

①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



①1 Número de publicación: **2 373 137**

②1 Número de solicitud: 201000915

⑤1 Int. Cl.:
A61L 27/12 (2006.01)
A61F 2/28 (2006.01)

①2

SOLICITUD DE PATENTE

A1

②2 Fecha de presentación: **16.07.2010**

④3 Fecha de publicación de la solicitud: **31.01.2012**

④3 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
31.01.2012

⑦1 Solicitante/s: **Universidad Complutense de Madrid
Avda. Séneca, 2
28040 Madrid, ES**

⑦2 Inventor/es: **Hamdan Ali Alkhraisat, Mohammad y
López Cabarcos, Enrique**

⑦4 Agente: **No consta**

⑤4 Título: **Cemento de fosfato cálcico-silicato cálcico para aplicaciones biomédicas.**

⑤7 Resumen:

Cemento de fosfato cálcico-silicato cálcico para aplicaciones biomédicas.

La presente invención se refiere a un cemento de fosfato cálcico-silicato cálcico que comprende una fracción de volumen del 10 al 99% de brushita (DCPD, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) dopada con silicio, una fracción de silicato cálcico hidratado (C-S-H) y otra fracción de hidroxiapatita. Así mismo la invención se refiere a un método para elaborar dicho cemento y al uso de matrices que lo incluyen en la elaboración de agentes terapéuticos para cirugía maxilofacial y oral, aplicaciones ortopédicas y/o liberación controlada de medicamentos, así como en ingeniería tisular y ósea como soporte para el crecimiento de células. Este nuevo material es osteoconductor, reabsorbible por el organismo y tiene propiedades mecánicas adecuadas para su uso en aplicaciones biomédicas.

DESCRIPCIÓN

Cemento de fosfato cálcico-silicato cálcico para aplicaciones biomédicas.

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a la preparación de un cemento de fosfato cálcico que incluye en su composición como primer componente un fosfato cálcico básico dopado con silicio, como segundo componente un fosfato cálcico ácido o ácido fosfórico, y como tercer componente agua o solución acuosa. Al mezclar los tres componentes, se produce una masa dura que está compuesta de una fase de fosfato cálcico, principalmente brushita ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), otra de silicato cálcico hidratado (C-S-H) y, en algunos casos, puede contener hidroxiapatita. La brushita dopada con silicio constituye entre el 10 y el 99% del volumen de la masa dura. Los cementos según la invención se pueden emplear en ingeniería ósea como soporte para crecer células, como sustituto óseo en cirugía maxilofacial y en aplicaciones ortopédicas, y también como vehículo para la liberación controlada de medicamentos (antibióticos, antiinflamatorios y anticancerígenos) y sustancias biológicas (factores de crecimiento y hormonas). Este nuevo material es osteoconductor, reabsorbible por el organismo y tiene propiedades mecánicas adecuadas para su uso clínico.

20 **Técnica precedente**

Los fosfatos cálcicos forman una alternativa eficiente al hueso autólogo (el injerto óseo ideal) ya que se caracterizan por ser biocompatibles, osteoconductores y reabsorbibles. Miembros importantes de la familia de los fosfatos cálcicos son los cementos hidráulicos de fosfatos cálcicos cuyo uso se está incrementando lo cual provoca el interés científico e industrial de inventar nuevos cementos con el objetivo de mejorar sus propiedades químico-físicas y biológicas. Estos cementos se preparan mezclando dos fases: una fase sólida en forma de polvo y otra fase líquida que suele ser agua o una solución acuosa. Cuando se mezclan ambas fases se forma una pasta moldeable a la que se da la forma del defecto a rellenar, asegurando su adaptación íntima al defecto óseo.

El interés de introducir iones de silicio (Si) en los fosfatos cálcicos se basa en su presencia en cantidades traza en la hidroxiapatita ósea y en su importancia para los procesos metabólicos asociados al desarrollo de hueso y de los tejidos conjuntivos [Carlise E. *Silicon as a trace nutrient*. Sci Total Environ 1988; 73:95-106]. Distintos estudios sobre el suplemento dietético de Si han mostrado su eficacia en aumentar la densidad mineral ósea, estimular la síntesis del cartílago, inhibir el proceso fisiológico de reabsorción ósea y su importancia para la salud vascular [Pietak AM, Reid JW, Stott MJ, Sayer M. *Silicon substitution in the calcium phosphate bioceramics*. Biomaterials 2007; 28:4023-4032; Jugdaohsingh R, Tucker K, Qiau N, Cupples L, Kiel D, Powell J. *Dietary silicon intake is positively associated with bone mineral density in men and premenopausal women of the Framingham Offspring cohort*. J Bone Miner Res 2004; 19:297-307; Calomme M, Vanden-Berghe D. *Supplementation of calves with stabilized orthosilicic acid. Effect on the Si, Ca, Mg and P concentrations in serum and the collagen concentration in skin and cartilage*. Biol Trace Elem Res 1997; 56:153-165; Hott M. *Short term effects of organic silicon on trabecular bone in mature ovariectomized rats*. Cal Tiss Inter 1993; 53:174-179; Schwarz K, Ricci BA, Punsar S, Karvonen MJ. *Inverse relation of silicon in drinking water and atherosclerosis in Finland*, Lancet 1977; 1:538-539].

La sustitución iónica del fósforo por silicio se ha estudiado en HA, fosfato tricálcico- α (α -TCP) y cementos basados en HA. Mediante el análisis de la estructura de la HA sustituida por silicio (Si-HA) y el α -TCP sustituido por silicio (Si- α -TCP) se ha comprobado que el modelo más sencillo que explica la incorporación del silicio en sus estructuras consiste en la sustitución del grupo PO_4^{3-} por el grupo SiO_4^{4-} [Pietak AM, Reid JW, Stott MJ, Sayer M. *Silicon substitution in the calcium phosphate bioceramics*. Biomaterials 2007; 28:4023-4032]. Esta sustitución genera un déficit de carga eléctrica de manera que son necesarios mecanismos de compensación para recuperar la neutralidad y evitar un elevado coste energético. Se han propuesto fórmulas químicas de Si-HA [$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_{3-x}(\text{SiO}_4)_x\text{OH}_{1-x}$] y de Si- α -TCP [$\text{Ca}_3(\text{P}_{1-x}\text{Si}_x\text{O}_{4-x/2})_2$] considerando vacantes de OH^{-1} y de O^{2-} como los mecanismos de compensación [Pietak AM, Reid JW, Stott MJ, Sayer M. *Silicon substitution in the calcium phosphate bioceramics*. Biomaterials 2007; 28:4023-4032].

Existe evidencia científica suficiente para asegurar el buen comportamiento biológico de las cerámicas de fosfato cálcico sustituidas por silicio. La mejora en la bioactividad de estos materiales se atribuye a varios factores que actúan sinérgicamente. Por un lado, la sustitución iónica por silicio facilita la precipitación de HA biológica *in vivo* que favorece la adsorción de proteínas, y la adhesión y proliferación de los osteoblastos [Sayer M, Stratilatov A, Reid J, Calderin L, Stott M, Yin X, *et al.* *Structure and composition of silicon stabilized tricalcium phosphate*. Biomaterials 2002; 24:369-382; Vandiver J, Dean D, Patel N, Botelho C, Best S, Santos J, *et al.* *Silicon addition to hydroxyapatite increases nanoscale electrostatic, van der Waals and adhesive interactions*. J Biomed Res 2005;78A:352-363]. Por otro lado, el ión de silicio liberado en la matriz extracelular o presente en la superficie del implante podría influir directamente en los osteoblastos, osteoclastos y la síntesis del colágeno [Keeting P, Oursler M, Wiegand K, Bonde S, Spelsberg T, Riggs B. *Zeolite A increases proliferation, differentiation and TGF-beta production in normal adult human osteoblast-like cells in vitro*. J Biomed Mater Res 1992; 7:1281-1289; Xynos I, Edger A, BATTERY D, Hench L, Polak J. *Gene-expression profiling of human osteoblasts following treatment with the ionic products of Bioglass 45S5 dissolution*. J Biomed Mater Res 2001; 55:151-157.]. Además, se ha demostrado que la implantación *in vivo* de Si-HA ha incrementado el crecimiento óseo un 14,5% más que la HA no sustituida. Se ha observado también la formación de fibrillas de colágeno en la superficie de Si-HA 6 semanas después de su implantación, en comparación

con las 12 semanas necesarias para observar el mismo efecto cuando se utiliza HA no sustituida [Patel N, Best S, Bonfield W, Gibson I, Hing K, Damien E, *et al.* *A comparative study on the in vivo behavior of hydroxyapatite and silicon substituted hydroxyapatite granules.* J Mater Sci Mater Med 2002; 13:1199-1206]. En otro estudio, los mejores resultados en la formación, crecimiento y remodelación ósea se han obtenido mediante la elaboración de un andamio poroso fabricado de HA con un contenido de Si del 0,8% (peso/peso) [Hing KA, Revell PA, Smith N, Buckland T. *Effect of silicon level on rate, quality and progression of bone healing within silicate- substituted porous hydroxyapatite scaffolds.* Biomaterials 2006; 27:5014-5026].

