

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 395**

51 Int. Cl.:

**C04B 28/34** (2006.01)

**A61L 24/02** (2006.01)

**A61K 6/033** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2001 E 06011541 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 1707543**

54 Título: **Cementos de fosfato de amonio-magnesio, su preparación y utilización**

30 Prioridad:

**03.07.2000 DE 10032220**

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

**06.03.2013**

73 Titular/es:

**SANATIS GMBH (100.0%)  
JURI-GAGARIN-STRASSE 13  
01454 RADEBERG, DE**

72 Inventor/es:

**ZIMMERMANN, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 397 395 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**

Cementos de fosfato de amonio-magnesio, su preparación y utilización

La invención se refiere a una preparación de cemento de fosfato de amonio-magnesio, a un procedimiento para su preparación y un uso correspondiente.

5 Esta invención se refiere particularmente a un cemento biodegradable que, después de su fraguado, se compone en su fase principal de fosfatos de amonio-magnesio y de nanoapatitas y que al mismo tiempo presenta una gran resistencia.

El material puede utilizarse como material sustitutivo óseo, para aumentar la materia ósea y para la regeneración de los huesos.

10 Puede servir como material portador para principios activos farmacéuticos o biológicos.

Los componentes minerales principales de los huesos humanos y del tejido dental duro son el calcio y fosfato. Sin embargo, también existen considerables cantidades de sodio, magnesio y carbonato

Gracias a estudios de precipitación de sistemas sintéticos se sabe que los iones sodio y carbonato pueden incorporarse muy fácilmente en precipitados de calcio-fosfato, lo que resulta en una estructura molecular similar a la apatita.

15 Sin embargo, el magnesio tiene una fuerte tendencia a precipitar en una estructura diferente, no del tipo apatita.

El fosfato cálcico precipitado fisiológicamente como hueso y dentina es nanocristalino. En el difractograma de rayos X no se puede reconocer si se trata de una estructura de tipo apatita o de otra estructura debido al ensanchamiento de líneas

20 Algunos científicos creen que en los huesos y la dentina existe tanto magnesio, que toda esa cantidad no puede incluirse en la estructura de apatita. Por esta razón, se supone que se trata en este caso de una forma mixta de mineral de nanoapatita y nanodolomita o bien nanoestruvita.

Los fosfatos cálcicos no solamente son biocompatibles sino que también son reconocidos por las células vivas como parte del cuerpo. Por esta razón existen muchos materiales biológicos y productos médicos que se componen parcialmente de fosfato cálcico.

25 Desde los años 70 existen materiales cerámicos de fosfato cálcico en el mercado, parte en forma de bloques prefabricados o bien en forma de granulado.

El implante de estos materiales en estructuras óseas tiene éxito generalmente.

La mayor desventaja de estos sistemas es que los bloques han de prefabricarse y que los granulados se alejan (debido al lavado) del lado del implante, lo que con frecuencia conduce al fracaso de tales implantes.

30 Los materiales cerámicos de fosfato cálcico tienen mucho éxito si están compuestos de hidroxilapatita (HA) o de fosfatos cálcicos beta-terciarios ( $\beta$ -TCP, una estructura del tipo whitlockita) o si los materiales cerámicos de fosfato cálcico se componen tanto de HA como de  $\beta$ -TCP en proporciones variables.

Desde los implantes óseos, la HA prácticamente no se reabsorbe, mientras que  $\beta$ -TCP se reabsorbe lentamente y es reemplazado por hueso nuevo.

35 Por tanto, es posible actuar sobre el grado de resorción del material cerámico de fosfato cálcico variando la relación  $\beta$ -TCP/HA.

También es posible añadir a la mezcla otras sustancias reabsorbibles, como son monetita  $\text{CaHPO}_4$ , brushita  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , calcita  $\text{CaCO}_3$  y dolomita  $\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$ .

40 Desde 1985 se está tratando de desarrollar cementos de fosfato cálcico para evitar las desventajas de los materiales cerámicos de fosfato cálcico prefabricados o en forma de granulado (W.E. Brown y L.C. Chow, "A new calcium phosphate, water-setting cement", Cem. Res. Prog. 1986, 352-379 (1987)).

Entre éstos se encuentra un cemento de brushita, que todavía no se encuentra en el mercado, con una relación molar Ca/P de la fase precipitada, de 1,00. Esta fase no es nanocristalina sino microcristalina.

