

①9



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



①1 Número de publicación: **2 365 091**

②1 Número de solicitud: 201000359

⑤1 Int. Cl.:  
**A61L 24/02** (2006.01)  
**A61K 6/06** (2006.01)

①2

SOLICITUD DE PATENTE

A1

②2 Fecha de presentación: **12.03.2010**

④3 Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.2011**

④3 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**22.09.2011**

⑦1 Solicitante/s: **Universitat Politècnica de Catalunya  
c/ Jordi Girona, 31  
08034 Barcelona, ES**

⑦2 Inventor/es: **Ginebra Molins, Maria Pau y  
Mestres Beà, Gemma**

⑦4 Agente: **No consta**

⑤4 Título: **Un cemento inorgánico para aplicaciones biomédicas, procedimiento para su preparación y uso de dicho cemento.**

⑤7 Resumen:

Un cemento inorgánico para aplicaciones biomédicas, procedimiento para su preparación y uso de dicho cemento.

Se propone la preparación de un cemento basado en fosfato de magnesio y sodio con aplicaciones clínicas en cirugía ósea y odontología. Este cemento presenta como propiedad principal un efecto antimicrobiano intrínseco. Asimismo, presenta una alta velocidad de fraguado, acompañada de una elevada resistencia a la compresión a tiempos cortos. Otra propiedad inherente de estos cementos es su carácter adhesivo y su reabsorción *in vivo*. Se indica la utilización del cemento para aplicaciones óseas y dentales, así como el llenado de defectos óseos o el sellado de cavidades dentales. El cemento está especialmente indicado en casos en los que fuera necesario un efecto antimicrobiano y/o unas propiedades adhesivas.

ES 2 365 091 A1

## DESCRIPCIÓN

Un cemento inorgánico para aplicaciones biomédicas, procedimiento para su preparación y uso de dicho cemento

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a biomateriales para la regeneración de tejidos duros: cirugía ósea y odontología. Estos materiales se pueden preparar en forma de gránulos, cementos, recubrimientos, cerámicas densas o porosas, etc. Se pueden aplicar para rellenar cavidades óseas, estabilizar fracturas óseas y recubrir prótesis o implantes.

10 El cemento de la presente invención, se obtiene a partir de óxido de magnesio y un fosfato de sodio y está especialmente indicado en casos en que es necesario un efecto antimicrobiano, por ejemplo, en infecciones asociadas a prótesis metálicas (periimplantitis). Por otro lado, sus propiedades adhesivas le hacen útil para la fijación de prótesis o implantes dentales, en el tratamiento de patologías periapicales o, en general, para realizar sellados en tratamientos de endodoncia. Asimismo, pueden actuar como soportes de liberación de fármacos (*Drug Delivery systems*) y de crecimiento celular en ingeniería de tejidos (*Tissue Engineerings scaffolds*). La presente invención se refiere también a procedimientos para la obtención de dichos biomateriales.

15 Esta invención también se refiere a un procedimiento para la preparación del citado cemento y a un uso de dicho cemento para aplicaciones óseas y dentales.

**Estado de la técnica anterior**

Desde mediados de los años ochenta, la comunidad científica ha realizado importantes avances en el campo del diseño y la fabricación de nuevos materiales para la sustitución y la regeneración del tejido óseo. Un tipo de materiales que ha sido ampliamente estudiado es el de los materiales basados en fosfato de calcio. De entre las distintas formas en las que se pueden emplear los fosfatos de calcio, los cementos merecen especial atención debido a ciertas ventajas intrínsecas como su moldeabilidad y perfecta adaptación a la cavidad ósea, la posibilidad de inyectarlos utilizando técnicas mínimamente invasivas y el hecho que dentro del cuerpo se transformen dando lugar a hidroxiapatita u otro fosfato de calcio, provocando a su vez el fraguado del cemento. Es de destacar que la hidroxiapatita que se puede obtener como producto de fraguado de un cemento de fosfato de calcio presenta numerosas similitudes con el componente óseo inorgánico natural, tales como la composición química y el tamaño nanométrico de los cristales [1].

35 A pesar de la reconocida capacidad de los cementos apatíticos para regenerar satisfactoriamente el hueso dañado, también presentan ciertas limitaciones. Por un lado, la reacción de fraguado y endurecimiento es lenta, y sus propiedades mecánicas son pobres, teniendo una elevada fragilidad [1]; por otro lado, su reabsorción *in vivo* no es suficientemente rápida [2].

40 En un ámbito muy distante al de los biomateriales, el de la ingeniería civil y la edificación, diversos estudios realizados durante los últimos 30 años han llevado al desarrollo de cementos basados en fosfato de magnesio. Estos cementos se obtienen a partir de óxido de magnesio (MgO) y dihidrogenofosfato de amonio ( $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ ), produciendo estruvita ( $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ), un fosfato de magnesio y amonio, como producto final de la reacción. En la actualidad son materiales ampliamente utilizados en el campo de la construcción, que se caracterizan por una elevada velocidad de fraguado, y una alta resistencia mecánica [3-5].