Hasta ahora, no existe ningún estudio sobre el uso de sustitución iónica por silicio para mejorar el funcionamiento biológico de los cementos osteotransductivos de brushita. De hecho, un trabajo publicado en 2009 demuestra que la modificación del sistema de cementos de fosfato tricálcico- β (β -TCP)/fosfato monocálcico monohidratado (MCPM) con silicato tricálcico (Ca_3SiO_5) produce un cambio drástico en el producto de fraguado: mientras que los cementos no modificados fraguan en brushita, los cementos modificados con silicato tricálcico fraguan en HA [Huan Z, Chang J. *Novel bioactive composite bone cements based on the β -tricalcium phosphate-monocalcium phosphate monohydrate composite cement system.* Acta Biomater 2009;5:1253-1264]. Recientemente se ha demostrado que la modificación de cementos de brushita con gel de sílice mejora su cohesión, acelera su reacción de fraguado y aumenta la presencia de β -TCP en la matriz del cemento, explicando así la presencia de más injerto residual después de 8 semanas de su implantación *in vivo* [Alkhraisat MH, Rueda C, Jerez LB, Tamimi FM, Torres J, Gbureck U, López-Cabarcos E. *Effect of silica gel on the cohesion, properties and biological performance of brushite cement.* Acta Biomater 2010; 6: 257-265]. Sin embargo el uso del gel de sílice no introduce los iones de silicio en la brushita y, además, el producto final de la reacción de fraguado, tras la adición de gel de sílice, está compuesto de brushita y β -TCP residual.

Problema técnico

No existe una evidencia científica que apoye la mejora en la reabsorción *in vivo* del Si-HA. Sin embargo, la sustitución iónica por silicio en otros fosfatos cálcicos más reabsorbibles sería más interesante ya que su completa transducción a hueso maduro evita las complicaciones que puedan surgir debido a las bajas propiedades mecánicas de estos fosfatos cálcicos. Esta invención se refiere a un cemento nuevo basado en brushita dopada con silicio, y un método nuevo para su producción, para mejorar la bioactividad de los cementos de brushita, su eficacia en la regeneración ósea, su función como soporte para el crecimiento celular con especial interés en las células que forman parte del proceso de formación y mantenimiento del tejido óseo, y como vehículo para la liberación de medicamentos y sustancias biológicamente activas.

En la presente invención, el uso de una cerámica de fosfato cálcico dopada con silicio ha sido eficaz en introducir los iones de silicio en los cristales de brushita. El aumento en contenido de silicio en Si-TCP ha inducido también la formación de C-S-H y, en algunos casos, la precipitación de HA. Este nuevo cemento permite controlar la morfología cristalina, la porosidad y el área de superficie específica del cemento, lo que supone una herramienta para controlar la carga de principios fisiológica o biológicamente activos en el cemento y el perfil de su liberación (desde un perfil exponencial a un perfil lineal). Además, se ha observado que en el cemento inventado la proliferación de osteoblastos es 3 veces mayor y la actividad celular es 2 veces mayor que en un cemento de brushita no sustituido.

Descripción detallada de la invención

Antes de entrar en detalles sobre la invención tiene que entenderse que la invención no está limitada a las especificaciones particulares de la invención descrita más adelante, ya que se pueden hacer variaciones de las especificaciones particulares y estar todavía dentro del ámbito de las reivindicaciones.

Los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que comúnmente entendería un sujeto con conocimiento en el campo al que pertenece esta invención. También debe entenderse que la terminología empleada es con el propósito de describir los detalles específicos, y no pretende ser limitante.

Se debe tener en cuenta que el uso en esta descripción y en las reivindicaciones de los artículos el/la, un/a/o incluye la referencia al plural a no ser que en el contexto se indique explícitamente lo contrario.

Todas las publicaciones mencionadas aquí son incorporadas como referencias para el propósito de describir y revelar componentes que están descritos en dichas publicaciones que pueden ser usados en conexión con la presente invención.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un método para obtener un cemento de fosfato cálcico-silicato cálcico que comprende los siguientes pasos:

- a) Sintetizar una cerámica compuesta de fosfato tricálcico beta ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) dopado con silicio y silicocarnotita ($\text{Ca}_5(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\text{SiO}_4$) a partir de una mezcla de brushita ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), carbonato cálcico (CaCO_3) y dióxido de silicio (SiO_2) con una relación Si/(Si+P), antes de la calcinación, entre 1 y 99% y una relación Ca/(Si+P) de 1,45-1,5 (porcentaje atómico), aplicando una temperatura entre 700°C y 1250°C durante un tiempo superior a 3 horas;

ES 2 373 137 A1

- b) Mezclar la cerámica obtenida mediante el paso a) con fosfato monocálcico ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$), fosfato monocálcico monohidratado ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) o ácido fosfórico (H_3PO_4);
- c) Mezclar el resultado del paso b) con una fase acuosa.

5

El primer componente del cemento según la presente invención comprende una cerámica de fosfato tricálcico beta (β -TCP) dopada con iones de silicio y silicocarnotita ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_2\text{SiO}_4$). La síntesis de la cerámica se lleva a cabo mediante la calcinación de una mezcla de brushita ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; DCPD) y carbonato cálcico (CaCO_3) en ratio molar de 2: 1 a una temperatura $700^\circ\text{C} < T < 1250^\circ\text{C}$ y durante un tiempo superior a 3 horas. Para introducir el silicio en el β -TCP se sustituye el $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ preferiblemente por óxido amorfo de silicio (SiO_2) aunque podría ser otra la fuente de iones de silicio tales como compuestos orgánicos de silicio. El ratio atómico (Si/P+Si) en la mezcla de reactivos antes de la calcinación es preferiblemente entre 5-80% pero puede ser entre 1-99% (Tabla 1). El ratio atómico de (Ca/Si+P) se mantiene entre 1,45 y 1,5 y, dado que esta relación molar es igual a la del fosfato tricálcico β (β -TCP), a partir de este momento vamos a utilizar las iniciales Si-TCP para referirnos a las cerámicas dopadas con silicio.

TABLA 1

Cantidades (molar) de los reactivos empleados para sintetizar las cerámicas dopadas con silicio. Estas cantidades se calcularon suponiendo que el silicio sustituye el fósforo

20

	CaCO_3 (mol)	DCPD (mol)	SiO_2 (mol)	[Si/(Si+P)] %
β -TCP	1	2	0	0
10%-Si-TCP	1,2	1,8	0,2	10
20%-Si-TCP	1,4	1,6	0,4	20
40%-Si-TCP	1,8	1,2	0,8	40
60%-Si-TCP	2,2	0,8	1,2	60
80%-Si-TCP	2,6	0,4	1,6	80

25

30

35

En la Figura 1 se muestran los diagramas de difracción de rayos X de la cerámica compuesta principalmente de β -TCP dopado con silicio y de silicocarnotita ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_2\text{SiO}_4$ o fosfato de silicato cálcico), fabricada con fracciones de (Si/Si+P) que varían entre 10 y 80% (porcentaje atómico). Posteriormente, se procede a moler, en mortero a mano, el material dopado con silicio y a pasar el polvo por una malla con poros de tamaño $200 \mu\text{m}$.

40

El segundo componente del cemento es una de las siguientes sustancias: partículas de fosfato monocálcico $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ (MCP); partículas de fosfato monocálcico monohidratado $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (MCPM); o ácido fosfórico H_3PO_4 . Se prefiere el uso de MCP o MCPM; el ácido fosfórico se puede usar de forma sólida o en disolución.

45

El tercer componente del cemento, según la presente invención, es agua que puede tener ácido fosfórico a distintas concentraciones. También se pueden utilizar soluciones acuosas de ácidos, como los ácidos carboxílicos.

La fase sólida se obtiene mezclando el primer componente con el segundo con la ayuda de un mortero o un molinillo hasta obtener una mezcla homogénea. Posteriormente se añade el tercer componente, es decir, la fase líquida.

50

La reacción de fraguado del cemento comienza al mezclar la fase sólida y la fase líquida en una relación de polvo-líquido (RPL) comprendida entre 0,5 g/ml y 7,14 g/ml, preferiblemente entre 1,5 g/ml y 4 g/ml, produciéndose una masa sólida que está compuesta principalmente de brushita ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) dopada con silicio a bajas concentraciones de silicio en Si-TCP. El aumento en el contenido de silicio en Si-TCP resulta en la aparición en el patrón de difracción de rayos X de un halo centrado en la región angular (2θ) entre $29,6^\circ$ - 30° lo que indica la formación de una fase de silicato cálcico ($\text{Ca}_x(\text{SiO}_4)_x$). Esta fase es silicato cálcico hidratado (C-S-H). Este aumento también induce la precipitación de HA en la matriz del cemento. Después del fraguado, el cemento tiene una proporción Ca:P molar que varía entre 1,00 y 1,67. En la Figura 2 se muestra el diagrama de difracción de rayos X del cemento preparado en distintas concentraciones de silicio.

60

En esta invención, la presencia de iones de silicio acelera la reacción de fraguado del cemento de fosfato cálcico lo que podría relacionarse con la formación de C-S-H que serviría como núcleo para la precipitación de DCPD y/o HA. Los cementos preparados con 10%Si-TCP tienen un tiempo de fraguado final (FST) de 4 minutos mientras los cementos preparados con Si-TCP de mayor contenido de Si tienen el FST alrededor de 2 minutos (Tabla 3). Por esta razón, la relación polvo/líquido se ha bajado para permitir la obtención de un tiempo de trabajo suficiente antes del fraguado del cemento.

65

ES 2 373 137 A1

El primer componente del cemento de la invención puede tener un controlador de la velocidad de reacción de fraguado elegido entre pirofosfato sódico, pirofosfato potásico, acetato sódico, acetato potásico, citrato sódico, citrato potásico, fosfocitrato sódico, fosfocitrato potásico, sulfato sódico o sulfato potásico, sulfato cálcico hemihidratado $\text{CaSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (CSH), pirofosfato sódico $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (NaPPH), disodio dihidrógeno pirofosfato $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ (NaHPP), pirofosfato cálcico $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_7$ (CaPP), sulfato de magnesio, bisfosfonato sódico, y bisfosfonato potásico.

