

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 133**

51 Int. Cl.:

A61L 27/44 (2006.01)

A61K 31/75 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 33/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2005 E 05743201 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la & } &^• ƒ) eu! [] ^ǻK **24.10.2012 EP 1742680**

54 Título: **Composiciones de sustitución ósea y método de uso**

30 Prioridad:

27.04.2004 US 565986 P

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

19.02.2013

73 Titular/es:

**KYPHON S&AGRAVE;RL (100.0%)
RUE DU PUIIS-GODET 12/12A
2000 NEUCHATEL, CH**

72 Inventor/es:

WENZ, ROBERT

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 396 133 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de sustitución ósea y método de uso.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones de sustitución ósea y a métodos de uso. Además abarca el uso de estas nuevas composiciones de sustitución ósea para el aumento de hueso y el tratamiento de enfermedades.

Antecedentes de la invención

10 Las fracturas vertebrales en seres humanos están asociadas con una morbilidad y mortalidad significativas. En particular, hay una prevalencia relativamente alta de fracturas vertebrales por compresión (FVC) osteoporóticas en la población anciana, y en especial en mujeres mayores (es decir, de 50 años o mayores). Las FVC también son comunes en pacientes con terapia de esteroides de largo plazo, y en aquellos que padecen mieloma múltiple o cánceres que han metastatizado a la columna vertebral. El tratamiento médico de estas fracturas puede incluir reposo en cama, ortopedia y medicamentos analgésicos. Las FVC también pueden ser causadas por traumatismo, tal como por un accidente de automóvil o por caídas. El tratamiento médico para las fracturas traumáticas puede incluir fusiones y fijaciones con tornillos, varillas y placas.

15 La vertebroplastia es un procedimiento en el que se inyecta cemento óseo en un cuerpo vertebral fracturado en un intento de estabilizar segmentos facturados y reducir el dolor. Este procedimiento se usó originalmente para tratar lesiones de la columna vertebral causadas por metástasis y recientemente se ha usado para tratar la pérdida ósea grave producida por la osteoporosis (Eck et al. (March 2002) *American J. Orthop.* 31(3):123-127).

20 La vertebroplastia percutánea (VPP) consiste en la inyección percutánea de un material, tal como poli(metacrilato de metilo), en el cuerpo vertebral fracturado para producir estabilidad y alivio del dolor. De hecho, los ensayos biomecánicos han mostrado que la VPP puede restaurar la resistencia y rigidez del cuerpo vertebral a los niveles previos a la fractura. Además, los resultados clínicos han indicado un alivio del dolor inmediato y sostenido en 70-95% de los pacientes. Sin embargo, puede haber complicaciones que incluyen la extravasación del cemento al conducto vertebral o al sistema venoso.

25 La cifoplastia es una nueva técnica, que introduce un cuerpo expandible en el cuerpo vertebral para reducir la FVC mientras que crea una cavidad para la inyección de cemento. Esta técnica tiene el beneficio de restaurar la altura del cuerpo vertebral sostenido y corregir la deformación angular, así como un suministro de baja presión del cemento que da como resultado una menor extravasación del cemento. Se sigue investigando el desarrollo de materiales inyectables que sean reabsorbibles y que permitan la formación de hueso nuevo.

30 Aunque la vertebroplastia y la cifoplastia son eficaces en el tratamiento de las FVC osteoporóticas, siguen siendo necesarios nuevos materiales y métodos que puedan devolver más rápidamente las funciones y además mejorar todas las formas de dicho tratamiento médico.

35 Muchas cementos y rellenos óseos comprenden dos componentes que deben mezclarse inmediatamente antes de usarlos, combinándose a menudo en una jeringa justo antes o durante la inyección. En la solicitud de patente de EE.UU. en tramitación junto con la presente nº 10/660.465, presentada el 10 de septiembre, 2003, se muestran sistemas de jeringa de ejemplo para inyectar dichos dos materiales componentes. La necesidad de mezclar los materiales componentes inmediatamente antes de usar puede complicar la aplicación de dichos materiales de relleno óseo (véase la patente de EE.UU. nº 6.652.887). Por ejemplo, la mezcla de componentes de acuerdo con protocolos específicos puede introducir errores antes de la inyección (p. ej., errores en el tiempo, errores en la medición, etc.). Además, las características de facilidad de moldeo o manejo de los materiales que requieren mezcla normalmente duran bastante poco (p. ej., menos de 30 min) una vez que se han combinado los materiales. Por lo tanto, es necesario en la técnica proporcionar formas más sencillas y mejoradas de materiales de sustitución ósea, que estén premezclados, precargados y listos para usar, y presentan una facilidad de moldeo prolongada sin pérdida de la potencia. La presente invención aborda esta necesidad.

45 El documento US-A-5.204.382 describe composiciones de implante inyectables que comprenden una matriz cerámica biocompatible presente en un vehículo fluido, en el que la matriz cerámica comprende partículas que tienen una distribución de tamaños en el intervalo de 50 µm a 250 µm. Opcionalmente, las composiciones del documento US-A-5.204.382 pueden comprender además colágeno, en las que las cantidades relativas de colágeno y matriz cerámica determinan al menos parcialmente las propiedades físicas de los implantes formados por inyección de las composiciones. El vehículo fluido del documento US-A-5.204.382 es un medio tamponado acuoso, que incluye típicamente un material base de polímero orgánico cuando no hay colágeno presente en la composición. Las composiciones del documento US-A-5.204.382 son particularmente adecuadas para reparar y aumentar tejidos blandos y duros por inyección.

Breve resumen de la invención

55 Las composiciones y los métodos descritos incluyen composiciones de sustitución ósea y métodos de uso. En

particular, las composiciones incluyen un componente mineral y un componente no acuoso. El componente mineral endurece en un entorno acuoso y el componente no acuoso tiene una característica de sustitución acuosa que hace que la composición endurezca cuando es reemplazado por un líquido acuoso. Además se proporcionan métodos de aumento de hueso y kits.

5 En un primer aspecto, la invención proporciona una composición fluida endurecible de acuerdo con la reivindicación 1.

En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición de acuerdo con la reivindicación 17 para usar como un sustituto óseo o como un material para el aumento de hueso.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un kit de acuerdo con la reivindicación 21.

10 Breve descripción de los dibujos

La presente invención se entiende mejor cuando se lee junto con las figuras que acompañan que sirven para ilustrar las realizaciones. Sin embargo, se entiende que la invención no está limitada a las realizaciones específicas descritas en las figuras.

15 La figura 1 representa un kit (4). El kit incluye un dispositivo de relleno óseo cargado con una composición de sustitución ósea premezclada, en el que el dispositivo de relleno óseo incluye un émbolo (1) con una cánula (2). El émbolo como se representa está casi completamente acoplado dentro de la cánula, proporcionando así una descripción precisa de cómo aparecería el dispositivo cuando se usa. El dispositivo de relleno óseo incluye además un tapón (3) (p. ej. un tapón protector). El dispositivo de relleno óseo está adaptado para suministrar la composición de sustitución ósea precargada a través de la cánula (2) a un defecto óseo u otro sitio de acuerdo con los métodos de la presente invención, como se explica en las instrucciones de uso (5). El kit y las instrucciones se pueden almacenar o transportar en un envase estéril (6).