45 Todos los demás cementos de fosfato cálcico desarrollados hasta la fecha tienen una estructura de precipitación nanocristalina y una relación molar Ca/P de  $\geq 1,5$ , que todavía se puede aumentar más mediante la adición de carbonato. Estos materiales son conocidos por los documentos de patentes U.S. 5.605.713, EP 0 835 668 A1, WO 96/14265, y algunos de los mismos ya se encuentran en el mercado.

En cuanto a la capacidad de resorción de estos materiales después del implante en huesos y en tejidos blandos,

existen informes contradictorios.

En cada caso se distingue entre cementos de fosfato cálcico basados en hidroxiapatita (HA), que son no se pueden reabsorber (cerámicas HA, véase más arriba), y cementos de fosfato cálcico basados en hidroxiapatitas de calcio deficientes (CDHA, "Calcium deficient Hydroxyapatite"), que tienen una buena osteotransductividad.

- 5 En este último caso, esto significa que pueden ser reabsorbidos por los osteoclastos y ser sustituidos por nuevos tejidos óseos por los osteoblastos.

En la resorción de estos cementos influye decisivamente el mecanismo de remodelación local del hueso.

10 Actualmente, la mayoría de los cirujanos desean un cemento de fosfato cálcico sobre el que exista, en primer lugar, un efecto de apoyo mecánico, en donde, sin embargo, la resorción final tenga lugar independientemente del mecanismo de remodelación local del hueso; es decir, que el material se degrade completamente. Además, en el campo de la ortopedia es bien conocido que el hueso vivo solamente permanece donde es necesario desde el punto de vista biomecánico. Esto se conoce como la Ley de Wolff. Si, por lo tanto, un cemento de fosfato cálcico introducido en un defecto óseo tiene una mayor resistencia a la presión que el hueso circundante y si esta resistencia a la presión se mantiene inalterada, esto conduce a una degradación del tejido óseo situado alrededor del implante (en este caso, el cemento de fosfato cálcico).

15 Para cumplir este requisito, aunque sea solamente parcialmente, algunos fabricantes han mezclado con sus cementos de CDHA, similares a la nanoapatita, sustancias que son reabsorbidas pasivamente por los líquidos corporales debido a los gradientes de concentración, como por ejemplo monetita ( $\text{CaHPO}_4$ ) o calcita ( $\text{CaCO}_3$ ), como es sabido por el documento de patente EP 0 543 765.

- 20 Esto resuelve el problema, pero sólo parcialmente. Sigue siendo necesario un cemento que se pueda reabsorber pasivamente por completo y en el que el frente de reabsorción y el frente de sedimentación estén en contacto directo.

25 El yeso, por ejemplo, no cumple este requisito. El yeso se reabsorbe con tanta velocidad que siempre queda un intersticio entre el frente de reabsorción y el frente de sedimentación y estos materiales no tienen una función de apoyo suficiente debido a su baja estabilidad a la presión. Tales materiales han sido descritos, por ejemplo, en el documento de patente U.S. 5.281.265.

30 Por estas razones es deseable proporcionar un material sustituto del óseo que en primer lugar asuma, presentando una alta estabilidad a la presión, la función perdida de apoyo del hueso, pero reduciendo después gradualmente su estabilidad a la presión gracias a lo cual se estimulan los procesos de remodelación ósea propios del cuerpo ("remodelling") y, por tanto, se estimula una osteoneogénesis más rápida y con ello también se inicia una resorción activa del material sustituto del óseo. Esto también se puede conseguir, por ejemplo, incorporando una sustancia de fácil disolución en una pasta de cemento que se está fraguando. Ya que el hueso crece bien en estructuras macroporosas, es ventajoso incorporar en la mezcla con la pasta de cemento sustancias solubilizantes en forma de grano o pastillas, compuestas, por ejemplo, de azúcares, sales (por ejemplo  $\text{NaCl}$ ) o yeso ( $\text{CaSO}_4$ ). Éstas se disuelven entonces muy rápidamente en el cuerpo desde la estructura de cemento fraguada y queda únicamente una estructura porosa esponjosa. También se puede concebir una preparación de cementos porosos (acabados) fuera del cuerpo.

40 Para poder utilizar un cemento en aplicaciones dentales, por ejemplo, como relleno y sellado de los túbulos dentarios después de una extirpación vital, utilización de un cemento de este tipo como material de relleno radicular en endodoncias, los materiales de este tipo no pueden reducir su tamaño para evitar el paso de bacterias. Incluso sería deseable un material con leves propiedades expandibles.