El análisis de la morfología cristalina del cemento nuevo con microscopía electrónica de barrido (SEM) muestra que la introducción de los iones de silicio induce un cambio hacia una morfología cristalina más redonda comparada con la morfología prismática del cemento no modificado (ver Figura 3). Además, esta sustitución iónica por silicio ha reducido el tamaño de los cristales hasta un diámetro de *ca.* 160 nm. En la Figura 3 se puede observar la matriz del cemento cálcico preparado 20%Si-TCP (A) y 80%Si-TCP (B).

Por otro lado, el análisis elemental usando espectroscopia de rayos X por dispersión de energía (EDX) del cemento preparado con 20%Si-TCP ha verificado la presencia de iones de silicio en β -TCP y brushita.

TABLA 2

Análisis de elementos de los cementos de fosfato cálcico (CPC) preparados con 20%Si-TCP y fórmulas de los compuestos detectados

CPC	Ca (%)	Si (%)	P (%)	(Ca/[Si+P])	(Si/[Si+P])	Fórmula
20%Si-TCP	17,96	0,23	11,47	1,54	1,97%	$\text{Ca}_3(\text{P}_{0,98}\text{Si}_{0,02}\text{O}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
	12,70	0,40	11,64	1,05	3,32%	$\text{CaHP}_{0,97}\text{Si}_{0,03}\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Aunque la porosidad de los cementos de la invención es de alrededor del 40%, la distribución del tamaño de los poros muestra que los iones de silicio han desplazado el diámetro de poro desde la escala micrométrica a la nanométrica. El diámetro medio de poro en los nuevos cementos varía desde *ca.* 1,73 μm , para el cemento preparado con 20%Si-TCP, hasta *ca.* 40 nm, para los cementos preparados con 60%Si-TCP y 80%Si-TCP (Tabla 3). La distribución del diámetro de los poros para el cemento preparado con 20%Si-TCP tiene el pico principal alrededor de 0,42 μm . Los cementos preparados con 40% y 60%Si-TCP tienen el pico principal de la distribución a 0,15 μm mientras que en el cemento preparado con 80%Si-TCP se encuentra a 0,82 μm . En la Figura 4 se puede apreciar el efecto de los iones de silicio en la distribución de diámetro de los poros de los cementos producidos en esta invención.

Uno de los componentes del cemento puede tener como aditivo un porógeno que puede ser un compuesto de carbonato como carbonato cálcico, bicarbonato cálcico, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o sustancias solubles en agua como manitol, cloruro sódico, o polímeros.

Además, los iones de silicio tienen un efecto pronunciado sobre el área de la superficie específica (SSA) de los cementos de la invención. Los cementos preparados con β -TCP, 10%, y 20%Si-TCP tienen una SSA de $3,39 \pm 0,01 \text{ m}^2/\text{g}$, $3,14 \pm 0,04 \text{ m}^2/\text{g}$ y $4,92 \pm 0,02 \text{ m}^2/\text{g}$, respectivamente, mientras la preparación de los cementos con 40%, 60% y 80%Si-TCP ha resultado en un aumento significativo en la SSA obteniéndose valores de $15,8 \pm 0,1 \text{ m}^2/\text{g}$, $39,3 \pm 0,1 \text{ m}^2/\text{g}$ y $28,7 \pm 0,1 \text{ m}^2/\text{g}$, respectivamente.

TABLA 3

Tiempo de fraguado final (FST) y relación polvo/líquido (RPL) en cementos (CPC) preparados con distinto porcentaje de Si- β -TCP. La porosidad y el diámetro promedio de poro han sido medidos en cilindros de cemento, con dimensiones de 5 mm x 10 mm, preparados con el nuevo material de la invención y $RPL=1,5 \text{ g.ml}^{-1}$

CPC preparados con	Propiedades del fraguado		Porosidad - Hg (%)	Diámetro medio de poro (μm)	RPL (g.ml^{-1})
	FST (minutos)	RPL (g.ml^{-1})			
10%-Si- β -TCP	$4,9 \pm 0,5$	2,5	-	-	-
20%-Si- β -TCP	$1,4 \pm 0,1$	2,5	41	1,73	1,5
40%-Si- β -TCP	$2,4 \pm 0,2$	2	43	0,05	1,5
60%-Si- β -TCP	$2,4 \pm 0,1$	2	39	0,04	1,5
80%-Si- β -TCP	$3,0 \pm 0,5$	1,5	41	0,04	1,5

Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a un cemento de fosfato cálcico-silicato cálcico que comprende una fracción de volumen entre el 10% y el 99% de brushita (DCPD, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) dopada con silicio, una fracción de silicato cálcico hidratado (C-S-H) y/o una fracción de hidroxiapatita. Dicho cemento, al fraguar, tiene un área de superficie específica entre 3,10 y 39,4 m^2/g y un diámetro medio de poro entre 0,04 y 1,73 μm .

Uno de los dos componentes del cemento (la fase sólida o la fase líquida) puede tener un polímero biodegradable para controlar la consistencia de la pasta de cemento obtenida al mezclar los dos componentes y su cohesión en líquidos fisiológicos. Los polímeros biodegradables son elegidos entre el grupo de: ácido hialurónico, sales de hialuronato, condroitín sulfato, dextrano, gel de sílice, alginato, hidroxipropilmetilcelulosa, derivados de quitina, preferiblemente el quitosán, goma xanthan, agarosa; polietilenglicol (PEG), polihidroxietilenometacrilato (HEMA), proteínas sintéticas o naturales, colágenos o cualquier combinación entre ellos.

Uno de los componentes del cemento (la fase sólida o la fase líquida) puede tener agentes bioactivos, es decir, sustancias farmacológica o fisiológicamente activas, preferiblemente seleccionadas del grupo de: antibióticos, antiinflamatorios, medicamentos anticancerígenos, analgésicos, factores de crecimiento, hormonas o cualquier combinación de dichos agentes. Los antibióticos pueden ser aminoglicósidos, preferiblemente gentamicina o sales de gentamicina, y/o glucopéptidos, preferentemente vancomicina. Los antibióticos pueden ser también derivados de la tetraciclina. La Figura 5 muestra que el nuevo cemento es más eficaz en la adsorción de medicamento (se ha utilizado vancomicina como sustancia farmacológica modelo) que el cemento sin dopar. Además, el material de la invención proporciona una herramienta para cambiar el perfil de liberación del medicamento desde una cinética de primer orden a una cinética de orden cero, permite controlar la velocidad de liberación del medicamento y, también, el periodo de la liberación completa del medicamento. La figura 6 muestra el cambio en el perfil de la liberación de vancomicina en función del contenido de silicio del cemento.

Estos cementos se puede utilizar en ingeniería tisular y en ingeniería ósea como soporte para el crecimiento de células, especialmente osteoblastos, células madre y células mesenquimales. En la presente invención, al cultivar osteoblastos de origen humano a una concentración de 50.000 células/ml sobre el cemento de brushita dopado con silicio y durante tiempos de 3, 5, 7 y 10 días, se demostró que el nuevo cemento es citocompatible y se puede utilizar como soporte para el crecimiento de dichas células. Este nuevo cemento ha aumentado en 3 veces la proliferación de las células y en 2 veces la actividad de los osteoblastos en comparación con un cemento de brushita no modificado. En la Figura 7 se muestra la actividad y proliferación de las células MG 63 (ATCC no. CRL-1427, Rockville, MD, USA) en cementos de fosfato cálcico preparados con Si-TCP con un contenido de Si de 0%, 20%, 40% y 80%.

Los cementos según la invención se pueden emplear en la elaboración de matrices para cirugía maxilofacial y oral (reconstrucción del proceso alveolar, relleno para el surco dental), aplicaciones ortopédicas (tratamiento de fracturas óseas, aumentación ósea) y/o liberación controlada de medicamentos (antibióticos, antiinflamatorios y anticancerígenos). Este nuevo material es osteoconductor, reabsorbible por el organismo y tiene propiedades mecánicas adecuadas para su uso clínico. El cemento de la invención se puede utilizar en forma de pasta, bloque o granulado. En la Figura 8 se muestra la utilización de un granulado de cemento preparado con 80%Si-TCP en regeneración ósea en calota de conejo. La esterilización del cemento se realiza mediante procesos térmicos (calor seco, autoclave), químicos (gas, alcohol) o radiación gamma.

Breve descripción de las figuras

Figura 1. Diagramas de difracción de rayos X del primer componente del cemento compuesto principalmente de fosfato tricálcico beta (β -TCP) dopado con silicio (*), y silicocarnotita ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_2\text{SiO}_4$; +). El primer componente se ha fabricado con fracciones de (Si/Si+P) que varían entre 0 y 80% (porcentaje atómico).

Figura 2. Diagrama de difracción de rayos X del cemento preparado en distintas concentraciones de silicio. Están señalados los picos característicos de brushita (*), β -TCP (°), hidroxiapatita (+), silicocarnotita (●), y monetita (×).

Figura 3. Imágenes obtenidas con microscopía electrónica de barrido de la matriz del cemento cálcico preparado con 20%Si-TCP (A) y 80%Si-TCP (B).

Figura 4. A: Distribución del diámetro de los poros para los cementos preparados con Si-TCP a distintas concentraciones de silicio (20%, 40%, 60%, 80%). B: Ampliación de la Figura 4A en el rango de diámetro de poro entre 0 y 2,5 μm .