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención proporciona composiciones de sustitución ósea, incluyendo rellenos óseos, componentes óseos y similares. Se refiere además al uso de estas nuevas composiciones de sustitución ósea para el aumento de hueso y el tratamiento de la osteopenia, osteoporosis y otras enfermedades tales como la enfermedad metastásica, y fracturas traumáticas debidas a accidentes de automóvil o caídas. Las composiciones y los métodos descritos en la presente memoria ofrecen una multitud de ventajas frente a composiciones y métodos convencionales. Una ventaja particular es la consistencia fluida de la composición de sustitución ósea que permite conformarla perfectamente a cualquier tamaño de cavidad ósea. Por ejemplo, la composición ocupa el espacio en una cavidad ósea rellenando completamente el espacio a diferencia de los materiales preformados o granulados que pueden dar como resultado 30 cavidades óseas solo parcialmente rellenas (p. ej., dejando agujeros, huecos, etc.). Otra ventaja es que la composición de sustitución ósea se puede mezclar previamente con un líquido u otro vehículo fluido y mantenerla durante periodos de tiempo prolongados antes de usar. Así pues, el material se puede precargar en cualquier dispositivo de relleno óseo adecuado y mantener en un estado listo para usar sin pérdida de potencia. Otra ventaja más es el *procedimiento en una sola etapa* para el usuario final. Por ejemplo, el usuario final (p. ej., médico, técnico, enfermera, etc.) puede suministrar la composición de sustitución ósea al hueso del paciente usando el dispositivo de relleno óseo precargado. El dispositivo de relleno óseo precargado envasado de forma estéril contiene la composición de sustitución ósea que está lista para usar y puede ser suministrada inmediatamente al paciente sin ninguna preparación adicional (p. ej., no requiere carga o mezcla) más que la de calentar opcionalmente la 35 composición dentro del dispositivo de relleno óseo. Por lo tanto, el material se puede suministrar a un hueso defectuoso o a otro sitio objetivo con una preparación mínima o sin preparación antes de usar.

45 Una realización proporciona una composición que consiste esencialmente en un componente mineral que endurece en un entorno acuoso, y un componente no acuoso que tiene una característica de sustitución acuosa que hace que la composición endurezca cuando es reemplazado por líquido corporal acuoso. Opcionalmente, se puede añadir por separado cualquier líquido acuoso al componente mineral para realizar o potenciar el endurecimiento del componente mineral in vitro o in vivo. La composición puede comprender además un radiopacificante. El radiopacificante puede funcionar como un agente de contraste.

50 Otra realización proporciona una composición que incluye sulfato de calcio y polietilenglicol (PEG) u otros líquidos (es decir, líquidos que no contienen agua pero son solubles en agua). Además, la invención describe composiciones que incluyen fosfatos de calcio y PEG; y aluminatos de calcio y PEG. Las composiciones son estables a temperatura ambiente. El PEG se puede reemplazar por líquido corporal in situ para endurecer las composiciones.

55 Otra realización describe un método que comprende proporcionar una composición que incluye un componente mineral y un componente no acuoso que tiene una característica de sustitución acuosa, y suministrar la composición a un hueso, en el que el componente no acuoso es reemplazado por líquido corporal acuoso, de modo que se endurece la composición para proporcionar un material de sustitución ósea endurecido, en contacto con el hueso. Opcionalmente, se puede añadir un líquido acuoso por separado al componente mineral para realizar o potenciar el endurecimiento del componente mineral in vitro o in vivo. La composición se puede prellenar o precargar en un

dispositivo de suministro tal como un dispositivo de suministro percutáneo y además se puede suministrar a través del dispositivo de suministro percutáneo. Un dispositivo de suministro percutáneo puede incluir, pero sin limitar, un dispositivo de relleno óseo, una jeringa, una aguja, una pistola de cemento, un dispositivo de relleno óseo de diámetro reducido, una punta modificada para permitir el flujo direccional (p. ej., puertos laterales) y similares.

5 Otra realización más describe un método que comprende proporcionar una composición que incluye un componente mineral y un componente no acuoso que tiene una característica de sustitución acuosa tal como una composición de sustitución ósea y suministrar la composición a un hueso, en el que el componente no acuoso tal como PEG es reemplazado por líquido corporal acuoso, endureciendo así la composición para proporcionar un material de sustitución ósea endurecido, en contacto con el hueso. Dicho método se puede usar para el aumento de hueso. La
10 composición se puede suministrar a cualquier hueso incluyendo un hueso defectuoso y/o cuerpo vertebral. Además, la composición también se puede suministrar a una cavidad ósea, un vacío óseo, un hueco del hueso, o similares, del sistema esquelético.

Otra realización más describe un método que comprende proporcionar una composición que incluye un componente mineral y un componente no acuoso que tiene una característica de sustitución acuosa, insertando un dispositivo
15 expandible en el hueso, y suministrando la composición al hueso, en el que el componente no acuoso es reemplazado por líquido corporal acuoso, endureciendo así la composición para proporcionar un material de sustitución ósea endurecido. Este método puede incluir opcionalmente formar un conducto en el hueso mediante un eje guía, alambre de Kirschner, taladro, trépano, montaje de aguja, cánula, estilete, trocar u otro instrumento adecuado. El método puede incluir opcionalmente expandir el dispositivo expandible para crear una cavidad o
20 espacio dentro del hueso. El dispositivo expandible puede ser un balón, gato mecánico o similar. El método puede incluir opcionalmente retirar el dispositivo expandible del hueso o dejar el dispositivo expandible en el hueso. Por ejemplo, el dispositivo expandible (p. ej., depósito, implante) se puede rellenar con la composición y se puede dejar el dispositivo en el hueso como un implante que se deja, tal como una prótesis endovascular o soporte expandible. El método también puede incluir opcionalmente insertar un dispositivo de suministro percutáneo en o cerca del
25 hueso. Dicho dispositivo incluye, pero sin limitar, un dispositivo de relleno óseo, una jeringa, una aguja, una pistola de cemento, un dispositivo de relleno óseo de diámetro reducido, una punta modificada para permitir el flujo direccional (p. ej., puertos laterales) y similares.

Otra realización proporciona un kit que comprende un dispositivo de suministro tal como un dispositivo de suministro percutáneo, y una composición que incluye un componente mineral y un componente no acuoso que tiene una
30 característica de sustitución acuosa tal como una composición de sustitución ósea. El dispositivo de suministro percutáneo contiene la composición para suministrar la composición a un hueso u otro sitio. El dispositivo de suministro percutáneo precargado que se proporciona en el kit se puede suministrar con una bolsa de calor u otro dispositivo de calentamiento. El kit puede contener además instrucciones de uso que explican un método que incluye proporcionar una composición, y suministrar la composición a un hueso, en el que un componente no acuoso
35 que tiene una característica de sustitución acuosa es reemplazado por líquido corporal acuoso, endureciendo así la composición para proporcionar un material de sustitución ósea endurecido en contacto con el hueso.

Los métodos descritos abarcan además un método de aumento de hueso que comprende proporcionar un kit que incluye un dispositivo de suministro percutáneo y una composición que incluye un componente mineral y un
40 componente no acuoso que tiene una característica de sustitución acuosa (p. ej., una composición de sustitución ósea) en el que la composición está lista para usar; y suministrar la composición a un hueso, en el que el componente no acuoso es reemplazado por líquido corporal acuoso, endureciendo así la composición para proporcionar un material de sustitución ósea endurecido, en contacto con el hueso.

a) Definiciones y parámetros generales

45 Las siguientes definiciones se exponen para ilustrar y definir el significado y el alcance de los diferentes términos usados para describir la presente invención.