45 Cabe destacar que en el campo correspondiente a la biomedicina existen muy pocos estudios que analicen la viabilidad de la utilización de cementos basados en fosfatos de magnesio. Wu *et al.* propusieron la preparación de un cemento de fosfato de magnesio, basado en óxido de magnesio y dihidrogenofosfato de amonio, y su combinación con cementos de fosfato de calcio en distintas proporciones. Los estudios *in vitro* mostraron que los cementos fraguados eran biocompatibles. Asimismo, la implantación *in vivo* de un cemento basado en una mezcla de fosfato de magnesio y de fosfato de calcio mostró que dicho material no era tóxico [6]. No obstante, el hecho que uno de los reactivos utilizados fuera el dihidrógeno fosfato de amonio, posible liberador de amoníaco y/o de iones amonio en el medio circundante [7], no parece óptimo desde el punto de vista de la inocuidad del material o de posibles efectos secundarios. Cabe señalar que en la patente US 7,094,286 B2, se propone la preparación de cementos de fosfato de magnesio utilizando como posible fuente de fosfato, además del fosfato de amonio o el polifosfato de amonio, el fosfato monocálcico monohidratado o el fosfato monocálcico anhidro, y mezclándolo además con un cemento de fosfato de calcio [8].

50 En las patentes US 7,115,163 B2 y US 6,692,563 B2, Zimmermann presenta también un cemento que consiste, después del fraguado, en una mezcla de fosfato de amonio y magnesio, y fosfato de calcio (a pesar de que en los títulos de las patentes solamente se hace referencia al cemento de fosfato de amonio y magnesio). Dicho material se presenta como biológicamente degradable y con propiedades adhesivas [9, 10]. Finalmente, en la patente US 6,533,821 B1, Lally propone un bioadhesivo consistente en la mezcla de fosfato de potasio, un óxido metálico, un compuesto que contiene calcio y agua [11].

65 En una línea bastante diferente, recientemente Klammert *et al.* han desarrollado un cemento de fosfato de calcio y magnesio formado a partir de la reacción de fosfato tricálcico sustituido con magnesio con fosfato monocálcico monohidratado, obteniéndose como producto de la reacción una mezcla de brushita y newberita. Dicho cemento presenta como resultados más significativos un incremento de las propiedades mecánicas y una mayor proliferación celular [12].

**Breve explicación de la invención**

A diferencia de los trabajos y solicitudes de patente mencionados, esta invención propone un cemento inorgánico basado en óxido de magnesio y un fosfato de sodio, para aplicaciones clínicas, óseas o dentales. Dicho cemento presenta varias propiedades intrínsecas que le dotan de especial interés. La primera característica a destacar del material es que incrementa el pH de su entorno inmediato, propiedad que le confiere un efecto antimicrobiano, como se ha comprobado anteriormente en otros materiales [13-15]. Además, el oxígeno activo liberado por uno de los componentes presente en el cemento, el óxido de magnesio, refuerza dicho efecto [16]. Estas propiedades antimicrobianas convierten al cemento desarrollado en un candidato ideal para algunas aplicaciones clínicas en las que se debe combatir un proceso infeccioso, como puede ser el caso de infecciones asociadas a implantes óseos o dentales (periimplantitis), o ciertas patologías pulpares o periapicales, entre otras aplicaciones.

Además de las propiedades antimicrobianas, el cemento desarrollado presenta una elevada resistencia mecánica y un fraguado rápido, lo que le confiere una alta resistencia a tiempos muy cortos, característica común a otros cementos de fosfato de magnesio. Estas propiedades confieren al material la capacidad de soportar cargas poco tiempo después de su implantación, a diferencia de los cementos de fosfato de calcio. Además, también tienen una elevada capacidad de adhesión a objetos o materiales vivos.

La composición del material se ha optimizado con la finalidad de garantizar una buena biocompatibilidad, concretamente en dos aspectos: i) se ha ajustado la formulación del cemento para reducir la exotermia de la reacción de fraguado, con el fin de evitar la necrosis del tejido, ii) se propone la utilización de un fosfato de sodio como fuente de fosfato, con lo cual se evita o se reduce la liberación de subproductos tóxicos, cuya liberación puede aparecer en los cementos de magnesio que contienen fosfato de amonio [7, 17].

La preparación de tal cemento requiere básicamente dos tipos de componentes: a) un óxido, en el presente caso óxido de magnesio y b) uno o más compuestos que contengan fosfatos, en la presente invención fosfato de sodio. Además, se puede añadir un retardante de la reacción de fraguado para prolongar el tiempo de fraguado y, a la vez, amortiguar la reacción exotérmica que se produce al mezclar los reactivos. Existen también otros parámetros que permiten controlar el calor que se libera durante la reacción de fraguado, como la reactividad del óxido, el tamaño de las partículas de los reactivos y la relación líquido/polvo del cemento.

Finalmente, es importante destacar que el producto de la reacción es un fosfato de magnesio y sodio amorfo, a diferencia del producto formado cuando se utiliza fosfato de amonio como reactivo, en cuyo caso se forma mayoritariamente estruvita, un compuesto cristalino [17].

**Explicación detallada de la invención**

Esta invención presenta un cemento inorgánico para aplicaciones óseas y/o dentales, que comprende una mezcla de una fase sólida formada por óxido de magnesio (MgO) y un fosfato de sodio, y una fase líquida formada por agua o una solución acuosa. El cemento en cuestión posee varias propiedades específicas que le dotan de especial interés. Con la finalidad de potenciar dichas propiedades, se han optimizado las condiciones de preparación del material, tal como se detalla a continuación.

