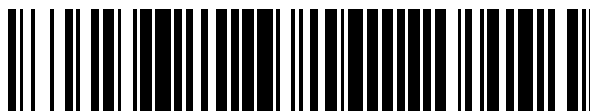


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 147**

51 Int. Cl.:

A61L 27/12 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2007 E 07809238 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2029058**

54 Título: **Cemento autoespumante para relleno de huecos y/o sistemas de suministro**

30 Prioridad:

08.06.2006 US 449047

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

14.03.2013

73 Titular/es:

**KYPHON SÀRL (100.0%)
PIERRE-À-BOT 97
2000 NEUCHÂTEL, CH**

72 Inventor/es:

**EDIDIN, AVRAM ALLAN;
WENZ, ROBERT y
MEYER, JORG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 398 147 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

Cemento autoespumante para relleno de huecos y/o sistemas de suministro

Antecedentes de la invención

- 5 El hueso y otro tejido conjuntivo generalmente derivan su estructura de una estructura de matriz extensa. Haces fibrosos que están compuestos de colágeno componen la extensa red que proporciona al hueso el comportamiento resistente a la tensión. En las matrices óseas aparecen otros materiales tales como proteoglicanos, proteínas no colágeno, lípidos y proteínas ácidas. Estos materiales están asociados con una fase mineral que consiste principalmente en hidroxapatito y la combinación de los materiales con hidroxapatito tiende a estar pobremente cristalizada. En otras palabras, el hueso y los minerales dentales son formas impuras de hidroxapatito. En general, 10 los cristales de apatitos sintéticos puros, apatitos geológicos y muchos apatitos impuros sintéticamente producidos son mayores y más cristalinos que los cristales biológicos de hueso, dentina, cemento y cartílago. Los cristales de hueso, dentina y cemento son muy pequeños, de forma irregular, placas muy finas cuyas dimensiones medias aproximadas son aproximadamente de 10 a 50 angstrom de grosor, de 30 a 150 angstrom de anchura, y de 200 a 600 angstrom de longitud.
- 15 Cuando el hueso sufre fractura o degradación, el tejido óseo experimenta una remodelación, que es un procedimiento que ocurre en mamíferos en los que el tejido óseo es continuamente renovado a lo largo de la vida de esos mamíferos. El procedimiento de remodelación ocurre por medio de la interacción de osteoblastos (células que forman hueso) y osteoclastos (una gran célula multinucleada que se encuentra en los huesos en crecimiento que reabsorbe tejido óseo, tal como en la formación de canales y cavidades).
- 20 Hay enfermedades que afectan a la remodelación del hueso tales como osteoporosis. La osteoporosis es una enfermedad sistémica de todo el organismo, que se expresa esencialmente por un desequilibrio de la formación de hueso (es decir, los caminos catabólicos de los osteoclastos predominan sobre los caminos metabólicos de los osteoblastos). En otras palabras, los procedimientos de restructuración ósea anabólicos y catabólicos están invertidos, y se descompone más material óseo por la actividad osteoclástica de lo que crece por la actividad 25 osteoblástica. Un medio de intentar controlar esta inversión de la tasa de formación ósea es suministrar sustancias sistémicamente efectivas. Estas incluyen, por ejemplo, bifosfonatos y preparaciones hormonales, que pueden ayudar a acelerar (o por lo menos mantener) la tasa de formación ósea, pero en el procedimiento se puede conducir también a efectos secundarios adversos en otras partes del paciente. Por consiguiente, para limitar el uso de estas terapias potencialmente amenazantes, es deseable encontrar materiales sustitutos del hueso que no solo actúen como una sustancia o carga substituta del hueso, sino que también funcionen rodeando las células óseas 30 circundantes de tal modo que incrementa y/o induce los procesos metabólicos (ralentizando los procesos catabólicos), de modo que se atenúe la excesiva actividad osteoclástica y se incremente la actividad (crecimiento interno de huesos) osteoblástica.
- 35 De este modo, se ha realizado mucha investigación para desarrollar diferentes formulaciones de cemento de relleno óseo para ayudar a tratar enfermedades óseas tales como osteoporosis. El uso de estas formulaciones de cemento óseo se puede utilizar cuando se realiza cirugía. Hay muchos tipos de cirugía en los que se pueden usar las formulaciones de cemento óseo. Por ejemplo, cirugía de la espalda, que incluye pero no está limitada a vertebroplastia y/o kifoplastia, es un tipo de cirugía en la que se usa(n) el(los) cemento(s) óseo(s).
- 40 Los investigadores y médicos han desarrollado formulaciones de cemento que contienen fosfato de calcio. El fosfato de calcio es un material que se usa en cemento óseo que se sabe que mejora la acreción (crecimiento) de hueso a una superficie no biológica. Cuando se usan cementos óseos que contienen fosfato de calcio como cargas de huecos del hueso, los fosfatos de calcio reemplazan el hueso vivo en la cascada ósea y procedimiento de remodelación. Aunque las formulaciones de cemento de fosfato de calcio incrementan la acreción, hay casos en los que es deseable incrementar adicionalmente la acreción para invertir el catabolismo óseo o en los que ha ocurrido 45 un daño óseo.
- 50 El documento WO 01/41822 describe una composición autoespumante que comprende por lo menos uno de calcio, fluoruro, estroncio, sales de carbonato y fosfato, por ejemplo, hidroxapatito, fosfato de tricalcio, bicarbonato de sodio y un compuesto de estroncio junto con una disolución del elemento húmedo en la forma de componente líquido autoespumante termosensible que comprende, por ejemplo, un componente termogelificante y una fuente de monofosfato orgánico.
- El documento WO 02/36518 describe un cemento poroso de fosfato de calcio que comprende fosfato de calcio en polvo en una disolución acuosa para formar hidroxapatito (HA) por la adición de ácido cítrico y bicarbonato.
- 55 El documento US 2005/0142211 se refiere a una mezcla de polvo de preparación de cemento de hidroxifosfato de calcio-estroncio (apatito de estroncio). La mezcla de polvo comprende calcio, estroncio y fosfato y una sal de un álcali o amonio de ácido fosfórico con agua.
- La tasa de remplazo y resorción en hueso es una función de una pluralidad de factores, que incluyen, pero no están limitados a la cristalinidad de las formulaciones de cemento óseo así como a su porosidad.