Es un objeto de la invención poner a disposición una preparación de cemento, con la que se pueden evitar las desventajas de la técnica anterior.

45 El objeto se alcanza gracias a una preparación de cemento de acuerdo con la reivindicación 1, mediante un procedimiento para su preparación de acuerdo con la reivindicación 12, y mediante el uso de acuerdo con las reivindicaciones 13 a 15, así como mediante el cemento en la reivindicación 16. Otros desarrollos de la invención se especifican en las reivindicaciones dependientes.

50 Los problemas del estado de la técnica se solucionan con la presente invención, en especial debido a que variando la adición por mezcla de sales de estroncio, se puede ajustar la capacidad de expansión de la pasta de cemento que se va a fraguar. En los ensayos, tal como se muestra en los ejemplos, se muestra que la capacidad de expansión de la mezcla de cemento, cuya fase principal en estado fraguado, representa el fosfato de amonio-magnesio, se reduce a medida que aumenta la proporción de sales de estroncio en la mezcla en polvo total. Por tanto, con esta invención se puede proporcionar un material para la endodoncia el cual, además de una estabilidad mecánica suficiente, también presenta una propiedad de expansión.

55 - Un objeto de esta invención es proporcionar un material sustitutivo del hueso para el aumento y la regeneración óseos, material que puede reabsorberse en un tiempo limitado y cuya estabilidad frente a la presión puede reducirse

de forma adaptada a los requisitos de regeneración del cuerpo.

- Asimismo, es objeto de esta invención proporcionar un material que se puede producir, preparar y modelar en condiciones normales de temperatura, preferiblemente la temperatura corporal; con otras palabras, un cemento.

5 Una característica del material puesto a disposición es que, además, se puede ajustar su tiempo de procesamiento, especialmente a temperatura ambiente, debido a la fuerza del grado de sinterización de  $Mg_3(PO_4)_2$ , gracias a lo cual se controla la velocidad de disolución en la superficie de estas partículas por el grado de sinterización y la densidad resultante del  $Mg_3(PO_4)_2$  utilizado, de manera que se puede controlar la precipitación necesaria para la solidificación del compuesto Ca/Mg/fosfato precipitado.

10 - Además, es objeto de esta invención proporcionar un cemento de fosfato con solubilidad parcial, preferiblemente gracias a la solubilidad lenta de la estructura de apatita del fosfato de amonio-magnesio (cemento).

- Además, es objeto de la presente invención describir un proceso de reacción en el que a partir de una cantidad de componentes individuales se forma un cemento de fosfato de amonio-magnesio, y que se fragua en un tiempo clínicamente aceptable a temperatura ambiente y/o corporal.

15 - Además, es objeto de la presente invención proporcionar un material que fragua en un tiempo clínicamente aceptable es suficientemente resistente y estable, y que tiene una fuerte adhesividad a superficies mineralizadas.

- Además, es objeto de la invención que el material revelado según la técnica de la invención se caracteriza por una fuerte adhesión a las superficies metálicas.

- Además, es objeto de la presente invención proporcionar un cemento reabsorbible que se puede inyectar en un estado de pasta mezclada.

20 - Un aspecto de esta invención es que el producto final se compone de una mezcla en polvo con una relación molar Ca/P en el intervalo de 1,00 a 1,50. (P significa ortofosfato).

- Además, es esencial que la relación molar Mg/P de esta mezcla en polvo oscile en el intervalo de 0 a 1,00.

25 - Para mezclar y moldear una pasta de cemento que fragua en un tiempo aceptable, estas mezclas de polvos deben ser suficientemente reactivas. Para conseguir esto, otro aspecto de esta invención consiste en mezclar las mezclas de polvos con cantidades adecuadas de soluciones acuosas ligeramente alcalinas ( $7 < pH < 12$ ) procedentes de componentes iónicos solubles, tales como:  $Na_3PO_4$ ,  $K_2CO_3$  y/o  $Na_2CO_3$  en combinación con  $(NH_4)_2HPO_4$ .

- Otra característica de esta invención es que la pasta de cemento que se va a fraguar se añade por mezcla a sólidos granulados pero fácilmente solubles en los líquidos corporales, de manera que, después de su disolución, se produce un sistema de poros de tipo microporoso a macroporoso.

30 - Otro aspecto de esta invención es que estos cementos alcanzan su máxima resistencia a las pocas horas.