Un primer aspecto de esta invención es que el cemento tiene un efecto antimicrobiano intrínseco. Este efecto es debido a la composición del cemento. Por un lado, el incremento de pH que se produce en el medio que rodea el cemento [13-15] y, por otro, el oxígeno activo que se libera en el medio debido a la presencia de óxido de magnesio en exceso [16] son los mecanismos por los cuales se produce dicho efecto. Por los motivos expuestos, entre otros que se explicarán más adelante, el óxido de magnesio se añade en una cantidad molar mayor que la de la sal de fosfato, de modo que se potencian las propiedades antimicrobianas del cemento. Dichas propiedades antimicrobianas tienen un interés especial ya que convierten el cemento en un candidato muy adecuado para algunos tratamientos en cirugía ortopédica y en cirugía endodóntica, entre otras posibles aplicaciones.

Un segundo aspecto de esta invención es que dicho cemento presenta un fraguado rápido, con una resistencia a la compresión elevada a tiempos cortos. Hay varios parámetros que influyen en las propiedades mecánicas y el tiempo de fraguado, tales como la proporción del óxido respecto al compuesto que contiene fosfatos, la reactividad del óxido, los reactivos utilizados, la relación líquido/polvo para preparar el cemento y la cantidad de retardante añadido.

Un tercer aspecto de esta invención, imprescindible para que este material pueda utilizarse en aplicaciones clínicas, es que sea biocompatible. Para ello es necesario que: i) durante la reacción de fraguado el cemento no alcance temperaturas superiores a los 40-45°C, que representa un umbral por encima del cual puede comenzar la desnaturalización de las proteínas y la necrosis de los tejidos circundantes, y ii) no haya liberación de subproductos tóxicos. Ambas condiciones se pueden controlar, de forma respectiva, mediante i) el control de la cinética de la reacción de fraguado, por ejemplo, disminuyendo la reactividad de los reactivos, aumentando el tamaño de partícula de los mismos y/o añadiendo un retardante en la reacción; ii) la selección de reactivos que no contengan elementos químicos o compuestos susceptibles de presentar efectos nocivos, como puede ser el caso del fosfato de amonio presente en los cementos de fosfato de magnesio y amonio [7-10].

## ES 2 365 091 A1

Un cuarto aspecto de esta invención es la formación de un producto de reacción amorfo, a diferencia del producto cristalino que se obtiene en los cementos basados en óxido de magnesio y fosfato de amonio, en los cuales se forma estruvita [17].

5 Un quinto aspecto de esta invención es la alta adhesión que presenta el cemento a objetos o materiales vivos.

El procedimiento de preparación del cemento propuesto requiere dos componentes. Por un lado, un óxido de magnesio que favorece una elevada basicidad del material final y, por otro lado, un compuesto que contenga fosfatos, el cual es ligeramente ácido. Se puede añadir también un retardante, el cual hace más lenta la reacción de fraguado y así permite reducir la exotermia del proceso, producida por la reacción entre el componente básico y el ácido. Dado que el calor liberado durante el fraguado podría ser perjudicial para el tejido circundante, la reducción de la exotermia de la reacción es un aspecto clave de esta invención. Además de la adición de un retardante, la exotermia también se puede reducir disminuyendo la reactividad de los reactivos, aumentando el tamaño de partícula de los mismos y/o aumentando la relación líquido/polvo del cemento. Cuanto más retardante se añade al polvo de cemento, mayor es el tiempo de fraguado y menor es la temperatura que alcanza el cemento al fraguar.

A continuación se indican los reactivos recomendados para la preparación de cementos de fosfato de magnesio y sodio. El compuesto básico es el proveedor del magnesio, y la opción preferida es óxido de magnesio (MgO).

20 Como fuente de fosfato se propone el uso de una sal de fosfato de sodio, siendo el reactivo preferido el dihidroge-  
nofosfato de sodio ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ). También se puede combinar el dihidrógeno fosfato de sodio con otro fosfato como el  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ , en distintas relaciones molares.

Los posibles compuestos que se pueden utilizar como retardantes son el fluorosilicato de sodio, el polifosfato de sodio, el borato de sodio, ácido bórico, el éster de ácido bórico, y mezclas derivadas de ellos. Entre los mencionados, el borato de sodio decahidratado o bórax ( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ ) es el preferido. El retardante puede añadirse en fase sólida al polvo del cemento o disolverse en la fase líquida del cemento.

Para favorecer la formación del producto de la reacción [18], así como para potenciar un mayor efecto antimicrobiano, se recomienda que el óxido de magnesio esté en una cantidad molar mayor que el fosfato de sodio. La proporción molar entre el óxido de magnesio y el fosfato de sodio recomendada está en el rango  $1 < \text{MgO}:\text{NaH}_2\text{PO}_4 < 6$ , siendo preferido el rango  $3 < \text{MgO}:\text{NaH}_2\text{PO}_4 < 5$ . La cantidad de retardante añadido regula el tiempo de fraguado, así como las propiedades mecánicas a tiempos cortos y la exotermia de la reacción. La cantidad de retardante a añadir puede variar entre 0,05-10% en peso. De forma preferible, se utiliza una cantidad de retardante entre 2-5% en peso.

A fin de conseguir un fraguado adecuado del cemento, así como una exotermia moderada, es necesario controlar el tamaño de partícula de los reactivos. En el caso del MgO, también es necesario disminuir su reactividad para controlar la exotermia. La reactividad del MgO se puede disminuir mediante la calcinación del mismo, la cual puede realizarse a una temperatura superior a 1400°C, durante 0,5-15 h. El tamaño de partícula del MgO puede variar entre 0,1-100  $\mu\text{m}$ . En caso de que sea necesario, se puede realizar una molienda del MgO para reducir su tamaño de partícula. Los reactivos de fosfato requieren un tamaño de partícula entre 50-500  $\mu\text{m}$  para asegurar una buena mezcla con el compuesto alcalino, pero sin llegar a producir una reacción demasiado exotérmica. En el caso de que sea necesario, se puede realizar una molienda del reactivo de fosfato. Para una mejor eficiencia del retardante, conviene que éste también tenga un tamaño de partícula entre 50-500  $\mu\text{m}$  para asegurar una buena mezcla con los reactivos mayoritarios. En el caso de que sea necesario, se puede realizar una molienda del retardante.