Las formulaciones que están actualmente en uso como cementos óseos pueden contener una o la otra o ninguna de la requerida cristalinidad o porosidad. Sin embargo, los cementos óseos que se usan para el remplazo y resorción tienden a carecer tanto de la adecuada cristalinidad como de la adecuada porosidad. Esto es, las formulaciones de cemento óseo pueden tener adecuada cristalinidad pero inadecuada porosidad o pueden tener adecuada porosidad pero inadecuada cristalinidad. Sin embargo, hasta la fecha, aún no se han desarrollado cementos óseos que tienen tanto cristalinidad como porosidad adecuadas. Tener adecuada porosidad significa tener poros macroscópicos adecuados de diversos tamaños y densidades que permiten el remodelado óseo eficiente. Además, tener adecuados poros macroscópicos de diversos tamaños puede incrementar la acreción ósea. Sin estar vinculados a ninguna teoría particular con respecto al incremento de porosidad, se cree que incrementar la superficie específica de la formulación de cemento óseo puede permitir que las células osteoblásticas realicen mejor su función metabólica. En particular, un incremento de los poros macroscópicos de tamaño variable puede dar como resultado acreción mejorada. Además, sin estar vinculados a ninguna teoría particular, se cree que los defectos óseos que son creados por los poros macroscópicos también permiten que la sangre se absorba mejor y proporcione vías para la entrada de factores de crecimiento y BMP (proteína morfogénica ósea).

Por consiguiente, el cemento de relleno óseo con cristalinidad y/o porosidad mejoradas puede ser deseable en varias aplicaciones médicas.

Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a cemento de relleno óseo según la reivindicación 1. En un aspecto de la invención, los cementos óseos comprenden una formulación de cemento de fosfato de calcio autoendurecible que contiene poros macroscópicos de diversos tamaños y densidades con suficiente superficie específica para proporcionar regiones sustanciales para el recambio óseo.