Las expresiones “composición que incluye un componente mineral y un componente no acuoso que tiene una característica de sustitución acuosa” o “composición de sustitución ósea” se usan de forma intercambiable en la presente memoria y se refieren a un material que es capaz de sustituir hueso natural en diferentes grados en cualquier hueso incluyendo un hueso defectuoso o cuerpo vertebral, así como una cavidad ósea, vacío óseo, hueco
50 óseo o similares, del sistema esquelético. Los huesos representativos incluyen, pero sin limitar, cuerpos vertebrales, huesos largos tales como el fémur, tibia, húmero, radio y otros huesos tales como calcáneo y pelvis. Por ejemplo, una composición de sustitución ósea puede servir como un injerto óseo, relleno óseo, componente óseo, o cualquier otro material de sustitución ósea, sea o no intrínseco para la estabilidad estructural y/o la capacidad de llevar peso del hueso. Una composición de sustitución ósea se puede usar durante el aumento de hueso o como
55 tratamiento para cualquier enfermedad osteopéica u ortopédica (p. ej., fracturas vertebrales por compresión (FVC) osteoprotécicas y otros).

La expresión “suministrar una composición de sustitución ósea a un hueso” abarca el suministro de una composición de sustitución ósea a un hueso, en un hueso, cerca de un hueso, dentro de un hueso, adyacente a un hueso, en las proximidades de un hueso, y similares. Así pues, la composición de sustitución ósea puede servir como un injerto

óseo (p. ej., para proporcionar una sustitución ósea), relleno óseo (p. ej., para rellenar una cavidad, vacío o hueco óseo; o una fisura en la superficie de un hueso), componente óseo, o cualquier otro material de sustitución ósea (p. ej., para fusionar uno o más huesos), sea o no intrínseco para la estabilidad estructural y/o la capacidad de llevar peso del hueso.

- 5 La expresión “componente mineral” significa, para el propósito de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, una sustancia, típicamente una sustancia inorgánica, que se puede usar como componente principal de una composición de sustitución ósea. El componente mineral de la presente invención permanece fluido en determinados entornos no acuosos pero endurece en un entorno acuoso. El componente mineral se selecciona del grupo que consiste en sulfato de calcio, sulfato de calcio α -hemihidrato, sulfato de calcio β -hemihidrato, sulfato de calcio anhidro y combinaciones de los mismos. Otras composiciones de sales minerales adecuadas son mezclas de hidroxifosfato magnésico, fosfato trimagnésico, hidroxifosfato diamónico, sulfato diamónico, hidroxifosfato dipotásico, dihidroxifosfato potásico y dihidroxifosfato disódico y sódico. Otras composiciones adecuadas más son óxido de magnesio en combinación con sales de metales divalentes tales como carbonato magnésico ($MgCO_3$); y combinaciones de dióxido de silicio (SiO_2), óxido de aluminio (Al_2O_3), óxido de hierro (Fe_2O_3) y óxido de calcio (CaO). Las combinaciones adecuadas se pueden combinar además con aluminato sódico para potenciar la reacción. Los componentes minerales adecuados adicionales son fosfatos de calcio (p. ej., fosfato de tricalcio, fosfato de tetralcario y fosfato de dicalcio) y aluminatos de calcio. El componente mineral es sulfato de calcio, incluyendo sulfato de calcio anhidro, sulfato de calcio α -hemihidrato, sulfato de calcio β -hemihidrato y sulfato de calcio dihidrato. Una combinación preferida incluye sulfato de calcio anhidro con sulfato de calcio dihidrato. Otra combinación preferida incluye sulfato de calcio α -hemihidrato con sulfato de calcio dihidrato. Otra combinación preferida más incluye sulfato de calcio anhidro con sulfato de calcio α -hemihidrato y sulfato de calcio dihidrato. Otra combinación preferida más incluye sulfato de calcio β -hemihidrato con sulfato de calcio dihidrato.

Un “componente no acuoso que tiene una característica de sustitución acuosa” se refiere a un líquido, gel, suspensión u otro material, que tiene una viscosidad relativamente alta y sirve como un vehículo para un componente mineral (véase antes) de la presente invención. En particular, el componente no acuoso es un agente potenciador de la viscosidad que es capaz de solubilizar o suspender el componente mineral en un líquido u otra forma fluida para permitir el suministro en un sitio objetivo deseado en un hueso, entre huesos, o en un vacío o hueco en el sistema esquelético, para producir la curación del hueso o la fusión de las estructuras óseas adyacentes. El componente no acuoso se selecciona además para inhibir o prevenir el endurecimiento del componente mineral cuando el componente mineral está presente en el componente no acuoso. Específicamente, el endurecimiento del componente mineral se produce porque el componente no acuoso se diluye durante la entrada de agua en un líquido corporal acuoso, en el que el agua reacciona con el componente mineral inorgánico conduciendo a una composición endurecida. Los componentes no acuosos se seleccionan del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG); polialcohol tal como glicerina o poli(alcohol vinílico); polivinilpirrolidona (PVP); propanol; propanol; materiales del grupo de los glucosaminoglucanos (GAG); sulfato de condroitina; dextrano; sulfato de dextrano; chitosán; poli(ácido láctico) (PLA); poli(ácido glicólico) (PGA); y poli(ácido láctico-glicólico) (PLGA) y combinaciones de los mismos. El PEG tiene un peso molecular (PM) en el intervalo de 100 a 10.000. En concreto, el PEG con un PM mayor de 600 puede requerir calentamiento antes del tratamiento con el fin de producir un material fluido blando.

- 40 La expresión “líquido corporal acuoso”, como se usa en el presente documento, significa cualquier sustancia líquida que contiene agua que existe dentro o fuera del cuerpo de un organismo. El líquido corporal acuoso puede ser extraído, excretado, secretado de un organismo o un tejido de un organismo. Preferiblemente, el líquido corporal acuoso se encuentra in situ. Los líquidos corporales acuosos de importancia para la presente invención incluyen, pero sin limitar, agua, sangre, suero, plasma, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas y líquido amniótico. El líquido corporal acuoso puede contener o no células.

El término “estable”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una composición que permanece sin cambiar en términos de su consistencia, aplicabilidad y eficacia durante la fabricación (esterilización) y almacenamiento. Dicha “composición estable” se puede esterilizar usando una variedad de métodos (tales como irradiación gamma, óxido de etileno), y posteriormente almacenar a temperatura ambiente o en condiciones controladas (tal como refrigeración, calor, vacío y similares) en cualquier envase sellado adecuado, sin presentar signos de degradación. El intervalo de temperatura en el que la composición permanece estable es de aproximadamente $-10^{\circ}C$ a aproximadamente $60^{\circ}C$. Por ejemplo, la composición es estable en un intervalo de temperatura de aproximadamente $0^{\circ}C$ a aproximadamente $50^{\circ}C$. Preferiblemente, la composición se almacena a una temperatura ambiente en el intervalo de $4^{\circ}C$ a aproximadamente $37^{\circ}C$.