Figura 5. Adsorción de vancomicina al cemento de brushita no dopado con silicio (CPC- β -TCP), al cemento preparado con 40%Si-TCP y al cemento preparado con 80%Si-TCP, en función de la concentración inicial del antibiótico en la solución de incubación.

Figura 6. Cambio en el perfil de la desorción de vancomicina de la superficie de los cementos de brushita preparados con β -TCP, 40%Si-TCP y 80%Si-TCP. A: muestras incubadas en 5 mg/ml de vancomicina, y B: muestras incubadas en 10 mg/ml de vancomicina.

ES 2 373 137 A1

Figura 7. Proliferación (A) y actividad celular (B) de las células MG 63 en cementos preparados con Si-TCP con un contenido de Si de 0%, 20%, 40% y 80%.

Figura 8. Defectos críticos en el hueso parietal de la calvaria de un conejo con un diámetro de 10 mm rellenos con granulado de cemento preparado con 80% Si-TCP.

Modo de realización de la invención

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, los cuales no pretenden ser limitativos de su alcance.

Ejemplo 1

El primer componente consta de 1,2 g de cerámica compuesta de fosfato tricálcico beta dopado con silicio y silicocarnotita. La cerámica fue preparada a una temperatura de 1100°C durante 14 horas, a partir de una mezcla de brushita, carbonato cálcico y dióxido de silicio (SiO_2) en una relación Si/Si+P de 10% y una relación Ca/Si+P de 1,5 (porcentaje atómico).

El segundo componente consta de 0,9 g de fosfato monocálcico monohidratado $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

El primero y segundo componentes se mezclan en un molinillo o a mano en mortero durante 60 s y forman la fase sólida.

El tercer componente es ácido cítrico 1M y constituye la fase líquida.

Se mezclan las fases sólida y líquida en una relación polvo/líquido de 2,5 g.ml⁻¹ con una espátula, en una placa de vidrio, durante 30 s hasta que se obtiene una pasta uniforme. La pasta del cemento se puede utilizar durante 3-5 minutos a temperatura ambiente. Este tiempo se hace más corto a temperaturas más altas, por ejemplo a una temperatura de 37°C el tiempo de fraguado es menor de 2 minutos y se alarga a temperaturas más bajas, por ejemplo a 15°C el tiempo de fraguado es mayor de 7 minutos.

Una vez fraguado, el análisis de la microestructura de este cemento mediante difracción de rayos X revela que está compuesto principalmente (entre 70-90%) de fosfato dicálcico dihidratado (brushita; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Los picos de difracción de la brushita están desplazados hacia ángulos más bajos indicando la incorporación de silicio en su estructura (ver Figura 2). Además, este cemento tiene un tamaño promedio de poro de 1,725 μm y una porosidad del 41% (Tabla 3). El área de superficie específica de este cemento es de 3,14 \pm 0,04 m²/g.

Ejemplo 2

El primer componente consta de 1,2 g de cerámica compuesta de fosfato tricálcico beta dopado con silicio y silicocarnotita. La cerámica fue preparada a una temperatura de 1100°C durante 14 horas, a partir de una mezcla de brushita, carbonato cálcico y dióxido de silicio (SiO_2) con una relación Si/Si+P de 40% y una relación Ca/Si+P de 1,5 (porcentaje atómico).

El segundo componente consta de 0,9 g de fosfato monocálcico monohidratado $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Se mezclan los dos componentes en un molinillo o a mano en mortero durante 60 s y forman la fase sólida.

El tercer componente es ácido cítrico 1M y constituye la fase líquida.

Se mezclan las fases sólida y líquida en una relación polvo/líquido de 2 g.ml⁻¹ con una espátula, en una placa de vidrio, durante 30 s hasta que se obtenga una pasta uniforme.

Una vez fraguado, el análisis de la microestructura de este cemento mediante difracción de rayos X revela que la matriz del cemento está compuesta principalmente (más del 50%) de fosfato dicálcico dihidratado (brushita; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) dopado con silicio y, además, contiene una fracción de C-S-H y otra de hidroxiapatita. Este cemento tiene un tamaño promedio de poro de 0,048 μm y una porosidad del 43% (Tabla 3). El área de superficie específica de este cemento es de 5,8 \pm 0,1 m²/g.

Ejemplo 3

El primer componente consta de 1,2 g de cerámica compuesta de fosfato tricálcico beta dopado con silicio y silicocarnotita. La cerámica fue preparada a una temperatura de 1100°C durante 12 horas, a partir de una mezcla de brushita, carbonato cálcico y dióxido de silicio (SiO_2) con una relación Si/Si+P de 60% y una relación Ca/Si+P de 1,5 (porcentaje atómico).

ES 2 373 137 A1

El segundo componente consta de 0,9 g de fosfato monocálcico monohidratado $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Se mezclan los dos componentes en un molinillo o a mano en mortero durante 60 s y forman la fase sólida.

5 El tercer componente es ácido cítrico 1M y constituye la fase líquida.

Se mezclan las fases sólida y líquida en una relación polvo/líquido de $2 \text{ g} \cdot \text{ml}^{-1}$ con una espátula, en una placa de vidrio, durante 30 s hasta que se obtenga una pasta uniforme.

10 Una vez fraguado, el análisis de la microestructura de este cemento, mediante difracción de rayos X, revela que la matriz del cemento está compuesta principalmente de fosfato dicálcico dihidratado (brushita; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) dopado con silicio, con una fracción de C-S-H y otra de hidroxiapatita. Este cemento tiene un tamaño promedio de poro de $0,041 \mu\text{m}$ y una porosidad del 39% (Tabla 3). El área de superficie específica de este cemento es de $39,3 \pm 0,02 \text{ m}^2/\text{g}$.

15
Ejemplo 4

El primer componente consta de 1,2 g de cerámica compuesta de fosfato tricálcico beta dopado con silicio y silicocarnotita. La cerámica fue preparada a una temperatura de 1100°C durante 12 horas, a partir de una mezcla de brushita, carbonato cálcico y dióxido de silicio (SiO_2) con una relación Si/Si+P de 80% y una relación Ca/Si+P de 1,5 (porcentaje atómico). Se ha añadido como retardante de la reacción de fraguado 0,036 g de pirofosfato sódico.

El segundo componente consta de 0,9 g de fosfato monocálcico monohidratado $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

25 Se mezclan los dos componentes en un molinillo o a mano en mortero durante 60 s.

El tercer componente es ácido cítrico 1M y constituye la fase líquida.

30 Se mezclan las fases sólida y líquida en una relación polvo/líquido de $1,5 \text{ g} \cdot \text{ml}^{-1}$ con una espátula, en una placa de vidrio, durante 30 s hasta que se obtenga una pasta uniforme.

La pasta del cemento se puede utilizar durante 3-5 minutos a temperatura ambiente mientras que el cemento no modificado con pirofosfato sódico fragua en menos de 2 minutos. La esterilización del cemento se lleva a cabo con óxido de etileno.

35 Una vez fraguado, el análisis de la microestructura de este cemento, mediante difracción de rayos X, revela que la matriz del cemento está compuesta principalmente de C-S-H, fosfato dicálcico dihidratado (brushita; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) dopado con silicio, y también hidroxiapatita.

40
Ejemplo 5

El primer componente consta de 1,2 g de cerámica compuesta de fosfato tricálcico beta dopado con silicio y silicocarnotita. La cerámica fue preparada a una temperatura de 1100°C durante 12 horas, a partir de una mezcla de brushita, carbonato cálcico y dióxido de silicio (SiO_2) con una relación Si/Si+P de 40% y una relación Ca/Si+P de 1,5 (porcentaje atómico).

El segundo componente consta de 0,9 g de fosfato monocálcico monohidratado $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

50 Se mezclan los dos componentes con 0,06 g carbonato cálcico (CaCO_3), como porógeno, en un molinillo o a mano en mortero, durante 60 s, y forman la fase sólida.

El tercer componente es ácido cítrico 1M y constituye la fase líquida.

55 Se mezclan las fases sólida y líquida en relación polvo líquido de $2 \text{ g} \cdot \text{ml}^{-1}$ con una espátula, en una placa de vidrio, durante 30 s hasta que se obtenga una pasta uniforme. El cemento fraguado tiene una porosidad de $45 \pm 5\%$ con tamaño promedio de poro de $0,525 \mu\text{m}$. Este tamaño de poro es muy diferente del que presentan los cementos no modificados con el porógeno ($0,037 \mu\text{m}$) y que quedan reflejados en la Tabla 3.

60 Una vez fraguado, el análisis de la microestructura de este cemento mediante difracción de rayos X revela que la matriz del cemento está compuesta principalmente de fosfato dicálcico dihidratado (brushita; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) dopado con silicio y, además, contiene una fracción de C-S-H y otra de hidroxiapatita.

65 Una vez obtenido el cemento, se esteriliza usando autoclave. El análisis de la microestructura del cemento esterilizado en autoclave mediante difracción de rayos X revela que toda la brushita se ha transformado a monetita. Debido al calentamiento, en el autoclave se produce la transformación de fase de brushita a monetita.

ES 2 373 137 A1

Ejemplo 6

El primer componente consta de 1,2 g de cerámica compuesta de fosfato tricálcico beta dopado con silicio y silicocarnotita. La cerámica fue preparada a una temperatura de 1100°C durante 12 horas, a partir de una mezcla de brushita, carbonato cálcico y dióxido de silicio (SiO₂) con una relación Si/Si+P de 80% y una relación Ca/Si+P de 1,5 (porcentaje atómico).

El segundo componente consta de 0,9 g de fosfato monocálcico monohidratado Ca(H₂PO₄)₂.H₂O.