Con referencia al primer aspecto de la invención, en la presente patente se ha argumentado el efecto antimicrobiano del cemento de fosfato de magnesio y sodio por dos efectos complementarios. En otros estudios ha sido demostrado que cuando el pH del medio circundante tiene un valor mayor a 9,5, éste es tóxico para la mayoría de los microbios [13]. Asimismo, el efecto del pH se puede potenciar mediante cambios en las proporciones de los reactivos utilizados, así como en su granulometría y su reactividad. Por ejemplo, el incremento de la reactividad del MgO mediante una calcinación a una menor temperatura, o el aumento del tamaño de partícula del fosfato de sodio mediante una molienda menos energética, son dos procedimientos para aumentar el pH producido por el cemento y aumentar así su efecto antimicrobiano. Finalmente, se ha reportado que el MgO puede liberar oxígeno activo, componente que también tiene un efecto tóxico para los microbios [16].

El cemento de fosfato de magnesio y sodio tiene interés para aplicaciones óseas y dentales, especialmente en situaciones en las que se busca combatir una infección microbiana. Dicho cemento puede ser utilizado en terapias endodónticas. Puede ser de aplicación para el recubrimiento directo o indirecto de pulpa, por ejemplo, en el caso de caries profunda. También se puede utilizar para el sellado de los túbulos dentinarios y en el tratamiento de inflamaciones pulpares o periapicales, y en terapias de apexificación, que consisten en rellenar la pulpa con un material que induce el desarrollo de la raíz o el cierre del final de ésta. El cemento también podría usarse para rellenar el conducto de la raíz en una terapia endodóntica. Las propiedades antimicrobianas del cemento disminuyen el riesgo de re-infección pulpar y del entorno de la raíz.

## ES 2 365 091 A1

### *Preparación del cemento de fosfato de magnesio*

El polvo para preparar el cemento de fosfato de magnesio se obtiene homogeneizando los polvos de los compuestos indicados en las proporciones recomendadas.

5

La preparación de la pasta del cemento requiere la adición de un líquido acuoso, de preferencia agua. Este líquido se puede añadir en una relación líquido/polvo entre 0,05-0,30 mL/g, preferiblemente entre 0,10-0,20 mL/g.

La obtención de una pasta con una buena consistencia requiere agitación constante del polvo con el líquido durante un tiempo entre 45 s y 2 min. Pasado este tiempo, se obtiene una pasta con consistencia trabajable que ya está lista para su introducción en una cavidad dental u ósea.

Es importante tener en cuenta que para la utilización del cemento *in vivo*, el polvo y el líquido tienen que haber sido esterilizados previamente. Además, se requiere una zona de trabajo limpia y, a poder ser, estéril para evitar la contaminación de los reactivos en el momento de preparación e introducción de la pasta.

15

### **Realizaciones preferidas**

Los ejemplos que se incluyen a continuación son descritos con la finalidad de ilustrar de forma práctica, sin la intención de limitar ni restringirse a las composiciones específicas que se recogen en los mismos y el procedimiento de preparación de la mezcla de ingredientes.

20

#### Ejemplo 1

*Cemento de fosfato de magnesio preparado a base de óxido de magnesio, hidrógeno fosfato de sodio y bórax*

25

50 g de MgO calcinado a 1475°C durante 6 h se molieron en un tarro de ágata, mediante la utilización de 4 bolas de ágata, un molino planetario y unas condiciones de molienda de 150 rpm durante 15 min. Se realizó el mismo proceso, por separado, para el NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y el bórax. Se mezclaron 25 g de MgO con 19,584 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y 1,379 g de bórax en un homogenizador durante 20 min. La preparación de la pasta consistió en mezclar 1,5 g del polvo con 195 µL de agua, y se homogenizó durante 1 min para tener una pasta con una buena consistencia.

30

El tiempo de fraguado inicial y final se midieron mediante el test de las agujas de Gillmore [19], según el cual el tiempo de fraguado inicial se define como el tiempo transcurrido desde el momento en que el polvo contacta con el líquido, hasta que una presión de 0,3 MPa no deja ninguna marca en la superficie del cemento; y el tiempo de fraguado final como el tiempo transcurrido desde el momento en que el polvo contacta con el líquido, hasta que una presión de 5 MPa no deja ninguna marca en la superficie del cemento. El test se realizó introduciendo la pasta del cemento en unos moldes de plástico cilíndricos de 10 mm de altura. El tiempo de fraguado inicial del cemento fue de 8 min y el tiempo final fue de 9 min. La exotermia del cemento se evaluó introduciendo la punta de un termopar en el interior de la pasta recién preparada. Se hizo el seguimiento de la temperatura del cemento hasta que éste alcanzó su valor máximo. Durante el fraguado del cemento, la temperatura máxima alcanzada fue de 41,3°C.

