente durante la preparación del cemento envasado. En el dispositivo puede estar presente cualquier barrera desprendible apropiada, considerándose los dispositivos de sujeción de tipo bolsa para diálisis o análogos como medios de barrera representativos de interés. Otro medio de barrera representativo de interés es una barrera de ruptura, como se describe en el documento WO 98/28068 y en 5.362.654. Cuando se encuentran listos para ser mezclados, se retira el dispositivo de sujeción o el otro medio de barrera entre las dos áreas (líquido y polvo) (por ejemplo desprovisto de dispositivo de sujeción), y los contenidos simplemente se mezclan a mano. Las etapas anteriores pueden llevarse a cabo a través de una segunda cubierta externa con el fin de garantizar la esterilidad - es decir, los elementos de envasado descritos anteriormente pueden estar presentes en una segunda cubierta externa para garantizar la esterilidad. Posteriormente, es posible retirar la cubierta externa y suministrar los componentes mezclados a partir del tubo, desde un extremo del tubo de almacenamiento/mezcla, llevando a cabo una acción peristáltica. El dispositivo de mezcla es relativamente simple de utilizar y barato de suministrar, no siendo necesarios componentes adicionales - y siendo desechable todo el dispositivo de mezcla. Este dispositivo proporciona ventajas con respecto al descrito en la patente de EE.UU. 5980482.

La temperatura del entorno en el que tiene lugar la combinación o la mezcla de los componentes seco y líquido es suficiente para proporcionar un producto que tiene las características deseadas de sedimentación y resistencia, y típicamente varía de alrededor de 0 a 50°C, normalmente de alrededor de 20 a 30°C. La mezcla tiene lugar durante un período de tiempo suficiente para que se produzca la composición capaz de fluir, y generalmente tiene lugar durante un período de tiempo que varía de alrededor de 15 a 100 segundos, normalmente de alrededor de 15 a 50 segundos y más normalmente de alrededor de 15 a 30 segundos. El empleo de silicato de sodio hace que los tiempos de mezcla sean más cortos que cuando se emplean otros líquidos y la pasta presenta una textura "resbaladiza".

Los protocolos descritos anteriormente dan lugar a una composición capaz de fluir que es capaz de sedimentar para dar lugar a un producto mineral de fosfato de calcio, como se describe en detalle a continuación.

### *Composiciones capaces de fluir*

Las composiciones capaces de fluir producidas mediante los métodos descritos anteriormente son las que sedimentan para dar lugar un producto biológicamente compatible y, con frecuencia, re-absorbible y/o re-modelable. La expresión capaz de fluir incluye composiciones pastosas, así como también composiciones más líquidas. Como tal, el

## ES 2 313 958 T3

tiempo de viscosidad de las composiciones capaces de fluir referidas, definido como los períodos de tiempo durante los cuales la composición mezclada se inyecta a través de un ajuste estándar Luer-lok tras la mezcla, típicamente varía hasta 10 minutos, normalmente hasta 7 minutos y más normalmente hasta 4 minutos. Las composiciones de pasta que presentan una viscosidad inyectables que varía hasta 5 minutos, normalmente de hasta alrededor de 4 minutos, son de particular interés en muchas realizaciones. Las pastas que permanecen con consistencia pastosa durante un período de tiempo largo pueden ser desplazadas por el hueso que sangra, una vez implantadas en el interior del cuerpo, lo que da lugar a la creación de una interfase de sangre entre el cemento y el hueso antes de que se produzca el endurecimiento del cemento.