Se mezclan los dos componentes a mano en mortero durante 60 s o en un molinillo y forman la fase sólida.

El tercer componente está formado por 1M ácido cítrico.

Se mezclan las fases sólida y líquida en relación polvo líquido de 1,5 g.ml⁻¹ con una espátula, en una placa de vidrio, durante 30 s hasta que se obtenga una pasta uniforme. Al fraguar, se incuba el cemento en una solución de vancomicina de 5 mg/ml y se mide la cantidad del antibiótico adsorbido y también se estudia la liberación del mismo en tampón fosfato.

Los resultados indican que el cemento adsorbió 4 mg del antibiótico por cada gramo de cemento (Figura 5) y la liberación del antibiótico adsorbido siguió una cinética de orden cero a una velocidad constante de 0,14%/hora y durante 6 días, un 30% del antibiótico adsorbido fue liberado (Figura 6). La cantidad adsorbida y el porcentaje liberado se pueden aumentar incrementando la concentración de la vancomicina (Figuras 5 y 6). La incubación del cemento en solución de vancomicina con una concentración de 20 mg/ml ha aumentado la cantidad adsorbida del antibiótico a 33 mg por cada gramo de cemento, aproximadamente. El uso de una solución de vancomicina como la fase líquida es otro método para cargar el cemento con el antibiótico.

Una vez fraguado, el análisis de la microestructura de este cemento, mediante difracción de rayos X, revela que la matriz del cemento está compuesta principalmente de C-S-H, fosfato dicálcico dihidratado (brushita; CaHPO₄.2H₂O) dopado con silicio, y también hidroxiapatita.

Ejemplo 7

El primer componente consta de 1,2 g de cerámica compuesta de fosfato tricálcico beta dopado con silicio y silicocarnotita. La cerámica fue preparada a una temperatura de 1100°C durante 12 horas, a partir de una mezcla de brushita, carbonato cálcico y dióxido de silicio (SiO₂) con una relación Si/Si+P de 80% y una relación Ca/Si+P de 1,5 (porcentaje atómico).

El segundo componente consta de 0,9 g de fosfato monocálcico monohidratado Ca(H₂PO₄)₂.H₂O.

El primero y segundo componentes se mezclan en un molinillo o a mano en mortero durante 60 s y forman la fase sólida.

El tercer componente es ácido cítrico 1M y constituye la fase líquida.

Se mezclan las fases sólida y líquida en una relación polvo/líquido de 1,5 g.ml⁻¹, con una espátula, en una placa de vidrio durante 30 s hasta que se obtenga una pasta uniforme. Según los análisis de difracción de rayos X el cemento tiene una fracción de brushita dopada con silicio cercana al 20%. El área de superficie específica de este cemento es de 28,7 ± 0,1 m²/g.

Los cementos fraguados se siembran con una línea celular de osteoblastos humanos y se observa su proliferación durante 3, 5, 7, y 10 días.

Los resultados indican que la proliferación de los osteoblastos fue tres veces mayor que la proliferación en cemento de brushita no dopada con silicio y también la actividad celular fue incrementada al doble para el cemento dopado con silicio (Figura 7).

Ejemplo 8

El primer componente consta de 1,2 g de cerámica compuesta de fosfato tricálcico beta dopado con silicio y silicocarnotita. La cerámica fue preparada a una temperatura de 1100°C durante 12 horas, a partir de una mezcla de brushita, carbonato cálcico y dióxido de silicio (SiO₂) con una relación Si/Si+P de 80% y una relación Ca/Si+P de 1,5 (porcentaje atómico).

El segundo componente consta de 0,9 g de fosfato monocálcico monohidratado Ca(H₂PO₄)₂.H₂O.

Los dos componentes se mezclan en un molinillo o a mano en mortero durante 60 s y forman la fase sólida.

ES 2 373 137 A1

El tercer componente es ácido cítrico 1M y constituye la fase líquida.

5 Se mezclan las fases sólida y líquida en una relación polvo/líquido de $1,5 \text{ g.ml}^{-1}$ con una espátula, en una placa de vidrio, durante 30 s hasta que se obtenga una pasta uniforme que se puede utilizar para rellenar un defecto óseo o rellenar un molde para producir un bloque que, *a posteriori*, se utiliza en el tratamiento de defectos óseos.

10 Otra posibilidad es que el cemento fraguado se triture y tamice para producir un granulado de un tamaño de partícula entre 0,2 mm y 1 mm. Este granulado se utiliza como sustituto óseo. En un modelo de experimentación animal (conejo), se practicó una incisión de 4 cm de longitud encima de la sutura sagital de la calota de un conejo, previamente afeitada y desinfectada con Betadine. A continuación se levantó el periostio del hueso parietal y se fresaron dos defectos óseos utilizando una trefina de 10 mm de diámetro, conectada a un instrumento rotatorio (contrángulo) quirúrgico con irrigación de suero fisiológico. Los defectos fueron rellenados con 0,5 gramos del granulado del cemento seleccionando el tamaño de partícula entre 0,5-0,8 mm. Se recolocó y suturó el periostio con sutura reabsorbible y la piel se suturó con sutura de seda. Al cabo de 8 semanas, se observó la formación de nuevo tejido óseo rellenando el defecto (Figura 8).

Ejemplo 9

20 El primer componente consta de 1,55 g de cerámica compuesta de fosfato tricálcico beta dopado con silicio y silicocarnotita. La cerámica fue preparada a una temperatura de 1000°C durante 12 horas, a partir de una mezcla de brushita, carbonato cálcico y dióxido de silicio (SiO_2) con una relación Si/Si+P de 10% y una relación Ca/Si+P de 1,45 (porcentaje atómico).

25 El segundo componente consta de 1,26 g de fosfato monocálcico ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$).

Los dos componentes se mezclan en un molinillo o a mano en mortero durante 60 s y forman la fase sólida.

30 El tercer componente es ácido glicólico 1M modificado con 0,5% (peso/peso) de ácido hialurónico y constituye la fase líquida.

35 Se mezclan las fases sólida y líquida en una relación polvo/líquido de $1,5 \text{ g.ml}^{-1}$ con una espátula, en una placa de vidrio, durante 30 s hasta que se obtenga una pasta uniforme. Con este procedimiento se ha observado que la viscosidad de la pasta del cemento se ha aumentado y que la pérdida de masa sólida se redujo en un 50% en comparación con el cemento no modificado con ácido hialurónico. La adición del ácido hialurónico no ha inducido cambios en la composición del cemento.

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Cemento de fosfato cálcico-silicato cálcico que comprende una fracción de volumen entre el 10% y el 99% de brushita (DCPD , $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) dopada con silicio, una fracción de silicato cálcico hidratado (C-S-H) y/o una fracción de hidroxiapatita, teniendo dicho cemento, al fraguar, un área de superficie específica entre 3,10 y 39,4 m^2/g y un diámetro medio de poro entre 0,04 y 1,73 μm .
- 10 2. Cemento de fosfato cálcico-silicato cálcico según la reivindicación 1 que se presenta en forma de granulado.
3. Cemento de fosfato cálcico-silicato cálcico según la reivindicación 2 en que el granulado tiene un tamaño de partícula de entre 0,2 y 1 mm.
- 15 4. Cemento de fosfato cálcico-silicato cálcico según la reivindicación 1 que se presenta en forma de pasta o de bloque.
5. Cemento de fosfato cálcico-silicato cálcico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que incorpora al menos un agente bioactivo.
- 20 6. Cemento de fosfato cálcico-silicato cálcico según la reivindicación 5 en que el agente bioactivo se selecciona entre antibióticos, antiinflamatorios, medicamentos anticancerígenos, analgésicos, factores de crecimiento, hormonas o cualquier combinación de dichos agentes.
- 25 7. Cemento de fosfato cálcico-silicato cálcico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que incorpora un polímero biodegradable seleccionado entre: ácido hialurónico, sales de hialuronato, condroitín sulfato, dextrano, gel de sílice, alginato, hidroxipropilmetilcelulosa, derivados de quitina, preferiblemente el quitosán, goma xanthan, agarosa; polietilenglicol (PEG), polihidroxietilenometacrilato (HEMA), proteínas sintéticas o naturales, colágenos o cualquier combinación entre ellos.
- 30 8. Cemento de fosfato cálcico-silicato cálcico según la reivindicación 7 en que el polímero biodegradable seleccionado es el ácido hialurónico.
9. Método para obtener un cemento de fosfato cálcico-silicato cálcico según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 que comprende los siguientes pasos:
- 35 a) Sintetizar una cerámica compuesta de fosfato tricálcico beta ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) dopado con silicio y silicocarnotita ($\text{Ca}_5(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\text{SiO}_4$) a partir de una mezcla de brushita ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), carbonato cálcico (CaCO_3) y dióxido de silicio (SiO_2) con una relación $\text{Si}/(\text{Si}+\text{P})$, antes de la calcinación, entre 1 y 99% y una relación $\text{Ca}/(\text{Si}+\text{P})$ de 1,45-1,5 (porcentaje atómico), aplicando una temperatura entre 700°C y 1250°C durante un tiempo superior a 3 horas;
- 40 b) Mezclar la cerámica obtenida mediante el paso a) con fosfato monocálcico ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$), fosfato monocálcico monohidratado ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) o ácido fosfórico (H_3PO_4);
- 45 c) Mezclar el resultado del paso b) con una fase acuosa.
10. Método según la reivindicación 9 en el que la fase acuosa se presenta en una proporción respecto a la fase sólida de entre 0,5 g/ml y 7,14 g/ml.
- 50 11. Método según la reivindicación 10 en el que la fase acuosa se presenta en una proporción respecto a la fase sólida de entre 1,5 y 4 g/ml.
12. Método según cualquiera de las reivindicaciones 9-11 que incluye la incorporación de un aditivo porógeno en el paso b).
- 55 13. Método según la reivindicación 12 en que el agente porógeno se selecciona del grupo formado por compuestos de carbonato, como carbonato cálcico, bicarbonato cálcico, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio; sustancias solubles en agua como manitol, cloruro sódico; y polímeros.
- 60 14. Método según cualquiera de las reivindicaciones 9-13 en el que se incluye la incorporación de un agente bioactivo.
15. Método según la reivindicación 14 en que el agente bioactivo se incorpora bien en la fase acuosa o bien por adsorción posteriormente al paso c).
- 65

ES 2 373 137 A1

16. Método según cualquiera de las reivindicaciones 14-15 en el que el agente bioactivo se selecciona entre antibióticos, antiinflamatorios, medicamentos anticancerígenos, analgésicos, factores de crecimiento, hormonas o cualquier combinación de dichos agentes.