35

40

Para medir la resistencia a la compresión, se prepararon probetas del cemento de 12 mm de altura y 6 mm de diámetro en moldes de teflón. Dichos moldes se introdujeron en una solución de 0,9%wt NaCl (solución de Ringer) y se mantuvieron a 37°C durante distintos periodos de tiempo. La resistencia a la compresión se midió utilizando una máquina universal de ensayos mecánicos, con una celda de carga de 10 kN y a una velocidad de desplazamiento de mordazas de 1 mm/min. La resistencia a la compresión de los cementos a distintos tiempos de fraguado está representada en la figura 1.

45

En la figura 2 se presenta el diagrama de difracción de rayos X del cemento fraguado durante 7 días. Los máximos de difracción que se observan corresponden al óxido de magnesio, que es el reactivo que está presente en exceso en la formulación. Esto indica que durante el fraguado del cemento se forma un compuesto amorfo.

50

#### Ejemplo 2

55

*Evolución del pH producido por un polvo de fosfato de magnesio y sodio*

Se mezclaron un polvo de MgO calcinado, con un tamaño de partícula entre 0,1 y 40 µm y una superficie específica de 0,63 m<sup>2</sup>/g, y un polvo de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, con tamaño de partícula entre 100 y 500 µm y una superficie específica de 0,07 m<sup>2</sup>/g, con una relación molar MgO:NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> de 3,8:1.

60

Se preparó una disolución saturada del cemento mezclando el polvo mencionado en el párrafo anterior con agua en una relación líquido/polvo de 10 mL/g, y se midió la evolución del pH con el tiempo. Dicho procedimiento fue reportado por Serraj [13] como un método indirecto para evaluar el efecto antimicrobiano de un cemento debido a la basicidad producida en el entorno de éste.

65

En la figura 3 se muestra como una solución saturada de un polvo de fosfato de magnesio y sodio hace aumentar rápidamente el pH, dando pH próximos a 9,5 en solamente 20 min y alcanzando pH mayores de 10,5 en 90 min. Es

## ES 2 365 091 A1

sabido que los microbios son sensibles a valores de pH superiores a 9.5, consecuentemente, siendo este pH suficiente para tener un efecto antibacteriano.

### Ejemplo 3

*Cemento de fosfato de magnesio preparado a base de óxido de magnesio, hidrógeno fosfato de sodio, hidrógeno fosfato de amonio y bórax*

50 g de MgO calcinado a 1475°C durante 6 h se molieron en un tarro de ágata, mediante la utilización de 4 bolas de ágata, un molino planetario y unas condiciones de molienda de 150 rpm durante 15 min. Se realizó el mismo proceso, por separado, para el  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ , el  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y el bórax. Se mezclaron 25 g de MgO con 9,388 g de  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ , 9,792 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y 1,484 g de bórax en un homogenizador durante 20 min. La preparación de la pasta consistió en la mezcla de 1,5 g del polvo con 195  $\mu\text{L}$  de agua, y se homogenizó durante 1 min para tener una pasta con una buena consistencia.

El tiempo de fraguado inicial y final fue medido por el test de las agujas de Gillmore según se ha descrito en el Ejemplo 1. El test se realizó introduciendo la pasta del cemento en unos moldes de plástico cilíndricos de 10 mm de altura. El tiempo de fraguado inicial del cemento fue de 11,5 min y el tiempo final fue de 13 min.

La exotermia del cemento se evaluó introduciendo la punta de un termopar en el interior de la pasta. Se hizo el seguimiento de la temperatura del cemento hasta que éste alcanzó su valor máximo. Durante el fraguado del cemento, la temperatura máxima alcanzada por éste fue de 44°C.

Para medir la resistencia a la compresión, se prepararon probetas del cemento de 12 mm de altura i 6 mm de diámetro mediante moldes de teflón. Dichos moldes se introdujeron en una solución de 0,9%wt NaCl (solución de Ringer) y se mantuvieron a 37°C durante distintos periodos de tiempo. La resistencia a la compresión se midió utilizando una máquina universal de ensayos mecánicos, con una celda de carga de 10 kN y a una velocidad de desplazamiento de mordazas de 1 mm/min. La resistencia a la compresión de los cementos a distintos tiempos de fraguado se representa en la figura 4.

### Breve descripción de las figuras

En las Figuras se ha representado lo siguiente.

Figura 1. Resistencia a la compresión de un cemento de fosfato de magnesio y sodio a distintos tiempos de fraguado (1 h = 1 hora; 2 h = 2 horas; 1 d = 1 día; 7 d = 7 días).

Figura 2. Difracción de rayos X del producto de reacción de un cemento de fosfato de magnesio y sodio fraguado en solución Ringer's durante 7 días.

Figura 3. Disolución saturada del polvo de fosfato de magnesio y sodio en agua, con una relación líquido/polvo de 10.

Figura 4. Resistencia a la compresión de un cemento de fosfato de magnesio, sodio y amonio a distintos tiempos de fraguado (1 h = 1 hora; 2 h = 2 horas; 1 d = 1 día; 7 d = 7 días).