- 55 La frase “listo para usar” en el contexto de esta invención significa una composición de sustitución ósea que se puede suministrar fácilmente a un hueso o cuerpo vertebral u otro sitio adecuado en el cuerpo de un paciente (p. ej., para el tratamiento, mejora, soporte, etc.) sin la necesidad de componentes adicionales y/o etapas de mezclado distintas de cualquier dispositivo o dispositivos físicos que puedan ayudar al suministro de la composición.

b) Composiciones de sustitución ósea

- 60 Una realización proporciona una composición de sustitución ósea que comprende un componente mineral que

endurece en un entorno acuoso, y un componente fluido no acuoso, en la que el componente no acuoso tiene una característica de sustitución acuosa que hace que la composición endurezca cuando es reemplazada por líquido corporal acuoso. Opcionalmente, un líquido acuoso se puede añadir por separado al componente mineral para realizar o potenciar el endurecimiento del componente mineral in vitro o in vivo. La composición de sustitución ósea puede comprender además un radiopacificante que puede actuar como un agente de contraste. Son ejemplos los radiopacificantes descritos en el documento DE 202 18668.7 e incorporados en la presente memoria por referencia. El componente mineral se selecciona del grupo que consiste en sulfato de calcio, sulfato de calcio α -hemihidrato, sulfato de calcio β -hemihidrato, sulfato de calcio anhidro, sulfato de calcio dihidrato y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el componente mineral es sulfato de calcio que además incluye sulfato de calcio anhidro y sulfato de calcio dihidrato. Por ejemplo, el sulfato de calcio anhidro se puede combinar con al menos una semilla de sulfato de calcio dihidrato y más preferiblemente con semillas de sulfato de calcio dihidrato. En otra realización preferida el componente mineral es sulfato de calcio que además incluye sulfato de calcio α -hemihidrato o sulfato de calcio β -hemihidrato en combinación con sulfato de calcio dihidrato. Igualmente, el sulfato de calcio α -hemihidrato o sulfato de calcio β -hemihidrato se puede combinar con al menos una semilla de sulfato de calcio dihidrato, y más preferiblemente con semillas de sulfato de calcio dihidrato. En otra realización preferida, el componente mineral incluye sulfato de calcio anhidro, sulfato de calcio α -hemihidrato y sulfato de calcio dihidrato. En otra realización, el componente mineral incluye fosfatos de calcio o aluminatos de calcio. El componente no acuoso se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), glicerina, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona (PVP), propandiol, propanol, glucosaminoglucano (GAG), sulfato de condroitina, dextrano, sulfato de dextrano, chitosán, poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico-glicólico) (PLGA), poli-L-lactida (PLLA) y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el componente no acuoso es PEG (PM 100 - 10.000). Preferiblemente el PEG tiene un peso molecular (PM) de aproximadamente 100 a aproximadamente 2.500. Más preferiblemente, el PEG tiene un PM de aproximadamente 150 a aproximadamente 2.000. Lo más preferiblemente, el PEG tiene un PM de aproximadamente 200 a aproximadamente 1.500. En una realización, el PEG fluido tiene una viscosidad mayor y un PM de aproximadamente 100 a aproximadamente 500. Por ejemplo, el PM preferido es aproximadamente 200 para los cementos fluidos. En otra realización, el PEG no fluido tiene una viscosidad menor y un PM de aproximadamente 600 a aproximadamente 10.000. Por ejemplo, el PM preferido es aproximadamente 1.500 para cementos céreos, no fluidos.

La composición de sustitución ósea (p. ej., cemento óseo) se puede precargar en un dispositivo adecuado antes de usarlo y, por lo tanto, es de fácil manejo y de preparación rápida y conveniente. Los fallos de procedimientos o relacionados con el material prácticamente no existen debido a la naturaleza de "listo para usar" de la composición. Además, la consistencia viscosa de la composición asegura que todo el material de sustitución ósea es liberado al hueso (p. ej., cavidad ósea, cuerpo vertebral, etc.) durante el procedimiento de suministro.

La composición de sustitución ósea es estable a temperatura ambiente y otras condiciones controladas (p. ej., refrigeración, vacío, etc.). La relación del PEG respecto a los compuestos inorgánicos de endurecimiento puede variar de acuerdo con los compuestos usados. En una realización, la composición preferiblemente incluye, pero sin limitar, de aproximadamente 10 por ciento en peso a aproximadamente 50 por ciento en peso de PEG; de aproximadamente 30 por ciento en peso a aproximadamente 80 por ciento en peso de sulfato de calcio anhidro, y de aproximadamente 0 por ciento en peso a aproximadamente 60 por ciento en peso de sulfato de calcio dihidrato. En la presente memoria, la suma de todos los porcentajes en peso es 100. En otra realización, la composición preferiblemente incluye, pero sin limitar, de aproximadamente 20 por ciento en peso a aproximadamente 40 por ciento en peso de PEG; de aproximadamente 80 por ciento en peso a aproximadamente 60 por ciento en peso de sulfato de calcio α - o β -hemihidrato, y de aproximadamente 0 por ciento en peso a aproximadamente 40 por ciento en peso de sulfato de calcio dihidrato. En otra realización, la composición preferiblemente incluye mezclas de sulfato de calcio anhidro con sulfato de calcio α -hemihidrato en cualquier mezcla, incluyendo de aproximadamente 0 por ciento en peso a aproximadamente 25 por ciento en peso de sulfato de calcio dihidrato. En una realización preferida, la composición incluye PEG, sulfato de calcio anhidro, sulfato de calcio α -hemihidrato y sulfato de calcio dihidrato. En particular, la composición puede incluir PEG, sulfato de calcio anhidro, sulfato de calcio α -hemihidrato, y de aproximadamente 0 por ciento en peso a aproximadamente 25 por ciento en peso de sulfato de calcio dihidrato. En una realización preferida, la composición se puede premezclar y después precargar en un dispositivo adecuado antes de usar. Además, la presente composición puede incluir PEG que es reemplazable por líquido corporal acuoso para endurecer la composición. El PEG es un polímero biocompatible que permite que las partículas de sulfato de calcio fluyan fácilmente. El PEG también es muy soluble en agua. Debido a esta alta solubilidad en agua, la adición de agua permite una rápida reacción con el polímero inorgánico. Cuando el PEG se pone en contacto con agua o cualquier líquido corporal, se diluye y la entrada de agua o de líquido corporal produce el endurecimiento del sulfato de calcio. Los tiempos de endurecimiento o cristalización típicos de la composición de sustitución ósea están en el intervalo de aproximadamente 15 min a aproximadamente 360 min, y más habitualmente están en el intervalo de aproximadamente 15 min a aproximadamente 240 min, y lo más habitualmente en el intervalo de aproximadamente 15 min a aproximadamente 120 min.

c) Métodos de uso

Una realización proporciona un método que comprende proporcionar una composición que incluye un componente mineral (p. ej., sulfato de calcio, fosfato de calcio, aluminato de calcio, etc.) y un componente no acuoso con una

característica de sustitución acuosa (p. ej., PEG), y suministrar la composición a un hueso en el que el componente no acuoso es reemplazado por líquido corporal acuoso, endureciendo así la composición para proporcionar un material de sustitución ósea endurecido (p. ej., en la cavidad ósea, cuerpo vertebral, hueso defectuoso etc.). Este método es adecuado para el aumento de hueso. Opcionalmente, se puede añadir por separado un líquido acuoso al componente mineral para realizar o potenciar el endurecimiento del componente mineral in vitro o in vivo. La composición se puede precargar en un dispositivo de suministro (p. ej., dispositivo de suministro percutáneo) y después se puede suministrar mediante el dispositivo de suministro. Por lo tanto, se puede precargar con la composición un dispositivo de suministro percutáneo. Un dispositivo de suministro percutáneo puede incluir, pero sin limitar, un dispositivo de relleno óseo, una jeringa, una aguja, una pistola de cemento, un dispositivo de relleno óseo de diámetro reducido, una punta modificada para permitir el flujo direccional (p. ej., puertos laterales) y similares. Dichos dispositivos de suministro se describen en las patentes de EE.UU. n° 6.241.734; 6.048.346; 6.641.587; 6.719.761; y 6.645.213, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