5 17. Método según cualquiera de las reivindicaciones 9-16 en el que se incluye la incorporación en el paso c) de un polímero biodegradable seleccionado entre: ácido hialurónico, sales de hialuronato, condroitín sulfato, dextrano, gel de sílice, alginato, hidroxipropilmetilcelulosa, derivados de quitina, preferiblemente el quitosán, goma xanthan, agarosa; polietilenglicol (PEG), polihidroxietilenometacrilato (HEMA), proteínas sintéticas o naturales, colágenos o cualquier combinación entre ellos.

10 18. Método según cualquiera de las reivindicaciones 9-17 en el que se incluye la incorporación en el paso a) de un aditivo para controlar la velocidad de reacción del fraguado seleccionado del grupo formado por: pirofosfato sódico, pirofosfato potásico, acetato sódico, acetato potásico, citrato sódico, citrato potásico, fosfocitrato sódico, fosfocitrato potásico, sulfato sódico o sulfato potásico, sulfato cálcico hemihidratado $\text{CaSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (CSH), pirofosfato sódico $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (NaPPH), disodio dihidrógeno pirofosfato $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ (NaHPP), pirofosfato cálcico $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_7$ (CaPP), sulfato de magnesio, bisfosfonato sódico, y bisfosfonato potásico.

20 19. Método según cualquiera de las reivindicaciones 9-18 que incluye la formación de bloques o granulados del cemento.

20 20. Método según cualquiera de las reivindicaciones 9-19 que incluye la esterilización del cemento mediante procesos térmicos (calor seco, autoclave), químicos (gas, alcohol) o radiación gamma.

25 21. Matriz de cemento que comprende el cemento de fosfato cálcico-silicato cálcico definido por cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o producido por cualquiera de los métodos según cualquiera de las reivindicaciones 9-20.

30 22. Uso de las matrices según la reivindicación 21 en la preparación de un agente terapéutico para regeneración ósea maxilofacial u oral (reconstrucción del proceso alveolar, relleno para el surco dental) y/o aplicaciones ortopédicas (tratamiento de fracturas óseas, aumentación ósea).

30 23. Uso de las matrices según la reivindicación 21 en la preparación de un soporte para el crecimiento de células para ingeniería tisular y ósea.

35 24. Uso según la reivindicación 23 en el que las células se seleccionan entre el grupo formado por: osteoblastos, células madres y células mesenquimales

40 25. Uso de las matrices según la reivindicación 21 en la preparación de un agente terapéutico para la liberación controlada de medicamentos (antibióticos, antiinflamatorios y anticancerígenos).

40

45

50

55

60

65

Fig. 1A

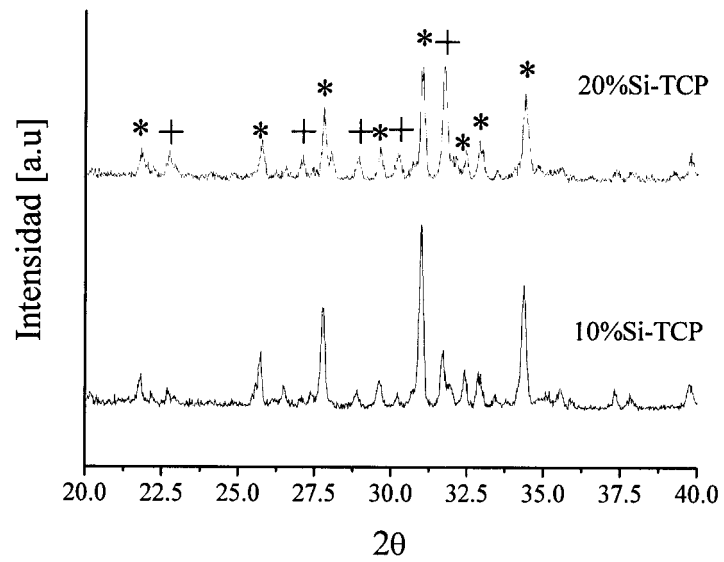


Fig. 1B

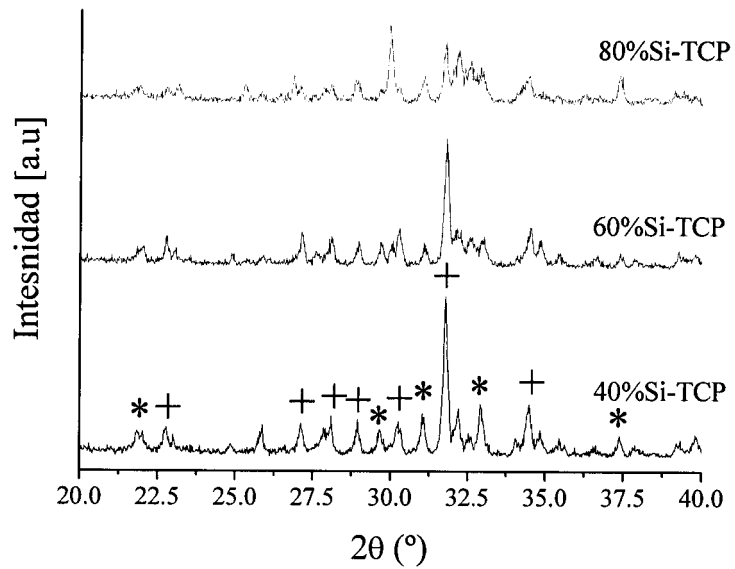


Fig. 2A

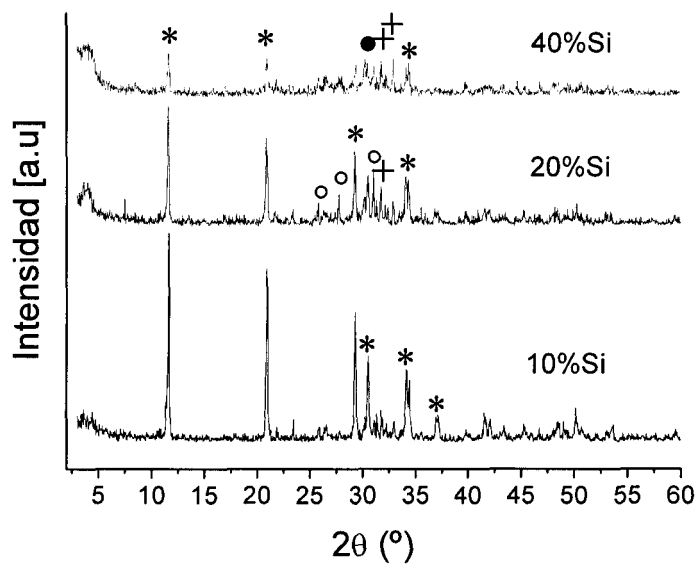


Fig. 2B

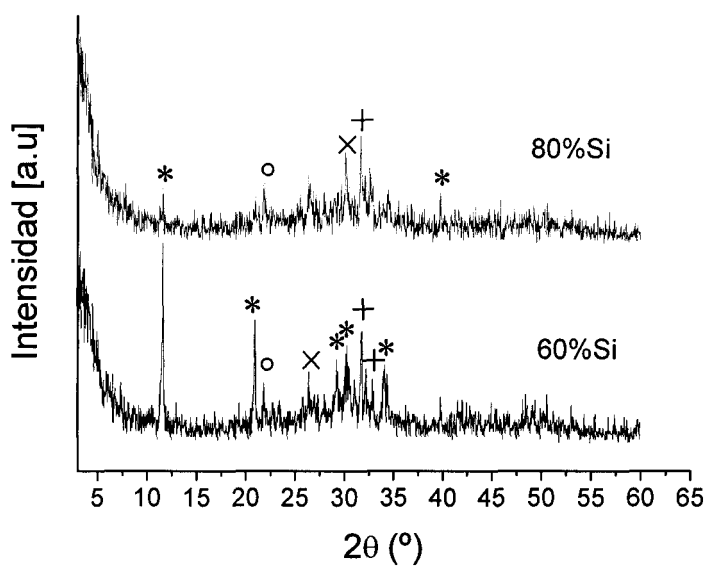


Fig. 3A

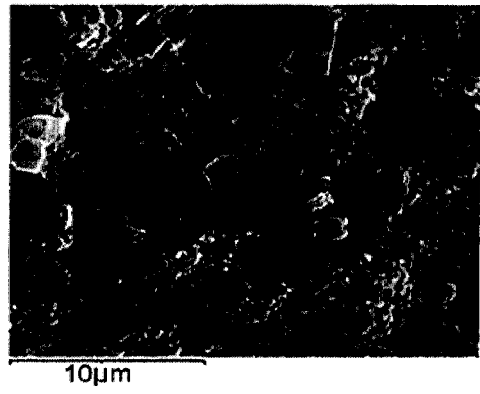
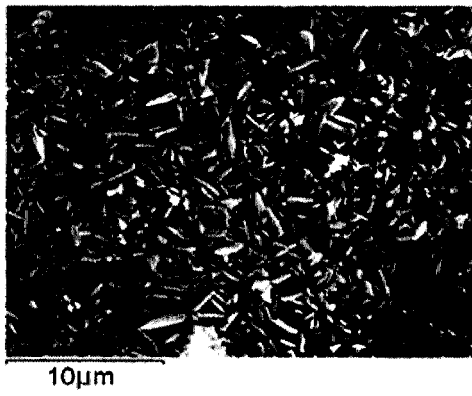