### Invención escalable a aplicación industrial

El cemento de fosfato de magnesio y sodio que se ha descrito presenta varias aplicaciones en el campo clínico, especialmente en los campos de la cirugía ortopédica, la endodoncia, la prostodoncia y la periodoncia. Esta invención es fácilmente aplicable a escala industrial. La preparación del polvo del cemento es muy sencilla ya que todos los reactivos son comerciales y solo se requiere la optimización de su reactividad para poder controlar las propiedades enumeradas a continuación, las cuales incrementan el valor de dicho cemento en el ámbito de los biomateriales:

- (a) Incremento del pH del medio circundante al cemento, dotándole de un efecto antimicrobiano;
- (b) Fraguado muy rápido acompañado de resistencias a la compresión elevadas;
- (c) Exotermia controlada para evitar necrosis del tejido;
- (d) No libera subproductos tóxicos;
- (e) Adherente de objetos o materiales vivos;

Asimismo, la preparación del cemento es sencilla. El uso del cemento en aplicaciones biomédicas requiere la esterilización de los reactivos así como un empleo adecuado de éstos; asimismo, hay que introducir el cemento en el defecto óseo o dental en un tiempo corto, limitado por el endurecimiento de éste.

## Referencias

[1] **Dorozhkin S V.** Calcium orthophosphate cements for biomedical application. *Journal of Materials Science* 43 (2008) 3028-3057.

[2] **Ginebra M P.** Calcium phosphate bone cements. In: Deb S, editor. Orthopaedic bone cements. *Cambridge: Woodhead Publishing Limited; 2008.* p. 206-230.

[3] **Wilson A D, Nicholson J W.** Acid-base Cements: Their Biomedical and Industrial Applications. *Chemistry of Solid State Materials* 3(1993). ISBN 0-521-37222-4.

[4] **Stierli R. F, Tarver C C, Gaidis J M.** Magnesium phosphate concrete. US Patent 3,960,580 (1976).

[5] **Sherif F G, Ciamei A G.** Fast-setting cements from superphosphoric acid. US Patent 4,734,133 (1988).

[6] **Wu F, Wei J, Guo H, Chen F, Hong H, Liu C.** Self-setting bioactive calcium-magnesium phosphate cement with high strength and degradability for bone regeneration. *Acta Biomaterialia* 4 (2008) 1873-1884.

[7] **Michalowski T, Pietrzyk A.** A thermodynamic study of struvite + water system. *Talanta* 68 (2006) 594-601.

[8] **Liu C.** Inorganic bone adhesion agent and its use in human hard tissue repair. US Patent 7,094,286 B2 (2006).

[9] **Zimmermann M.** Magnesium-ammonium-phosphates cements, the production of the same and the use thereof. US Patent 6,692,563 B2 (2004).

[10] **Zimmermann M.** Magnesium ammonium phosphate cement composition. US Patent 7,115,163 B2 (2006).

[11] **Lally T.** Bio-adhesive composition, method for adhering objects to bone. US Patent 6,533,821 B1.

[12] **Klammert U, Reuther T, Blank M, Reske I, Barralet J E, Grover L M, Kübler A C, Gbureck U.** Phase composition, mechanical performance and *in vitro* biocompatibility of hydraulic setting calcium magnesium phosphate cement. *Acta Biomaterialia*, doi:10.1016/j.actbio.2009.10.021.

[13] **Serraj S, Michăilescu P, Margerit J, Bernard B, Boudeville P.** Study of a hydraulic calcium phosphate cement for dental applications. *Journal of Material Science: Materials in Medicine* 13 (2002) 125-131.

[14] **Gbureck U, Knappe O, Grover L M, Barralet J E.** Antimicrobial potency of alkali ion substituted calcium phosphate cements. *Biomaterials* 26 (2005) 6880-6886.

[15] **Gbureck U, Knappe O, Hofmann N, Barralet J E.** Antimicrobial properties of nanocrystalline tetracalcium phosphate cements. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* 83B (2007) 132-137.

[16] **Sawai J, Kojima H, Igarashi H, Hashimoto A, Shoji S, Sawaki T, Hakoda A, Kawada E, Kokugan T, Shimizu M.** Antibacterial characteristics of magnesium oxide powder. *World Journal of Microbiology & Biotechnology* 16 (2000) 187-194.

[17] **El-Jazairi B.** Rapid repair of concrete pavings. *Concrete* 16 (1982) 12-15.

[18] **Soudée E, Péra J.** Mechanism of setting reaction in magnesia-phosphate cements. *Cement and Concrete Research* 30 (2000) 315-321.

[19] ASTM-Standard C 266 - 03: Test Method for Time of Setting of Hydraulic-Cement Paste by Gillmore Needles, ASTM. *International* 2003.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un cemento inorgánico para aplicaciones biomédicas que comprende una mezcla de una fase sólida formada por óxido de magnesio (MgO) y un fosfato de sodio, y una fase líquida formada por agua o una solución acuosa.
2. Un cemento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el producto de la reacción de mezcla es amorfo e incrementa el pH del medio circundante, dotándole de propiedades antimicrobianas.
- 10 3. Un cemento según la reivindicación 1, en que el fosfato de sodio es dihidrogenofosfato de sodio (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>).
4. Un cemento según la reivindicación 3 **caracterizado** porque la proporción molar entre el óxido de magnesio y el fosfato de sodio (MgO:NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) es mayor que 1.
- 15 5. Un cemento según la reivindicación 4 en que la proporción molar entre el óxido de magnesio y el fosfato de sodio está en el rango  $1 < \text{MgO}:\text{NaH}_2\text{PO}_4 < 6$ , siendo preferido el rango  $3 < \text{MgO}:\text{NaH}_2\text{PO}_4 < 5$ .
- 20 6. Un cemento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque comprende un retardante de entre: borato de sodio, ácido bórico, éster de ácido bórico, fluorosilicato de sodio, polifosfato de sodio y mezclas derivadas de ellos, en una cantidad de 0,05-10% en peso respecto a la fase en polvo del cemento, siendo más preferible una cantidad entre un 2-5% en peso.
- 25 7. Un procedimiento para la preparación de un cemento inorgánico para aplicaciones biomédicas, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el MgO durante la formación de la mezcla de óxido de magnesio y fosfato de sodio se calcina a una temperatura superior a 1400°C durante 0,5-15 h. con el fin de disminuir su reactividad.
8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en que el tiempo de fraguado y la exotermia de la reacción se controlan mediante la adición de un retardante en la fase sólida o en la fase líquida del cemento.
- 30 9. Un procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** por la utilización como retardante de borato de sodio, ácido bórico, éster de ácido bórico, fluorosilicato de sodio, polifosfato de sodio y mezclas derivadas de ellos, de los cuales el borato de sodio decahidratado o bórax es el preferido.
- 35 10. Un procedimiento según la reivindicación 7, en que el retardante se añade en una cantidad de 0,05-10% en peso respecto a la fase en polvo del cemento, siendo más preferible añadir entre un 2-5% en peso.
- 40 11. Uso de un cemento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para aplicaciones óseas y dentales, especialmente en situaciones en las que se busca combatir una infección microbiana.
- 45 12. Uso de un cemento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para tratamientos endodónticos como el recubrimiento directo e indirecto de la pulpa, el sellado de los túbulos dentinarios, el tratamiento de inflamaciones periapicales o en general la realización de terapias endodónticas o de apexificación.
- 50
- 55
- 60
- 65