Las composiciones producidas por el invento referido sedimentan para dar lugar a productos que contienen mineral de fosfato de calcio. Por producto que contiene mineral de fosfato de calcio se entiende un producto sólido que incluye uno o más, normalmente uno de manera fundamental, mineral de fosfato de calcio. En muchas realizaciones, el mineral de fosfato de calcio es uno que generalmente es poco cristalino, para que resulte re-absorbible y, con frecuencia, remodelable, con el tiempo una vez implantado en el interior de un punto fisiológico. La relación de calcio con respecto a fosfato en el producto puede variar dependiendo de los reactantes particulares y de las cantidades empleadas de éstos para producirlo, pero típicamente varía de alrededor de 2:1 a 1,33:1, normalmente de alrededor de 1,5:1 a 1,8:1 y más normalmente de alrededor de 1,6:1 a 1,7:1. Los productos de apatita son de particular interés en muchas realizaciones, ya que los productos de apatita presentan una relación de calcio con respecto a fosfato que varía de alrededor de 1,33:1 a 2,0:1, incluyendo tanto hidroxiapatita como sus análogos deficientes en calcio, incluyendo hidroxiapatita sustituida con carbonato (es decir, dalita), etc. La composición pastosa está en muchas realizaciones, preferiblemente una que es capaz de sedimentar para dar lugar a un producto de hidroxiapatita, y más preferiblemente para dar lugar a hidroxiapatita, es decir dalita, que presenta una sustitución de carbonato de alrededor de 2 a 10%, normalmente de 2 a 8% en peso del producto final.

El período de tiempo necesario para que las composiciones endurezcan o “sedimenten” puede variar. Por sedimentación se entiende: el Ensayo de Aguja de Gilmore (ASTM C266-89), modificado con el cemento sumergido a 37°C en disolución salina fisiológica. Los tiempos de sedimentación de los cementos referidos pueden variar de alrededor de 30 segundos a 30 minutos, y normalmente varían de alrededor de 2 a 15 minutos y más normalmente de alrededor de 4 a 12 minutos. En muchas realizaciones, la composición capaz de fluir sedimenta en un período de tiempo clínicamente relevante. Por período de tiempo clínicamente relevante se entiende que la composición pastosa sedimenta en menos de alrededor de 20 minutos, normalmente menos de alrededor de 15 minutos y con frecuencia en menos de alrededor de 10 minutos, permaneciendo la composición con capacidad para fluir durante al menos alrededor de 1 minuto, normalmente al menos de alrededor de 2 minutos y, en muchas realizaciones, durante al menos de alrededor de 5 minutos, tras la combinación o la mezcla del líquido precursor y de los componentes de cemento seco. La utilización de disoluciones de silicato hace que los cementos sedimenten más rápido que los mismos cementos cuando únicamente se emplea agua; la velocidad de sedimentación aumenta positivamente al aumentar las concentraciones de silicato.

La resistencia a la compresión del producto obtenido por sedimentación de la composición capaz de fluir puede variar de forma considerable dependiendo de los componentes particulares empleados para producirlo. Un producto que presente una resistencia a la compresión suficiente para ser utilizado como material estructural de hueso trabecular resulta de especial interés en muchas realizaciones. Por material estructural de hueso trabecular se entiende un material que pueda ser utilizado como material sustitutivo de hueso trabecular y que sea capaz de soportar las cargas fisiológicas de compresión que experimenta el hueso de compresión al menos en condiciones fisiológicas normales. Como tal, el material pastoso capaz de fluir referido es el que sedimenta para dar lugar a un producto que tiene resistencia a la compresión de al menos alrededor de 20, normalmente de al menos alrededor de 40 y más normalmente de al menos alrededor de 50 MPa, medido mediante el ensayo descrito en Morgan, EF y col., 1997, Mechanical Properties of Carbonated Apatite Bone Mineral Substitute: Strength, Fracture and Fatigue Behavior. J. Materials Science: Materials in Medicine. V. 8, pp 559-570, en el que la resistencia a la compresión del producto final de apatita puede ser de hasta 60 o mayor. La inclusión del silicato permite la utilización de relaciones más bajas de líquido con respecto a sólidos, lo que da lugar a valores considerablemente más elevados de resistencia a la compresión. Es posible obtener valores de resistencia a la compresión que varían de 100 a 200 MPa.

La composición pastosa capaz de fluir es capaz de sedimentar en un entorno de fluido, tal como un entorno *in vivo* en un punto de reparación del hueso. Como tal, la composición de pasta capaz de fluir puede sedimentar en un entorno húmedo, por ejemplo uno que se encuentre lleno de sangre y de otros fluidos fisiológicos. Por tanto, no es necesario que, durante la utilización, el punto en el que se administra la composición capaz de fluir permanezca seco.