Fig. 3B

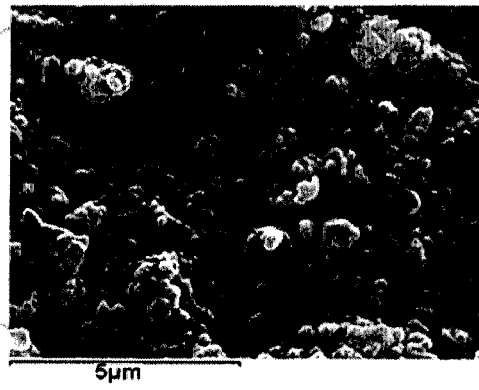
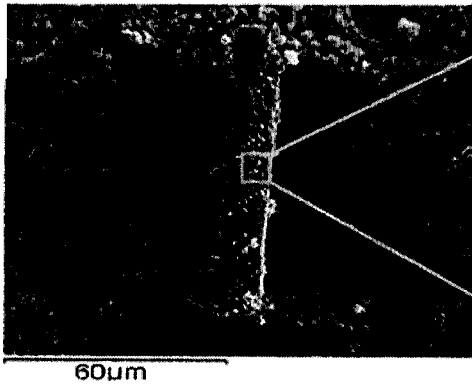


Fig. 4A

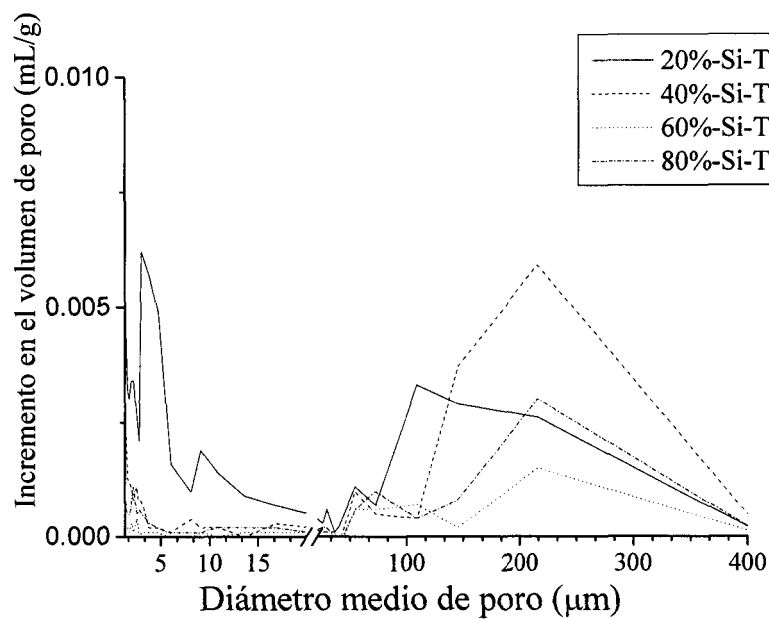


Fig. 4B

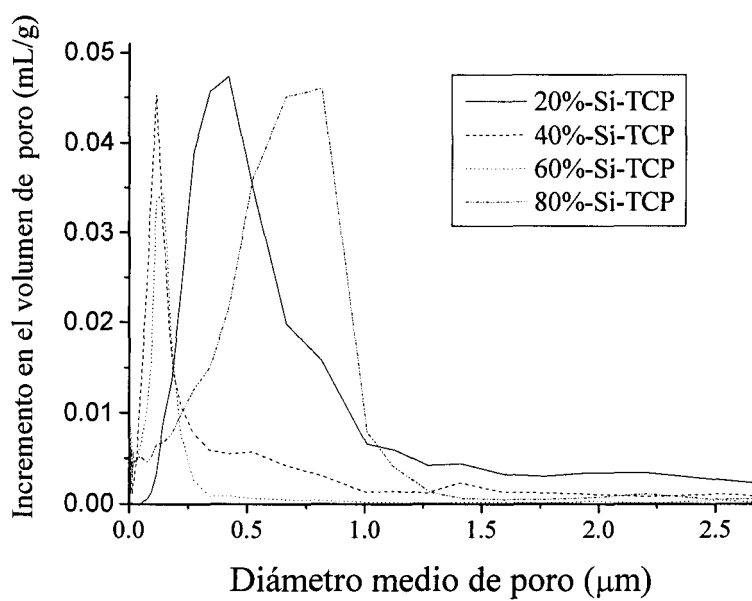


Fig. 5

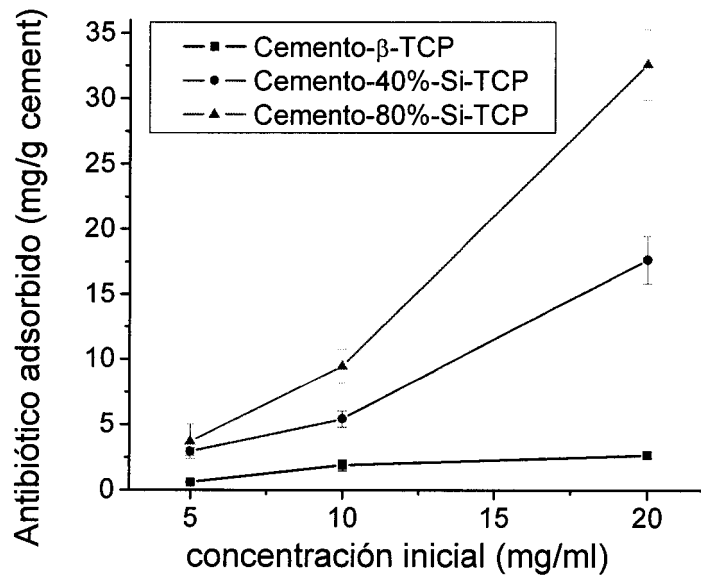


Fig. 6A

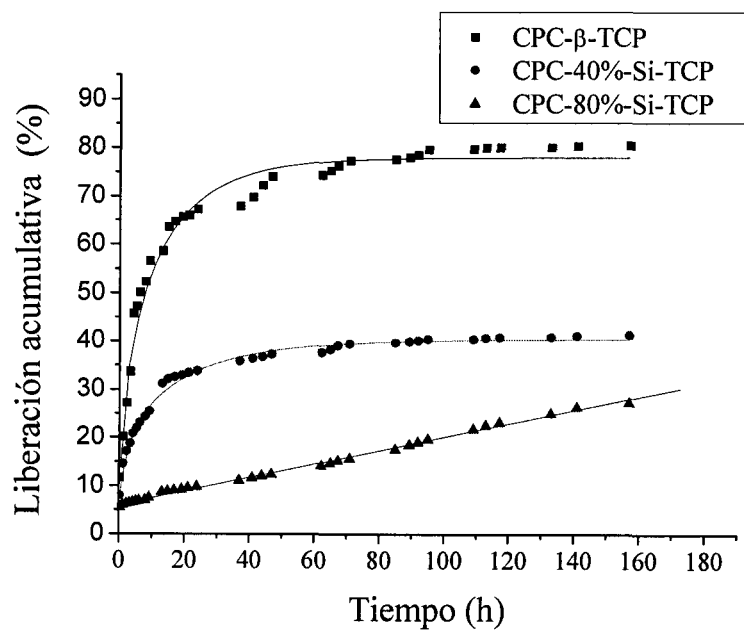


Fig. 6B

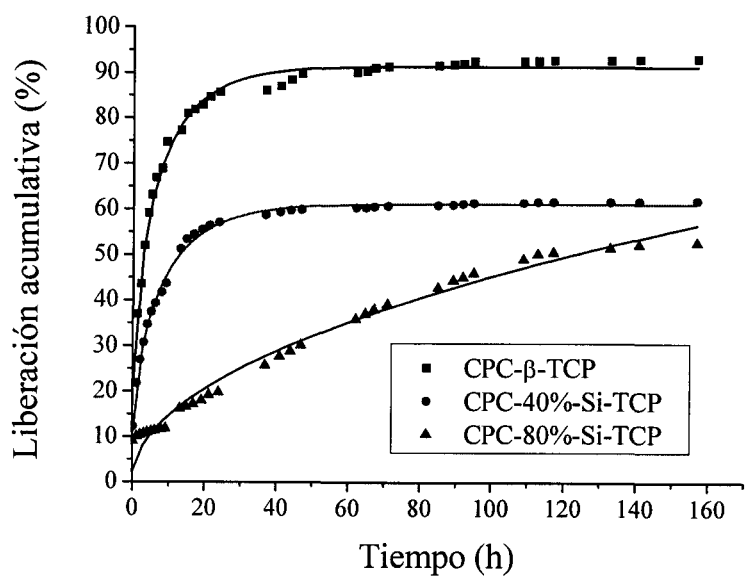


Fig. 7A

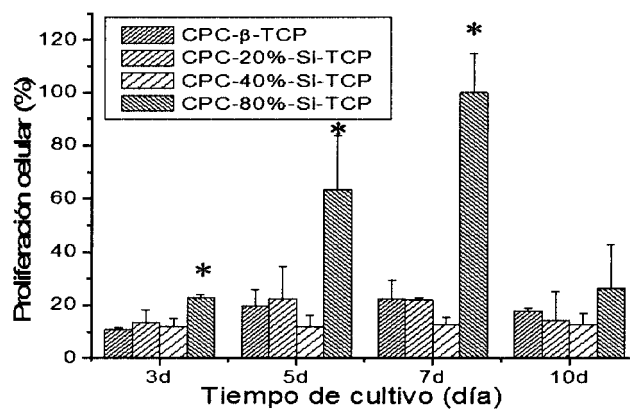


Fig. 7B

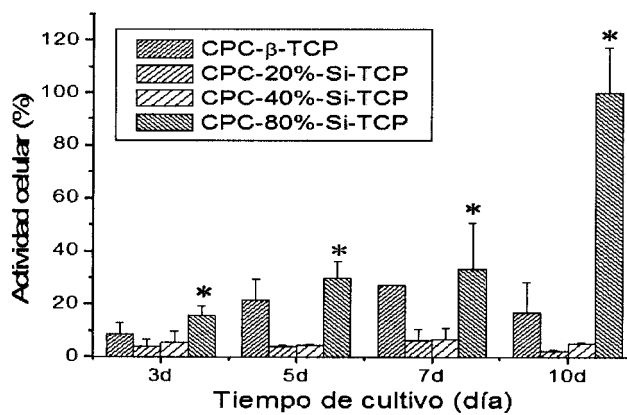
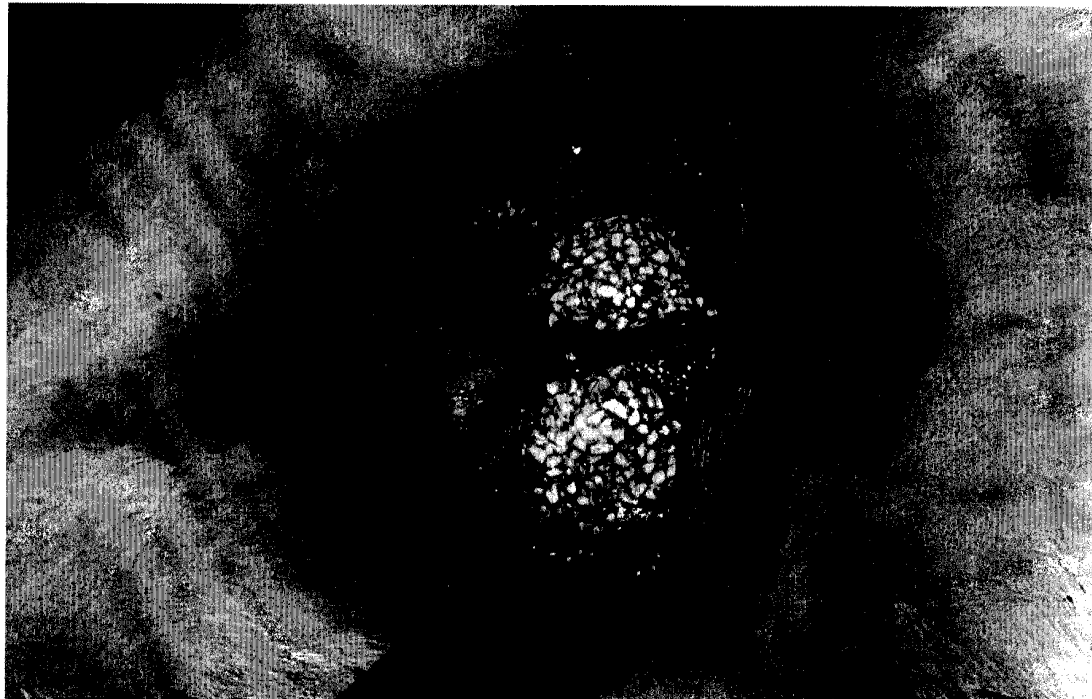
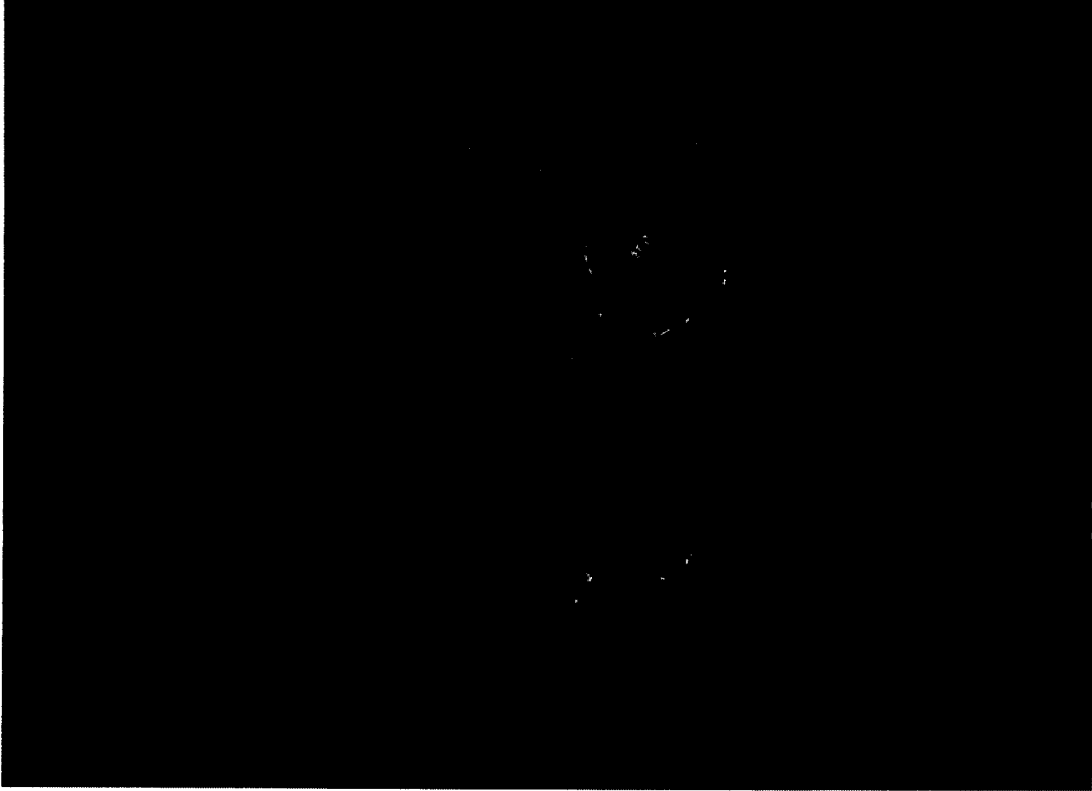


Fig. 8





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201000915

②② Fecha de presentación de la solicitud: 16.07.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61L27/12** (2006.01)
A61F2/28 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	HAMDAN ALKHRAISAT, MOHAMMAD et al.; Effect of silica gel on the cohesion, properties and biological performance of brushite cement; Acta Biomaterialia, 6 (2010) 257-265; disponible en línea 10.06.2009.	1-25
A	WO 2009087390 A2 (UNIVERSITY COURT OF THE UNIVERSITY OF ABERDEEN) 16.07.2009, página 4, línea 22 – página 11, línea 17.	1-25

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
12.12.2011

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/4

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

A61L, A61F

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, WPI, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, NPL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 12.12.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-25	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-25	SI
	Reivindicaciones	NO

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	HAMDAN ALKHRAISAT, MOHAMMAD et al.; Effect of silica gel on the cohesion, properties and biological performance of brushite cement; Acta Biomaterialia, 6 (2010) 257-265; disponible en línea 10.06.2009.	10.06.2010