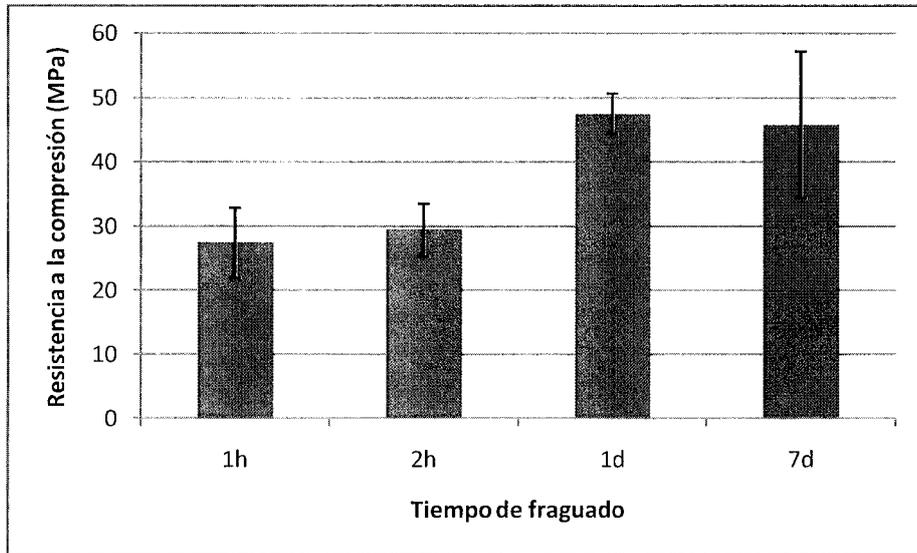


Fig. 1

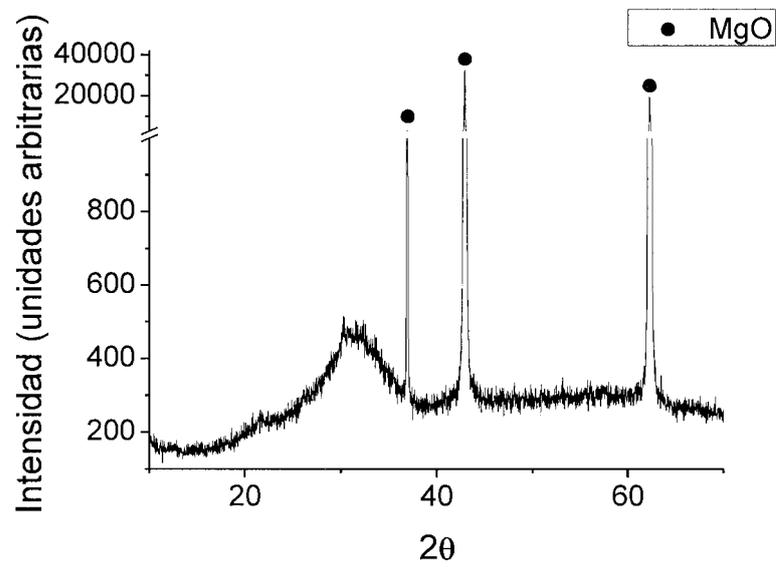


Fig. 2

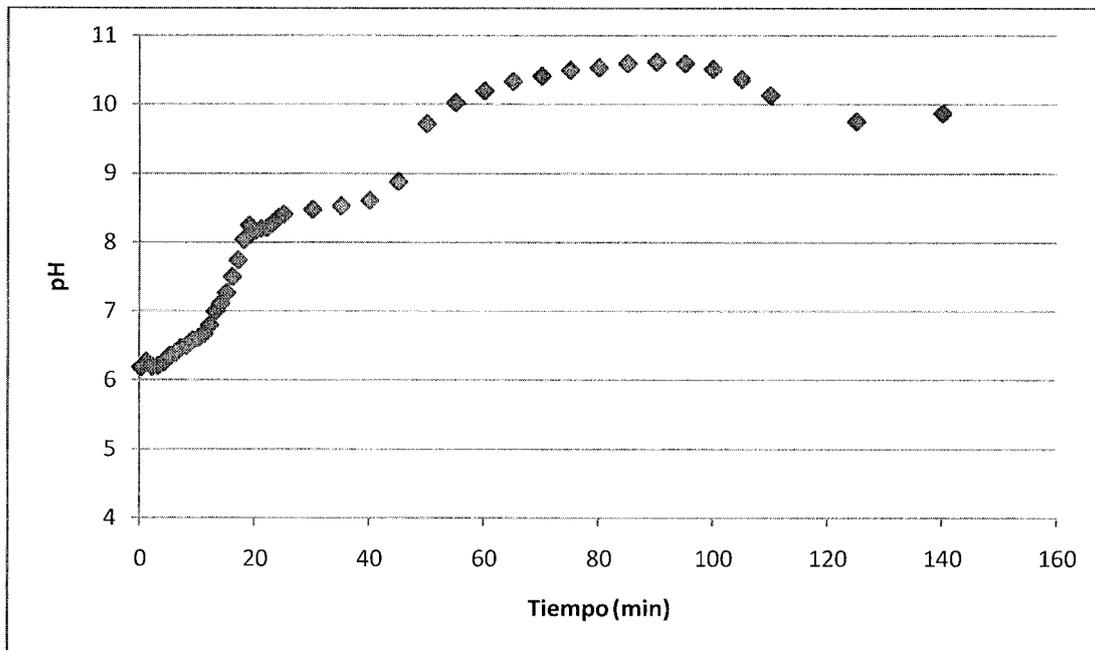


Fig. 3

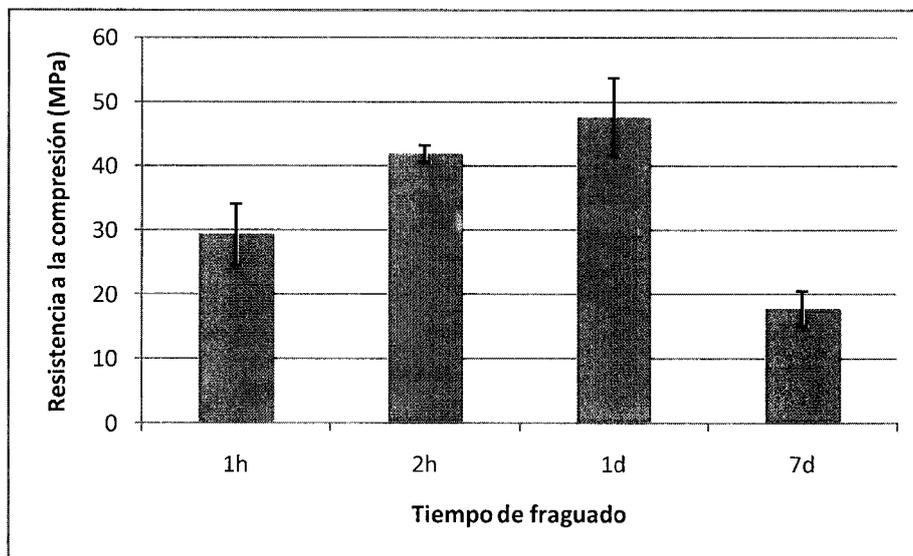


Fig. 4



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201000359

②② Fecha de presentación de la solicitud: 12.03.2010

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61L24/02** (2006.01)  
**A61K6/06** (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2008112266 A1 (LALLY, THOMAS) 18.09.2008, página 2, líneas 8-30; página 4, líneas 2-6; página 12, líneas 28-32; ejemplos.	1-12
A	US 7094286 B2 (LIU) 22.08.2006, columna 3, líneas 12-26; columna 4, líneas 4-37.	1-12
A	GB 2187728 A (G-C SHIKA KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 16.09.1987, página 1, líneas 5-7,53-59; ejemplos 8,13.	1-12
A	US 6533821 B1 (LALLY, THOMAS) 18.03.2003, columna 2, línea 44 – columna 3, línea 9.	1-12

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
31.05.2011

Examinador  
N. Vera Gutiérrez

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61L, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, CAS, REGISTRY, WPI, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 31.05.2011

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-12	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-12	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2008112266 A1	18.09.2008

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La invención se refiere a un cemento inorgánico para aplicaciones biomédicas que comprende una mezcla de una fase sólida formada por óxido de magnesio (MgO) y un fosfato de sodio, y una fase líquida formada por agua o una solución acuosa.

El documento D01 divulga una composición de un bio-material que promueve la proliferación del cartílago. Se prepara a partir de una mezcla seca, que comprende fosfato potásico monobásico, un óxido de metal y un fosfato cálcico terciario, que se mezcla posteriormente con una solución acuosa. La mezcla seca puede incorporar además un azúcar y/o un fosfato monosódico, así como agentes antibióticos o antibacterianos y agentes modificadores de la velocidad de fraguado (página 2, líneas 8-19; página 12, líneas 28-32). El óxido de metal preferido es el óxido de magnesio, que previamente se ha sometido a un proceso de calcinación (página 4, líneas 2-6; página 9, líneas 20-29).

No se han encontrado documentos que divulguen la existencia de un cemento inorgánico para aplicaciones biomédicas que comprenda una mezcla de una fase sólida formada por óxido de magnesio (MgO) y un fosfato de sodio, y una fase líquida formada por agua o una solución acuosa.

Por tanto, se considera que las reivindicaciones 1-12 son nuevas e implican actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).