### *Aplicaciones*

Los métodos referidos y las composiciones producidas de ese modo, como se ha descrito anteriormente, presentan utilidad en aplicaciones en las que resulta deseable introducir una material capaz de fluir y de sedimentar para dar lugar a un producto sólido de fosfato de calcio en el interior de un punto fisiológico de interés, tal como aplicaciones dentales, craneo-maxilofaciales y ortopédicas. En aplicaciones ortopédicas, generalmente se prepara el cemento, como se ha descrito anteriormente, y se introduce en el punto de reparación del hueso, comprendiendo dicho punto hueso trabecular y/o hueso cortical. Las aplicaciones ortopédicas en las que el cemento preparado mediante el sistema del invento presenta utilidad incluyen el tratamiento de fracturas y/o acrecencia de implantes, anfitriones de mamíferos, particularmente en humanos. En dichas metodologías de tratamiento de fracturas, en primer lugar se reduce la fractu-

## ES 2 313 958 T3

ra. Tras la reducción de la fractura, se introduce el material estructural capaz de fluir preparado mediante el sistema referido en el interior del tejido trabecular en la zona de la fractura, empleando para ello el dispositivo de suministro descrito anteriormente. Las indicaciones dentales específicas, craneo-maxilofaciales y ortopédicas en las que el invento referido presenta utilidad incluyen, pero no se limitan a, las descritas en el documento WO 98/28068. En otras realizaciones, las composiciones referidas presentan utilidad en la administración de fármacos, ya que son capaces de actuar como depósitos de fármaco de larga duración tras producirse la administración en un punto fisiológico. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 5.904.718 y 5.968.253.

### Kit

También se proporciona un kit que comprende el cemento referido, en el que los componentes seco y líquido pueden estar presentes en recipientes separados del kit, o algunos de los componentes pueden combinarse en el interior de un recipiente, tal como un kit en el que los componentes secos están presentes en un primer recipiente y los componentes líquidos están presentes en un segundo recipiente, en el que los recipientes pueden o no estar presentes con una configuración combinada, como se describe en el documento WO 98/28068.

Los siguientes ejemplos se presentan a modo de ilustración y no a modo de limitación.

### Parte experimental

#### Ejemplo 1

Se combinaron 5 g de polvo Norian SRS combinado (MCPM, Calcita, alfa-TCP; NSW0# 455A) (disponible en Norian Corporation, Cupertino CA) en un mortero de vidrio y pestal con 4,0 gramos de líquido de silicato de sodio (Fischer Scientific). La mezcla endureció muy rápidamente, en menos de un minuto. No se generó calor aparente o medible. Se sumergieron las piezas endurecidas en agua destilada. El pH del cemento endurecido y humectado fue de aproximadamente 10.

#### Ejemplo 2

Se preparó una disolución diluida de silicato de sodio disolviendo 2 ml de líquido de silicato de sodio (Fischer Scientific) en 24 ml de agua destilada. El pH de esta disolución diluida fue de 11,5. Se combinaron 5 gramos de polvo Norian SRS combinado (MCPM, Calcita, alfa-TCP; NSW0# 455A) en un mortero de vidrio y pestal con 2,5 gramos de la disolución diluida de silicato de sodio. Se molió la mezcla en un mortero de vidrio y pestal durante dos minutos, dando lugar de forma casi instantánea a la formación de una pasta muy cremosa. No se observó generación térmica o de olor. A los dos minutos, se extrajo la pasta del mortero mediante "raspado", presentando una consistencia buena, manejable e inyectable. La pasta se conformó en dos esferas y se sumergió en agua destilada a temperatura ambiente. Las esferas se mostraron duras al tacto a los 10 minutos y resultó difícil hacer una impresión sobre sus respectivas superficies. Se puso agua destilada en el mortero y se expuso la pasta restante del mortero que se encontraba fuertemente adherida a la pared del mismo y que no sería posible lavarla con el chorro de agua destilada. El pH del agua que revestía la pasta endurecida fue de entre 7 y 8, aproximadamente 7,8. Tras sumergirlas en agua destilada durante un día, una semana y un mes, las esferas permanecieron intactas y aparentaron una resistencia a la compresión bien por encima de 50 mPa.