En otra realización, la composición de sustitución ósea se inyecta en o cerca de un hueso mediante una jeringa. Preferiblemente, se precarga una jeringa estéril con la composición. La jeringa se puede precargar con sulfato de calcio mezclado con PEG (p. ej., composición premezclada) con el fin de lograr la consistencia y fluidez adecuadas. Sorprendentemente, el material en la jeringa permanece en un estado muy viscoso y cohesivo incluso a la temperatura corporal. Debido a la fuerte cohesión del material prácticamente no hay riesgo de extravasación cuando se transfiere el material al cuerpo, haciendo que esta composición sea muy conveniente para usar como un sustituto óseo. En una realización preferida, la composición de sustitución ósea se suministra al hueso mediante un dispositivo de relleno óseo como se muestra en la figura 1. El dispositivo de relleno óseo incluye una cánula (2) (p. ej., tubo o inyector) que contiene la composición de sustitución ósea precargada, y un émbolo (1) separado que se usa para expulsar el material de la cánula. El kit, que puede incluir una pluralidad de dispositivos de relleno óseo con instrucciones de uso (IDU) en un envase estéril, se puede transportar o enviar de forma conveniente. Durante el transporte del kit, el tapón (3) se encontrará en el extremo distal de la cánula (2) con el fin de proteger la composición de sustitución ósea premezclada dentro de la cánula. Un segundo tapón (no se muestra) tal como un tapón de cierre Luer estándar o similar se enroscará en el extremo proximal de la cánula (2) manteniendo mejor la integridad de la composición de sustitución ósea premezclada dentro de la cánula (2). El dispositivo de relleno óseo está adaptado para suministrar la composición de sustitución ósea premezclada (viscosidad alta, viscosidad media, etc.) mediante la cánula, tubo o inyector a un defecto óseo u otro sitio de acuerdo con los métodos de la presente invención, como se explica en las instrucciones de uso (5). El kit y las instrucciones se pueden conservar en el envase estéril (6) antes de usar, durante cualquier periodo de tiempo deseado.

Con una viscosidad baja, la pasta es empujada fuera de una jeringa o dispositivo de relleno óseo, por ejemplo, mediante un émbolo, compactador o varilla (es decir, un instrumento usado para ocluir una cánula hueca), en el que la fuerza específica es aproximadamente 100 N máximo. Así pues, no se mezcla más de 70 por ciento en peso de reaccionante inorgánico con el polialcohol (p. ej., PEG). Con una viscosidad alta, la pasta no fluye a través de una jeringa y la fuerza para empujar la pasta fuera de la jeringa o dispositivo de relleno óseo es mucho mayor de 100 N. Por lo tanto, con una viscosidad alta se mezcla más de 70 por ciento del reaccionante inorgánico con el disolvente orgánico que está exento de agua (p. ej., PEG). Adicionalmente, se pueden lograr viscosidades más altas usando PEG de peso molecular (PM) más alto (es decir, mayor de PM 600). Con el fin de aplicar una pasta que contiene, por ejemplo, PEG con un PM mayor que 600, es necesario una bolsa de calor u otro medio de calentamiento (p. ej., irradiación con microondas, baño de agua caliente, etc.) para llevar al material a un estado fluido, en el que después se puede suministrar mediante un dispositivo de relleno óseo (como se muestra en la figura 1), un dispositivo de relleno óseo de diámetro reducido, una jeringa, una aguja, una pistola de cemento, una pistola de cemento de velocidad variable, una punta modificada que permite el flujo direccional (p. ej., puertos laterales) y similares. En particular, después de aplicar calor brevemente a la mezcla, el PEG se funde como cera y fluye. La cánula se puede insertar en o cerca del hueso y por consiguiente se puede suministrar la composición. Igualmente, el dispositivo de relleno óseo se puede precargar con sulfato de calcio mezclado con PEG (p. ej., composición premezclada) con el fin de lograr la consistencia y fluidez apropiadas. Como con cualquier dispositivo adecuado, el material en el dispositivo de relleno óseo permanece en un estado muy viscoso incluso a la temperatura corporal, y se puede suministrar fácilmente al hueso sin extravasación o pérdida del material de sustitución ósea.

Otra realización proporciona un método que comprende proporcionar una composición que incluye un componente mineral y un componente no acuoso, insertar un dispositivo expandible en el hueso y suministrar la composición al hueso mediante un dispositivo de suministro (p. ej., dispositivo de suministro percutáneo), en el que el componente no acuoso es reemplazado por líquido corporal acuoso, endureciendo así la composición para proporcionar un material de sustitución ósea endurecido. Dicho método se puede usar para el aumento de hueso.

Otra realización proporciona un método que incluye una serie de etapas. Se forma una incisión en el cuerpo de un paciente y se penetra en un hueso o cuerpo vertebral con un instrumento tal como un montaje de aguja, cánula, estilete, eje guía, alambre de Kirschner, taladro, trépano, trócar u otro instrumento adecuado. Después, opcionalmente la médula ósea del hueso se taladra para agrandar la cavidad ósea, espacio o conducto que se va a tratar. A esto le sigue un dispositivo expandible tal como un balón que se inserta en la cavidad ósea y se expande. La expansión del balón produce una compactación del hueso esponjoso contra la superficie interior del hueso cortical que se va a tratar para aumentar más la cavidad. Después, se introduce una composición de sustitución ósea fluida en la cavidad ósea (p. ej., mediante una jeringa, un dispositivo de relleno óseo u otro dispositivo) y se

deja reposar hasta un estado endurecido. Después de esto, se retiran los instrumentos y la incisión en la piel se cubre con un vendaje. Se proporciona una descripción detallada de este método en las patentes de EE.UU. nº 5.108.404 y 4.969.888, que se incorporan en la presente memoria por referencia en su totalidad. Alternativamente, el método se puede poner en práctica con un implante que se deja, tal como una prótesis endovascular o soporte expandible.

Los métodos alternativos para hacer cavidades en los huesos incluyen, pero sin limitar, cortar/raspar con una legra u osteótomo, paletas giratorias, cinceles; usando radiofrecuencia, energía eléctrica, ondas de ultrasonidos, chorros de agua, energía térmica, crioblación, láser; y disoluciones químicas. Dichos métodos se pueden usar conjuntamente con las composiciones de sustitución ósea de la presente invención.

Otra realización más proporciona un método para el aumento de hueso que comprende proporcionar un kit (descrito a continuación) que incluye un dispositivo de suministro percutáneo y una composición de sustitución ósea, en el que la composición está lista para usar; y suministrar la composición a un hueso (hueso defectuoso, cavidad ósea, cuerpo vertebral, etc.) en el que el componente no acuoso (p. ej., PEG) es reemplazado por líquido corporal acuoso, endureciendo así la composición para proporcionar un material de sustitución ósea endurecido, en contacto con el hueso. El dispositivo de suministro precargado proporcionado en el kit se puede proporcionar junto con una bolsa de calor u otro dispositivo de calentamiento. Después de activar la bolsa de calor, el dispositivo de suministro que incluye el material (p. ej., la composición de sustitución ósea) se calienta hasta permitir que la composición se haga fluida para introducirla fácilmente en el hueso.