D02	WO 2009087390 A2	16.07.2009

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 de fosfato cálcico-silicato cálcico que comprende una fracción de volumen entre el 10% y el 99% de brushita dopada con silicio, una fracción de silicato cálcico hidratado y/o una fracción de hidroxiapatita, teniendo dicho cemento, al fraguar, un área de superficie específica entre 3,10 y 39,4 m²/g y un diámetro medio de poro entre 0,04 y 1,73 micrómetros. Se refiere también al método para obtener un cemento con esas características, a la matriz que lo comprende y al uso de dichas matrices en procesos de regeneración ósea, ingeniería tisular y ósea como soporte para el crecimiento de células, así como para la preparación de un agente terapéutico para la liberación controlada de medicamentos.

En el documento D01 se recoge un estudio acerca del efecto del gel de sílice sobre la cohesión, propiedades y rendimiento biológico de un cemento de brushita. El cemento se prepara a partir de una fase sólida que comprende una mezcla de fosfato tricálcico beta y fosfato monocálcico monohidrato y una fase líquida que comprende gel de sílice.

El documento D02 divulga la síntesis de una composición que comprende silicato-fosfato cálcico o silicocarnotita (CPS) como fase mayoritaria, a partir de una fuente de calcio, una fuente de fósforo y una fuente de silicio. El producto obtenido se emplea como material biocerámico para implantes (página 4, línea 22 – página 5, línea 9).

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que divulguen un cemento con las características detalladas en la reivindicación 1 de la solicitud. Por ello, se considera que las reivindicaciones 1-25 son nuevas e implican actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).