#### Ejemplo 3

Otra formulación de base preferida es  $1,5 \text{ CaHPO}_4 + 0,5 \text{ CaCO}_3 + \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  que se mezcló con una disolución de silicato de sodio diluido para dar lugar a  $\text{Ca}_{5-2}/\text{Na}_z(\text{PO}_4)_{3-2}/\text{x}^{-4}/\text{y}(\text{CO}_3)\text{x}(\text{SiO}_4)\text{yOH} + \text{Na}^+ + \text{HCO}_3^-$  (exceso).

#### Ejemplo 4

#### *Espectrograma Infrarrojo de Transformada de Fourier*

Se obtuvo el espectro de la muestra del Ejemplo 1 en la aplicación que había sido almacenada en medio acuoso durante 12 meses a 25°C y se proporciona en la Figura 1. El espectro resulta casi idéntico al del cemento Norian® SRS® mezclado con disolución estándar de fosfato de sodio, espectro que se muestra en la Figura 2. Nótese que el pico a número de onda 3500 representa interacciones oxígeno-hidrógeno relacionadas con el contenido de agua de la muestra.

Resulta evidente a partir de los resultados anteriores y de la discusión que los cementos de fosfato de calcio que emplean líquidos de silicato pueden mezclarse muy rápida y fácilmente sin la necesidad de dispositivos especializados de mezcla, son inyectables, sedimentan rápidamente, y son capaces de obtener resistencias elevadas debido a las pequeñas relaciones de líquidos con respecto a sólidos empleadas. Como tal, el invento referido representa una contribución importante a la técnica.

Con respecto al invento descrito completamente, resultará evidente para alguien experto en la técnica que se pueden llevar a cabo muchos cambios y modificaciones del mismo sin que ello suponga apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

# ES 2 313 958 T3

## REIVINDICACIONES

5 1. Un método para producir una composición capaz de fluir que sedimenta para dar lugar a un producto que contiene fosfato de calcio en un medio *in vivo*, comprendiendo dicho método combinar:

(a) una disolución de silicato; y

(b) reactantes secos que comprenden una fuente de calcio y una fuente de fosfato,

10 en el que dicha disolución de silicato y dichos reactantes secos se combinan con una relación suficiente para producir un material capaz de fluir que sedimenta para dar lugar a un producto que contiene fosfato de calcio que presenta una resistencia a la compresión de al menos alrededor de 20 MPa.

15 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha relación varía de alrededor de 0,2:1 a 0,7:1.

3. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que dicha disolución de silicato es una disolución de un silicato soluble que presenta una concentración que varía de alrededor de 1% a 15%.

20 4. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que dicho silicato soluble es silicato de sodio.

5. Un kit para ser utilizado en la preparación de una composición capaz de fluir que sedimenta para dar lugar a un producto que contiene fosfato de calcio en un medio *in vivo*, comprendiendo dicho kit:

25 (a) reactantes secos que comprenden una fuente de calcio y una fuente de fosfato; y

(b) una disolución de un silicato soluble,

30 en el que la disolución de silicato soluble y los reactantes secos están en una relación suficiente para producir un material capaz de fluir que sedimenta para dar lugar a un producto que contiene fosfato de calcio que presenta una resistencia a la compresión de al menos alrededor de 20 MPa.

6. Un cemento de fosfato de calcio envasado, comprendiendo dicho cemento envasado:

35 un elemento tubular separado en compartimientos primero y segundo por medio de una barrera desprendible;

reactantes secos que comprenden una fuente de calcio y de fosfato presentes en dicho primer compartimiento; y

40 una disolución de un silicato soluble presente en dicho segundo compartimiento.

7. El cemento de fosfato de calcio envasado de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicha barrera desprendible es un dispositivo de sujeción.

45 8. El cemento de fosfato de calcio envasado de acuerdo con las reivindicaciones 6 ó 7, en el que dicha barrera desprendible es una barrera precedera.