- Otra característica de esta invención reside en la capacidad de expansión del cemento durante el fraguado. La capacidad de expansión se determina, o bien se ajusta, según la cantidad relativa añadida por mezcla de una sal de estroncio.

35 - Otra característica de esta invención es que el cemento fraguado se compone de fosfato de amonio-magnesio microcristalino.

- Otra característica de esta invención es que el tiempo de fraguado inicial del cemento puede ajustarse de 1 hasta 40 minutos y el tiempo de fraguado final de 2,5 hasta 60 minutos. (De acuerdo con la norma ASTM C266-89).

- Otra característica de esta invención es que el cemento puede alcanzar una resistencia máxima a la compresión superior a 50 MPa.

40 - Otra característica de esta invención es que la pasta de cemento puede inyectarse antes de alcanzar el tiempo de fraguado inicial.

- Otra característica de esta invención es que la pasta de cemento puede servir como material de soporte para otras sustancias que no sean Ca, Mg y/o fosfato, por ejemplo ZnO, principios activos farmacéuticos (antibióticos, citostáticos, factores de crecimiento) u otras sustancias bioactivas.

45 - Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción de los ejemplos de las realizaciones.

#### Ejemplos:

En los ejemplos se utilizan los siguientes símbolos:

## ES 2 397 395 T3

P = mezcla en polvo

L = líquido

L/P = relación líquido/polvo en ml/g

$t_i$  = tiempo de fraguado inicial (según la norma ASTM C266 a-89, aguja de Gillmore)

5  $t_F$  = tiempo de fraguado final ("end") (según la norma ASTM C266-89, aguja de Gillmore)

D(x h) = Resistencia a la compresión en MPa después de x horas de almacenamiento en una solución de NaCl al 0,9% a 37°C

Preparación: Después de pesar todos los ingredientes, la mezcla en polvo se homogeneiza en un molino de bolas durante aproximadamente 20 minutos.

10 Ejemplo Comparativo 1:

P =	60 g de $\alpha$ -Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> + 6 g de MgHPO <sub>4</sub> • 3H <sub>2</sub> O + 5 g de MgSO <sub>4</sub> • 7H <sub>2</sub> O		
L =	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 2 M	L/P =	0,40
$t_i$ =	9	$t_F$ =	21
D(18)	18,4 ± 1,5		
D(72)	26,1 ± 4,0		

Ejemplo Comparativo 2:

P =	60 g de $\alpha$ -Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> + 14 g de MgHPO <sub>4</sub> • 3H <sub>2</sub> O + 2 g de Mg(OH) <sub>2</sub>		
L =	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 3,5 M	L/P =	0,35
$t_i$ =	3	$t_F$ =	7
D(18)	32,5 ± 3,5		
D(72)	46,9 ± 5,4		

Ejemplo Comparativo 3:

P =	60 g de $\alpha$ -Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> + 16 g de MgHPO <sub>4</sub> • 3H <sub>2</sub> O + 3 g de Na <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> • 12H <sub>2</sub> O		
L =	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 3,5 M	L/P =	0,35
$t_i$ =	6	$t_F$ =	14
D(18)	44,7 ± 3,4		
D(72)	51,7 ± 5,0		

15

Ejemplo Comparativo 4:

P =	60 g de $\alpha$ -Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> + 14 g de MgHPO <sub>4</sub> • 3H <sub>2</sub> O + 2 g de ZnO		
L =	(NF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 3,5 M	L/P =	0,35
$t_i$ =	6	$t_F$ =	23
D(16)	35,1 ± 5,3		
D(72)	42,9 ± 0,8		

## ES 2 397 395 T3

Ejemplo Comparativo 5:

P =	45 g de $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ + 14 g de $\text{CaCO}_3$ + 14 g de $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ + 6 g de $\text{Mg(OH)}_2$		
L =	$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 2 M		L/P = 0,40
t <sub>i</sub> =	2,5	t <sub>F</sub> =	7,5
D(18)	3,8 ± 1,2		

Ejemplo Comparativo 6:

P =	45 g de $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ + 14 g de $\text{CaCO}_3$ + 14 g de $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ + 6 g de ZnO		
L =	$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 3,5 M		L/P = 0,35
t <sub>i</sub> =	2	t <sub>F</sub> =	4
D(18)	3,8 ± 1,2		