En general, los PEG con un peso molecular (PM) mayor de 600 ya no están en un estado líquido sino que tienen una consistencia de tipo cera a temperatura ambiente. En las composiciones de sustitución ósea de viscosidad mayor, el PEG preferiblemente tiene un PM de aproximadamente 600 a aproximadamente 10.000. Más preferiblemente, el PEG tiene un PM de aproximadamente 800 a aproximadamente 2.000. Lo más preferiblemente, el PEG tiene un PM de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 1.500. El precalentamiento del PEG licuará la composición a un material de tipo pasta, y por lo tanto lo hace más fluido. Durante la producción (es decir, antes de que lo use el usuario final), un dispositivo de suministro se puede precargar mezclando el componente mineral de endurecimiento con un PEG precalentado con un PM mayor de 600 para crear la composición de sustitución ósea. Una vez que el PEG se enfría, la composición se hace más viscosa en el dispositivo de suministro y logrará una consistencia de tipo cera. En este punto, la composición es estable y está lista para almacenar o suministrarla al usuario final. El usuario final puede entonces usar la composición inmediatamente para tratar un paciente, en el que algunas composiciones requieren una temperatura más alta para licuar el PEG. La temperatura para licuar el PEG puede estar en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 90°C. En particular, la aplicación de una bolsa de calor (u otra forma de calor) alrededor del dispositivo de suministro, calentará el PEG y cambiará su consistencia de tipo cera a una más fluida, en estado licuado otra vez, después de lo cual el material se puede entonces extruir hacia fuera del dispositivo de suministro. En concreto, la composición cambia a un estado de viscosidad menor debido al mecanismo de calentamiento, permitiendo de esta forma la extrusión fácil del material respectivo desde el dispositivo de suministro al hueso o al cuerpo vertebral. Una vez suministrado, el material vuelve a cambiar a un estado de alta viscosidad a la temperatura corporal y después endurece in vivo. Específicamente, el endurecimiento del material inorgánico ocurre porque el polímero (p. ej., PEG) se diluye durante la entrada de agua del líquido corporal acuoso, en el que el agua reacciona con el componente mineral inorgánico conduciendo a una composición endurecida. En particular, la entrada del agua y la dilución del polímero ocurren de forma simultánea. En este ejemplo de un PEG de peso molecular más alto como componente no acuoso, en combinación con un componente mineral, el flujo y las propiedades de endurecimiento dependen de la viscosidad dependiente de la temperatura del PEG, la solubilidad en agua del PEG, y el endurecimiento acuoso del componente mineral. Tras el calentamiento por encima de la temperatura corporal, la composición es fluida y se puede suministrar a una cavidad ósea, donde la composición se conformará con la geometría de la cavidad. Tras enfriarse a la temperatura corporal, el PEG endurece a una consistencia de tipo cera, manteniendo así la conformación natural de la cavidad. Posteriormente, el PEG se pone en contacto con el líquido corporal acuoso y se diluye produciendo así el endurecimiento del componente mineral a su estado cristalino endurecido final. Se prefieren los polímeros muy viscosos con solubilidad en agua alta en combinación con rellenos o sustitutos reactivos inorgánicos. Los rellenos o sustitutos inorgánicos (p. ej., sulfato de calcio, etc.) reaccionan con agua y otros líquidos corporales después de disolución del polímero. Así pues, los compuestos de reacción rápida logran buenos resultados. Una ventaja notable de la composición es que se enfría en el cuerpo relativamente rápido, volviendo entonces a su consistencia rígida y de tipo cera en un periodo de tiempo corto. Esto proporciona al hueso un soporte inmediato y se suma a la resistencia mecánica del hueso.

d) Kits que usan composiciones de sustitución ósea

En una realización se proporciona un kit. El kit comprende un dispositivo de suministro tal como un dispositivo de suministro percutáneo y una composición de sustitución ósea, que incluye un componente mineral y un componente no acuoso. En una realización preferida, la composición incluye sulfato de calcio anhidro, sulfato de calcio dihidrato y un componente no acuoso. En otra realización preferida, la composición incluye sulfato de calcio α - o β -hemihidrato, sulfato de calcio dihidrato, y un componente no acuoso. En otra realización preferida, la composición incluye sulfato de calcio anhidro, sulfato de calcio α -hemihidrato, sulfato de calcio dihidrato y un componente no acuoso. En otra realización, las composiciones describen fosfato de calcio y PEG; y aluminato de calcio y PEG. El componente no

acuoso se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), glicerina, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona (PVP), propandiol, propanol, glucosaminoglucano (GAG), sulfato de condroitina, dextrano, sulfato de dextrano, chitosán, poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico-glicólico) (PLGA), poli-L-lactida (PLLA) y combinaciones de los mismos. El kit puede incluir además instrucciones de uso. En particular, las instrucciones pueden explicar un método que comprende proporcionar la composición; y suministrar la composición a un hueso, en el que el componente no acuoso es reemplazado por líquido corporal acuoso, endureciendo así la composición para proporcionar un material de sustitución ósea endurecido, en contacto con el hueso. El dispositivo de suministro percutáneo proporcionado en el kit puede estar precargado con la composición de sustitución ósea y suministrarlo junto con una bolsa de calor u otro dispositivo de calentamiento (véase antes). En una realización preferida, el dispositivo de suministro se puede envasar de forma estéril. El dispositivo de suministro puede ser un dispositivo de relleno óseo, una jeringa, una aguja, una pistola de cemento, un dispositivo de relleno óseo de diámetro reducido, una punta modificada que permite el flujo direccional (p. ej., puertos laterales) y similares. En otra realización, el kit proporcionado incluye una composición de sustitución ósea que está lista para usar.

En otra realización, el kit incluye una jeringa cargada con la composición para inyectar la composición en una cavidad ósea o cuerpo vertebral. Un kit de ejemplo incluye una jeringa precargada con una composición de sustitución ósea premezclada, instrucciones de uso (IDU) y un envase estéril. La jeringa está adaptada para suministrar una composición de sustitución ósea premezclada a través de una aguja o cánula a un hueso u otro sitio de acuerdo con los métodos de la presente invención, como se explica en las instrucciones de uso. El envase puede ser cualquier envase de dispositivo médico convencional tal como una caja, bolsa, tubo o similares. La jeringa preferiblemente se mantiene estéril dentro del envase de modo que se pueda usar sin más esterilización. Opcionalmente, puede estar incluida una bolsa de calor en el kit.