50 9. El cemento de fosfato de calcio envasado de acuerdo con las reivindicaciones 6 a 8, en el que dicho elemento tubular está presente en el interior de un segundo elemento para mantener la esterilidad.

55

60

65

Figura 1

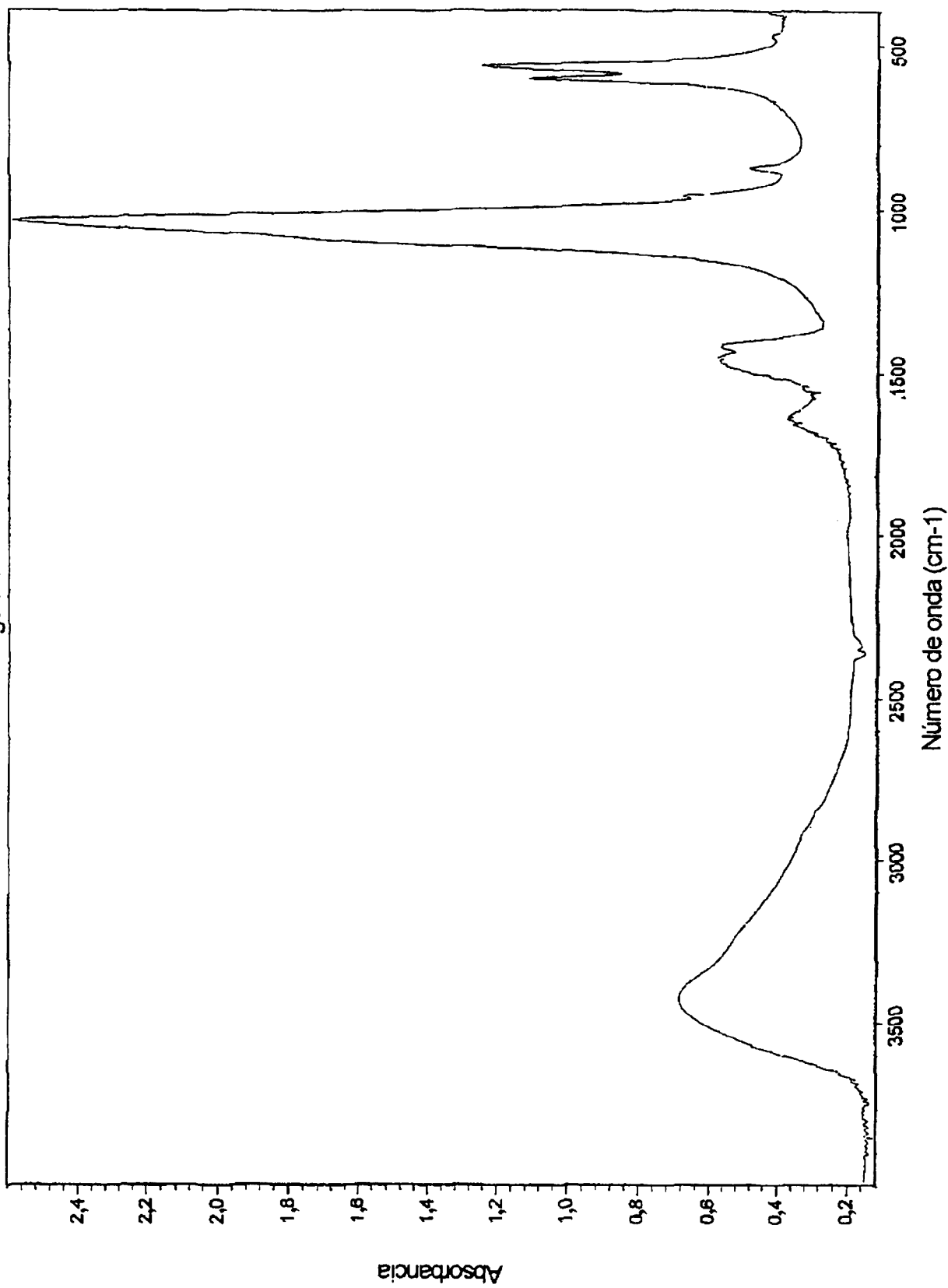


Figura 2