Descripción detallada de la invención

Se describen aquí preparaciones de cemento de hidroxifosfato de calcio-estroncio (apatito - estroncio). En una realización, el cemento comprende una mezcla de polvo (es decir, el elemento seco), que contiene componentes de sodio (Na), potasio (K), calcio (Ca), estroncio (Sr), fosfatos (PO_4) y/o carbonatos (CO_3), junto con una sal de álcali o una sal de amonio de ácido fosfórico o algún otro anión, y con agua y/o una disolución acuosa (es decir, el elemento húmedo). En una variación, la mezcla en polvo contiene, como componente de Na, NaHCO_3 , como componentes de K, KHCO_3 y K_2HPO_4 , como componente de Ca, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (es decir, TCP) y como componentes de Sr, SrHPO_4 , y/o carbonato de estroncio (SrCO_3) y/o $\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$. Además, el componente de polvo opcionalmente contiene adicionalmente hidroxiapatito ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$). Como la disolución acuosa de mezcla para la formación del cemento de estroncio-apatito, es apropiada una disolución acuosa de una sal de un álcali o una sal de amonio del ácido fosfórico.

Los fosfatos de calcio mejoran la acreción de hueso a una superficie no biológica, y son capaces de llenar huecos en el hueso creados después de cirugía o enfermedad. Cuando se usan como carga de huecos óseos, los fosfatos de calcio son remplazados por hueso vivo por medio de la cascada ósea y procedimientos de remodelado. La tasa de remplazo o resorción es una función tanto de la cristalinidad como del material y su porosidad.

De este modo, la presente invención se refiere a composiciones o formulaciones de cemento óseo así como a métodos para preparar materiales de fosfato de calcio autoendurecible que contiene poros macroscópicos de diverso tamaño y densidad, creando por ello una estructura espumosa con una superficie específica muy incrementada que proporciona sustancialmente más regiones para el recambio óseo que el análogo no espumado. En una variación de una realización, los tamaños de poro pueden estar típicamente en el intervalo de 4 a 200 micrómetros de diámetro. En otra variación, los tamaños de poro pueden estar en el intervalo de 10 a 100 micrómetros de diámetro. Se debe entender que se contemplan otros tamaños de poro. En una realización, hay una distribución de diversos tamaños de poro en los intervalos anteriormente mencionados.

Una composición típica del elemento seco de la presente invención incluye uno o más e los siguientes componentes: fosfato de tricalcio (TCP), hidrogenofosfato de estroncio (SrHPO_4), fosfato de estroncio ($\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$), carbonato de estroncio (SrCO_3), hidroxiapatito precipitado (pHA), fosfato dibásico de sodio (Na_2HPO_4), K_2HPO_4 , y/o un promotor de cohesión. El fosfato dibásico de sodio y el fosfato dibásico de potasio pueden actuar como acelerador del endurecimiento cuando están presentes en el elemento seco. Alternativamente, estas sales dibásicas pueden ser para mantener una disolución ácida, por ejemplo, cuando se sobrepasa la capacidad tampón.

Los promotores de cohesión se pueden añadir al elemento húmedo o al elemento seco del cemento previamente a la mezcla. Los promotores típicos de cohesión incluyen almidón soluble y/o ácido hialurónico.

Los componentes adicionales que se pueden añadir incluyen $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$, y/o $\text{M}_{2-y}\text{H}_y\text{CO}_3$ (en la que M es un metal en un estado de oxidación +1 e y es 0, 1, o 2). Los metales que se pueden añadir incluyen litio, sodio, potasio, rubidio, cesio y/o francio.