En una realización preferida, el kit incluye un dispositivo de relleno óseo cargado con la composición, para suministrar la composición a una cavidad ósea o cuerpo vertebral. Este kit de ejemplo (4), que incluye un dispositivo de relleno óseo precargado con una composición de sustitución ósea se ilustra en la figura 1. El dispositivo de relleno óseo puede ser un instrumento de dos piezas (es decir, un conjunto). Así pues, el dispositivo de relleno óseo incluye una cánula (2) (p. ej., tubo o inyector) que contiene la composición de sustitución ósea precargada, y un émbolo (1) separado que se usa para expulsar el material de la cánula. Un tipo de dispositivo de relleno óseo se puede usar para varios intervalos de viscosidad diferentes del material que se va a expulsar. Opcionalmente, se pueden usar diferentes tamaños de cánulas de suministro dependiendo de los intervalos de viscosidad (p. ej., un dispositivo de relleno óseo específico para una composición con una viscosidad alta y un dispositivo de relleno óseo específico para una composición de viscosidad media). El kit, que incluye el dispositivo de relleno óseo con instrucciones de uso (IDU) en un envase estéril, se puede transportar o enviar de forma conveniente. Durante el transporte del kit, el tapón (3) se encontrará en el extremo distal de la cánula (2) con el fin de proteger la composición de sustitución ósea precargada dentro de la cánula. Además, el dispositivo también incluirá un tapón de cierre Luer estándar que se enrosca en el extremo proximal de la cánula (no se muestra). Por lo tanto, durante el transporte, la cánula estará precargada con la composición de sustitución ósea con tapones en ambos extremos y envasada con un émbolo (1) separado dentro de un envase estéril (6) e instrucciones de uso (IDU) (5) de acuerdo con la presente invención. Además, se pueden proporcionar en el kit múltiples cánulas (2) precargadas o prellenadas (no se muestra). Cada cánula (2) contiene una cantidad específica de la composición de sustitución ósea precargada (p. ej., aproximadamente $1,5 \text{ cm}^3$) y se pueden transportar aproximadamente 6 dispositivos de relleno óseo precargados en un kit con el fin de rellenar una cavidad en un cuerpo vertebral. Los volúmenes de las cavidades pueden variar dependiendo del tamaño del cuerpo vertebral y de cuanta expansión del cuerpo expandible se logra. Los mangos moldeados en los extremos distales de la cánula (2) y el émbolo (1) ayudan a la sujeción con los dedos y a la expulsión del material a través del dispositivo (véase la Figura 1). El dispositivo de relleno óseo está adaptado para suministrar la composición de sustitución ósea premezclada (viscosidad alta, viscosidad media, etc.) a través de la cánula, tubo o inyector a un hueso u otro sitio de acuerdo con los métodos de la presente invención, como se explica en las instrucciones de uso (5). El kit y las instrucciones de uso se pueden conservar en el envase estéril (6) antes de su uso durante cualquier periodo de tiempo deseado. El envase (6) puede ser cualquier envase de dispositivo médico convencional, tal como una caja, bolsa, tubo o similar. El dispositivo de relleno óseo preferiblemente se mantiene estéril dentro del envase, de modo que se puede usar sin más esterilización. Opcionalmente, puede estar incluida en el kit una bolsa de calor.

e) Ejemplos

Los siguientes ejemplos específicos están dirigidos a ilustrar la invención y no debe considerarse que limiten el alcance de las reivindicaciones.

55 Ejemplo 1:

Se mezclaron 14 g de CaSO_4 hemihidrato y 0,5 g de CaSO_4 dihidrato con 4,4 g de PEG 400 con una espátula. La pasta se transfirió a una jeringa. Después la pasta se transfirió a varias cavidades cilíndricas de 6 mm de diámetro x 12 mm de longitud formadas en una esponja de poliuretano altamente poroso para crear un molde. El molde se sumergió en una disolución salina a 37°C durante 24 h. Las muestras de ensayo cilíndricas después se comprimieron en una máquina de ensayo de material ZWICK con una velocidad de cruceta de 1 mm/min. Se determinó que la resistencia a la compresión de las muestras resultantes era aproximadamente 9,27 MPa.

Ejemplo 2:

Se produjo una pasta por adición de 12,89 g de una mezcla en polvo de TCP al 62,5%, hidrogenofosfato de disodio (Na_2HPO_4) al 12,5%, hidroxifosfato de diamonio al 12,5% y $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_3$ al 12,5% a 5,81 g de glicerol. La pasta endureció durante la incubación en una disolución salina caliente que se mantuvo a 37°C.

5 **Ejemplo 3:**

Se produjo una pasta mezclando 8,7 g de la mezcla en polvo del ejemplo 2 con 7 g de PEG 1500 calentado. La pasta endureció durante la incubación en una disolución salina caliente que se mantuvo a 37°C.

Ejemplo 4:

10 Se produjo una pasta mezclando un polvo compuesto de $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ al 57% en peso y $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ al 43% en peso con 5,40 g de PEG 400. Antes de mezclar el polvo en el PEG, el polvo se mezcló y se molió en un molino de bolas planetario. La pasta se transfirió a una jeringa. Después la pasta se transfirió a varias cavidades cilíndricas de 6 mm de diámetro x 12 mm de longitud formadas en una esponja de poliuretano altamente poroso para crear un molde. El molde se sumergió en una disolución salina a 37°C durante 18 h. Después las muestras de ensayo cilíndricas se comprimieron en una máquina de ensayo de material ZWICK con una velocidad de cruceta de 1 mm/min. Se determinó que la resistencia a la compresión de las muestras resultantes era aproximadamente $5,86 \pm 0,34$ MPa.

Ejemplo 5:

20 Una mezcla en polvo de la siguiente composición: 35 g de Al_2O_3 + 14 g de CaO + 11 g de SiO_2 + 20 g de hidroxiapatito + 4 g de CaCl_2 se mezcló y molió en un molino de bolas planetario a 400 rpm durante 15 min. Con el fin de obtener una pasta, se mezclaron 14,20 g del polvo triturado con 6,70 g de PEG 400. Esta pasta se transfirió a una jeringa. Después la pasta se transfirió a varias cavidades cilíndricas de 6 mm de diámetro x 12 mm de longitud formadas en una esponja de poliuretano altamente poroso para crear un molde. El molde se sumergió en una disolución salina a 37°C durante 72 h. Las muestras de ensayo cilíndricas se comprimieron en una máquina de ensayo de material ZWICK con una velocidad de cruceta de 1 mm/min. Se determinó que la resistencia a la compresión de las muestras resultantes era aproximadamente $11,77 \pm 1,08$ MPa.

25 **Ejemplo 6:**

17 g de la mezcla en polvo del ejemplo 5, en la que se sustituyeron 20 g de hidroxiapatito en la formulación por sulfato de calcio α -hemihidrato, se mezclaron con 5,60 g de PEG 400. Esta pasta se transfirió a una jeringa. Después la pasta se transfirió a varias cavidades cilíndricas de 6 mm de diámetro x 12 mm de longitud formadas en una esponja de poliuretano altamente poroso para crear un molde. El molde se sumergió en disolución salina a 37°C durante 72 h. Las muestras de ensayo cilíndricas después se comprimieron en una máquina de ensayo de material ZWICK con una velocidad de cruceta de 1 mm/min. Se determinó que la resistencia a la compresión de las muestras resultantes era aproximadamente $23,04 \pm 2,51$ MPa.

Ejemplo 7:

35 Se preparó una mezcla en polvo que incluía lo siguiente: 35 g de Al_2O_3 , 14 g de CaO, 1 g de SiO_2 , 20 g de CaTiO_3 y 0,07 g de LiCl. La mezcla en polvo se molió en un molino de bolas planetario a 250 rpm durante 15 min. Se mezclaron 8,86 g del polvo resultante con 3 g de glicerol. La pasta resultante se transfirió a una jeringa. Después la pasta se transfirió a varias cavidades cilíndricas de 6 mm de diámetro x 12 mm de longitud formadas en una esponja de poliuretano altamente poroso para crear un molde. El molde se sumergió en una disolución salina a 37°C durante 72 h. Las muestras de ensayo cilíndricas se comprimieron en una máquina de ensayo de material ZWICK con una velocidad de cruceta de 1 mm/min. Se determinó que la resistencia a la compresión de las muestras resultantes era aproximadamente $33,41 \pm 10,22$ MPa.