5 Ejemplo Comparativo 7:

P =	60 g de $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ + 16 g de $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ + 5 g de $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$		
L =	$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 3,5 M		L/P = 0,35
t <sub>i</sub> =	4	t <sub>F</sub> =	9
D(2)	59,3 ± 1,0		
D(4)	55,6 ± 5,0		
D(18)	61,6 ± 5,0		
D(72)	51,5 ± 6,6		
D(18d)	28,1 ± 4,6		

Ejemplo Comparativo 8:

P =	60 g de $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ + 16 g de $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ + 5 g de $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$		
L =	$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 3,5 M		L/P = 0,35
t <sub>i</sub> =	3,5	t <sub>F</sub> =	11,5
D(2,5)	54,4 ± 3,3		
D(18)	65,6 ± 5,3		
D(4d)	56,6 ± 8,6		
D(18d)	36,3 ± 2,4		
D(30d)	30,0 ± 3,0		

## ES 2 397 395 T3

Ejemplo Comparativo 9:

P =	60 g de $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ + 16 g de $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ + 5 g de $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ + 0,8 g de $\text{SrCO}_3$		
L =	$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 3,5 M		L/P = 0,35
$t_i =$	5,5	$t_F =$	13
D(2,5)	54,3 ± 4,6		
D(5)	61,1 ± 5,5		
D(18)	70,1 ± 5,7		
D(4d)	74,3 ± 9,3		
D(18d)	43,4 ± 3,4		
D(30d)	34,0 ± 4,0		

Ejemplo Comparativo 10:

P =	60 g de $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ + 8 g de $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ + 2 g de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ + 2 g de $\text{KH}_2\text{PO}_4$ + 3,5 g de $\text{SrCO}_3$		
L =	$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 3,5 M		L/P = 0,30
$t_i =$		$t_F =$	
D(0,25)	11,2 ± 0,8		
D(0,5)	17,2 ± 1,8		
D(2)	31,7 ± 1,3		
D(6)	39,7 ± 0,6		
D(3d)	56,5 ± 4,9		

5 Ejemplo Comparativo 11:

P =	60 g de $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ + 8 g de $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ + 4 g de $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$ + 1 g de $\text{SrCO}_3$		
L =	$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 3,5 M		L/P = 0,37
$t_i =$		$t_F =$	
D(2)	22,6 ± 1,0		
D(6)	31,4 ± 1,1		
D(18)	45,8 ± 1,8		
D(3d)	45,7 ± 2,9		
D(35d)	11,5 ± 1,2		

ES 2 397 395 T3

Ejemplo Comparativo 12:

P =	60 g de $\alpha$ -Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> + 17,4 g de MgHPO <sub>4</sub> • 3H <sub>2</sub> O + 7 g de (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + 1,7 g de SrCO <sub>3</sub>		
L =	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 3,5 M	L/P =	0,35
t <sub>i</sub> =		t <sub>F</sub> =	
D(2)	43,3 ± 2,9		
D(6)	45,4 ± 4,4		
D(18)	45,8 ± 1,8		
D(3d)	45,7 ± 2,9		
D(28d)	19,5 ± 5,1		

Ejemplo Comparativo 13:

P =	60 g de $\alpha$ -Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> + 20 g de CaHPO <sub>4</sub> + 8 g de CaCO <sub>3</sub> + 1 g de MgHPO <sub>4</sub> + 1,7 g de SrCO <sub>3</sub>		
L =	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 3,5 M	L/P =	0,35
t <sub>i</sub> =	2,5	t <sub>F</sub> =	8
D(2)	43,3 ± 2,9		
D(6)	49,4 ± 3,7		
D(18)	54,3 ± 2,5		
D(3d)	53,6 ± 3,1		
D(28d)	54,5 ± 1,9		

5 Ejemplo Comparativo 14:

P =	60 g de $\beta$ -Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> + 17,4 g de MgHPO <sub>4</sub> • 3H <sub>2</sub> O + 1,7 g de SrCO <sub>3</sub>		
L =	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 3,5 M	L/P =	0,35
t <sub>i</sub> =	3,5	t <sub>F</sub> =	9

Ejemplo Comparativo 15:

P =	65 g de $\alpha$ -TCP + 34,8 g de KgHPO <sub>4</sub> • 3H <sub>2</sub> O + 13,2 g de (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>		
L =	5% de NaHCO <sub>3</sub>	L/P =	0,35
t <sub>i</sub> =	3	t <sub>F</sub> =	10

Ejemplo Comparativo 16:

P =	60 g de $\alpha$ -TCP + 16 g de MgHPO <sub>4</sub> • 3H <sub>2</sub> O + 5 g de $\beta$ -TCP + 20 g de NaCl		
L =	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 3,5 M	L/P =	0,35
t <sub>i</sub> =	5	t <sub>F</sub> =	12



Ejemplo Comparativo 17:

P = 60 g de  $\alpha$ -TCP + 6 g de  $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$  + 10 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  + 5 g de  $\beta$ -TCP

Solución de mezcla: solución 3,2 molar de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$

L/P = 0,35

5  $t_i = 10,8$   $t_f = 20$

$D(2) = 18,5 \pm 1,0$

$D(18) = 48,3 \pm 1,8$

**REIVINDICACIONES**

1. Preparación de cemento de fosfato de amonio-magnesio que comprende:
  - una mezcla en polvo con componentes de calcio (Ca), magnesio (Mg) y ortofosfato (P) en la mezcla, comprendiendo la relación molar Ca/P el intervalo de 1,00 hasta 1,50 y la relación molar de Mg/P el intervalo de 0 a 1,00,
- 5 - una sal de estroncio;
  - una sal de amonio; y
  - eventualmente agua y/o una solución acuosa.
2. Preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la solución acuosa es una solución acuosa de una sal de amonio que tiene un valor de pH en el intervalo de  $7 < \text{pH} < 12$ .
- 10 3. Preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal de amonio está contenida en la mezcla en polvo y las cantidades molares de los componentes calcio (Ca), magnesio (Mg), ortofosfato (P) y amonio ( $\text{NH}_4$ ) se encuentran en los intervalos  $1,00 < \text{Ca/P} < 1,50$  y  $0 < \text{Mg/P} < 0,50$  y  $0 < \text{NH}_4 < 0,50$ .
4. Preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende  $\text{SrCO}_3$  como sal de estroncio.
- 15 5. Preparación de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el contenido en  $\text{SrCO}_3$  es de 0,01 a 10% en peso, preferiblemente 0,1 a 5% en peso, con respecto al peso total de la preparación.
6. Preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende como sal de estroncio y/o sal de magnesio una solución acuosa respectivamente de una sal de estroncio y/o de una sal de magnesio en forma de líquido de adición por mezcla.
- 20 7. Preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende ZnO como componente adicional en la mezcla en polvo y/o en el líquido de adición por mezcla.
8. Preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende como componente adicional iones fluoruro en la mezcla en polvo y/o en el líquido de adición por mezcla.
- 25 9. Preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la mezcla en polvo comprende además partículas granulares que son fácilmente solubles en líquidos acuosos, y que tienen un diámetro entre aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ .
10. Preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, que tiene un tiempo de fraguado inicial de 1 a 40 minutos y un tiempo de fraguado final de 2,5 a 60 minutos (de acuerdo con la norma ASTM C266-89).
- 30 11. Preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende, como componentes adicionales, principios activos farmacéuticos y/o bioactivos en la mezcla en polvo y/o en el líquido de adición por mezcla, preferiblemente antibióticos, agentes citostáticos, analgésicos, desinfectantes, factores de crecimiento, proteínas o inhibidores de elastina en dosis terapéuticas.
12. Procedimiento para preparar un cemento de fosfato de amonio-magnesio de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la mezcla en polvo se mezcla con el líquido de adición por mezcla obteniéndose una distribución uniforme del líquido en la mezcla en polvo y la pasta así obtenida se aplica sobre la zona objetivo o en la zona objetivo, o se introduce en la zona objetivo y se deja fraguar, reaccionando los componentes de tal manera que el cemento formado contiene fosfato de amonio-magnesio microcristalino.
- 35 13. Preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, para uso médico.
- 40 14. Preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, para uso como cemento dental.
15. Preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, para uso como un sustitutivo óseo o un material de relleno óseo o un cemento óseo o un adhesivo óseo.
16. Cemento de fosfato de amonio-magnesio cuya fase principal se compone de fosfato amónico magnésico de acuerdo con la reivindicación 1 y nanoapatitas, y que tiene una resistencia a la compresión superior a 50 MPa.
- 45 17. Cemento de fosfato de amonio-magnesio de acuerdo con la reivindicación 16, que es expandible.
18. Cemento de fosfato de amonio-magnesio de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, obtenido mediante el fraguado de una preparación de cemento de fosfato de amonio-magnesio de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, o por el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12.