Con el fin de potenciar la radiopacidad, en especial de las composiciones en polvo de los ejemplos 4, 5 y 6, se puede mezclar cualquiera de los siguientes con una relación en peso de 0-20%:

45 Benitoita = $\text{BaTi}[\text{Si}_3\text{O}_9]$
 Barysivt = $\text{Pb}_3[\text{Si}_3\text{O}_9]$
 Thortveitita = $\text{Sc}_2[\text{Si}_3\text{O}_9]$
 Fenakita = $\text{Be}_2[\text{SiO}_4]$
 Willemite = $\text{Zn}_2[\text{SiO}_4]$
 Olivino = $(\text{Mg,Fe})_2[\text{SiO}_4]$
 50 Zircón = $\text{Zr}[\text{SiO}_4]$
 Hemimorfita = $\text{Zn}_4[\text{Si}_2\text{O}_7] \cdot \text{H}_2\text{O}$
 Radiopacificantes

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición fluida endurecible que consiste esencialmente en:
- 5 un componente mineral que endurece en un entorno acuoso, en el que dicho componente mineral se selecciona del grupo que consiste en sulfato de calcio, sulfato de calcio α -hemihidrato, sulfato de calcio β -hemihidrato, sulfato de calcio anhidro, sulfato de calcio dihidrato y combinaciones de los mismos; y
- 10 un componente no acuoso que tiene una característica de sustitución acuosa que hace que la composición endurezca cuando es reemplazado por un líquido corporal acuoso, en el que dicho componente no acuoso se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular (PM) en el intervalo de 100 a 10.000, glicerina, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona (PVP), propandiol, propanol, glucosaminoglucano (GAG), sulfato de condroitina, dextrano, sulfato de dextrano, chitosán, poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico-glicólico) (PLGA), poli-L-lactida (PLLA) y combinaciones de los mismos.
- 2.- La composición fluida endurecible de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende además un radiopacificante.
- 15 3.- La composición fluida endurecible de la reivindicación 1, en la que dicho componente mineral consiste en sulfato de calcio anhidro y sulfato de calcio dihidrato.
- 4.- La composición fluida endurecible de la reivindicación 1, en la que dicho componente mineral consiste en sulfato de calcio α o β -hemihidrato y sulfato de calcio dihidrato.
- 20 5.- La composición fluida endurecible de la reivindicación 1, en la que dicho componente mineral consiste en sulfato de calcio anhidro, sulfato de calcio α -hemihidrato y sulfato de calcio dihidrato.
- 6.- La composición fluida endurecible de la reivindicación 1, en la que dicho PEG tiene un peso molecular (PM) de 100 a 500.
- 7.- La composición fluida endurecible de la reivindicación 1, en la que dicho PEG tiene un peso molecular (PM) mayor que 600 en el estado precalentado.
- 25 8.- La composición fluida endurecible de la reivindicación 1, y que comprende:
- sulfato de calcio anhidro;
sulfato de calcio dihidrato; y
polietilenglicol (PEG).
- 9.- La composición fluida endurecible de la reivindicación 8, en la que dicha composición es estable en un intervalo de temperatura de 0°C a 50°C.
- 30 10.- La composición de la reivindicación 8, en la que dicho sulfato de calcio anhidro es un polvo y dicho sulfato de calcio dihidrato consiste en al menos una semilla.
11. La composición fluida endurecible de la reivindicación 8, en la que la composición comprende de 10 por ciento en peso a 50 por ciento en peso de PEG, de 30 por ciento en peso a 80 por ciento en peso de sulfato de calcio anhidro, y de 0 por ciento en peso a 60 por ciento en peso de sulfato de calcio dihidrato.
- 35 12.- La composición fluida endurecible de la reivindicación 8, en la que dicho PEG es reemplazado por líquido corporal acuoso in situ para endurecer dicha composición.
- 13.- La composición fluida endurecible de la reivindicación 8, en la que el sulfato de calcio anhidro comprende sulfato de calcio α o β -hemihidrato.
- 40 14.- La composición fluida endurecible de la reivindicación 13, en la que la composición comprende de 20 por ciento en peso a 40 por ciento en peso de PEG, de 80 por ciento en peso a 60 por ciento en peso de sulfato de calcio α o β -hemihidrato, y de 0 por ciento en peso a 40 por ciento en peso de sulfato de calcio dihidrato.
- 15.- Una composición fluida endurecible de la reivindicación 1, y que comprende:
- 45 sulfato de calcio anhidro;
sulfato de calcio α -hemihidrato;
sulfato de calcio dihidrato; y
polietilenglicol (PEG).
- 16.- La composición fluida endurecible de la reivindicación 15, en la que dicho sulfato de calcio dihidrato representa de 0 a 25 por ciento en peso.

- 17.- Una composición que consiste esencialmente en un componente mineral que endurece en un entorno acuoso, en el que dicho componente mineral se selecciona del grupo que consiste en sulfato de calcio, sulfato de calcio α -hemihidrato, sulfato de calcio β -hemihidrato, sulfato de calcio anhidro, sulfato de calcio dihidrato y combinaciones de los mismos; y
- 5 un componente no acuoso que tiene una característica de sustitución acuosa que hace que la composición endurezca cuando es reemplazado por un líquido corporal acuoso, en el que dicho componente no acuoso se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular en el intervalo de 100 a 10.000, glicerina, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona (PVP), propandiol, propanol, glucosaminoglucano (GAG), sulfato de condroitina, dextrano, sulfato de dextrano, chitosán, poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico-glicólico) (PLGA), poli-L-lactida (PLLA) y combinaciones de los mismos,
- 10 para usar como sustituto óseo o como material para el aumento de hueso, en el que cuando se suministra dicha composición en estado fluido a un hueso, dicho componente no acuoso es reemplazado por líquido corporal acuoso, endureciendo así dicha composición para proporcionar un material de sustitución ósea endurecido, en contacto con el hueso.
- 15 18.- La composición para usar de la reivindicación 17, en la que dicha composición se premezcla antes de usar.
- 19.- La composición para usar de la reivindicación 17, en la que dicha composición además se precarga en un dispositivo de suministro percutáneo y se suministra mediante el dispositivo.
- 20.- La composición para usar de la reivindicación 17, en la que antes de suministrar dicha composición a un hueso, se inserta un dispositivo expandible en un hueso; dicho dispositivo expandible se expande para crear una cavidad o espacio dentro del hueso; y después se suministra dicha composición al hueso mediante dicho dispositivo de suministro.
- 20 21.- Un kit que comprende:
- un dispositivo de suministro percutáneo; y
una composición fluida endurecible de la reivindicación 1.
- 25 22.- Un kit de acuerdo con la reivindicación 21, que además comprende instrucciones de uso y que explican un método que comprende proporcionar dicha composición; y suministrar dicha composición a un hueso, en la que dicho componente no acuoso es reemplazado por un líquido corporal acuoso, endureciendo así la composición para proporcionar un material de sustitución ósea endurecido, en contacto con el hueso.
- 30 23.- El kit de la reivindicación 21, en el que dicho dispositivo de suministro percutáneo se selecciona del grupo que consiste en un dispositivo de relleno óseo, una jeringa, una aguja, una pistola de cemento, un dispositivo de relleno óseo de diámetro reducido y una punta modificada para permitir el flujo direccional.
- 24.- El kit de la reivindicación 21, que además comprende un dispositivo de calentamiento o bolsa de calor.

FIG. 1