Típicamente, el elemento húmedo de la presente invención contendrá una disolución tampón que cuando se mezcla con el elemento seco es capaz de mantener los componentes mezclados a un pH ácido. Una disolución tampón que se ha encontrado que es apropiada es un tampón de fosfato, tal como fosfato dibásico de dipotasio y fosfato

monobásico de fosfato (que tiene un pK_{a2} de 7,2). El tampón de fosfato es un ácido poliprótico que tiene una de sus pK_{as} cerca del pH fisiológico de una disolución neutra (es decir, un pH de 7) de modo que se puede preparar fácilmente de modo que la disolución tampón sea ácida. El tampón de fosfato es también un tampón apropiado porque algunos de los componentes secos que se están usando en el cemento contienen fosfatos en ellos. Si la relación de molaridades de fosfato dibásico de potasio a fosfato monobásico de potasio (es decir, K_2HPO_4/KH_2PO_4) es mayor de alrededor de 5/3, entonces el tampón tendrá un pH que es ácido. Mantener un pH ácido permitirá que ocurra la espumación. Aunque puede ser deseable tener un pH ácido para el tampón, en cierta aplicación, puede ser también deseable que el pH sea 5 o más alto.

En una realización, se debe usar tampón suficiente de modo que los componentes secos no sobrepasen la capacidad tampón. En una realización alternativa, el polvo puede sobrepasar la capacidad tampón de la disolución con tal de que haya componentes en el elemento en polvo que permitan que la disolución permanezca ácida. Como ejemplo, teniendo la sal ácida de fosfato de calcio, o la apropiada sal de fosfato de potasio o un ácido orgánico en el polvo, se puede mantener la naturaleza ácida de la disolución aunque la capacidad tampón del tampón sería normalmente sobrepasada. Usar esta realización alternativa debería ayudar a evitar el uso de demasiado tampón de modo que se obtenga la requerida consistencia de la formulación de relleno óseo que permita el apropiado relleno del hueso.

Aunque el tampón de fosfato es apropiado para la presente invención, se contempla, y por lo tanto está dentro del alcance de la invención, que son apropiados para la presente invención otros tampones con pK_{as} que son algo ácidas o cerca de una disolución neutra. Los ejemplos de estos tampones incluyen pero no están limitados a acetato, propionato, malato (pK_2), piridina, piperazina (pK_1), cacodilato, succinato (pK_2), MES (ácido 2-morfolinoetanosulfónico), citrato (pK_3), maleato (pK_2), histidina, bis-tris, etanolamina, ADA (ácido N-[carbamoilmetil]iminodiacético), carbonato (pK_1), ACES (ácido N-(2-acetamido)-2-aminoetanosulfónico), PIPES (ácido piperazina-1,4-bis(2-etanosulfónico)), MOPSO (ácido 3-(N-morfolino)-2-hidroxiopropanosulfónico), imidazol, BIS-TRIS-propano, BES (ácido N,N-bis(2-hidroxietyl)-2-aminoetanosulfónico), MOPS (ácido 3-(N-morfolino)-propanosulfónico), HEPES (ácido N-ciclohexil-2-aminoetanosulfónico), TES (ácido N-tris(hidroxietyl)metil-2-aminoetanosulfónico), MOBS (ácido 4-(N-morfolino)butanosulfónico), DIPSO (ácido 3-[N,N-bis(2-hidroxietyl)amino]-2-hidroxi-1-propanosulfónico), TAPSO (ácido 3-[N-tris(hidroxietyl)metilamino]-2-hidroxiopropanosulfónico), trietanolamina (TEA), pirofosfato, HEPPSO (ácido 4-(2-hidroxietyl)piperazina-1-(2-hidroxiopropanosulfónico)), tricina, hidracina, glicilglicina (pK_2), y tampones Trizma (tris).

Si se usa un tampón de fosfato como elemento húmedo, una realización del elemento seco incluye componentes en las siguientes cantidades: 30-70 g de fosfato de tricalcio (TCP), 10-30 g de hidrogenofosfato de estroncio ($SrHPO_4$), 3-15 g de carbonato de estroncio ($SrCO_3$), 1-5 g de hidroxiapatito precipitado (pHA), 0,5-5 g de fosfato dibásico de sodio (Na_2HPO_4), 10-30 g de K_2HPO_4 , y/o de 0,5 a 5% peso/peso de un promotor de cohesión. Si la mezcla seca se mezcla con una disolución 1 a 1 de tampón de fosfato de potasio que contiene fosfato dibásico de dipotasio 4M y fosfato monobásico de potasio 1,5M (K_2HPO_4 (4M) KH_2PO_4 (1,5M)), el pH será aproximadamente 6,8. Debido a la relativamente alta molaridad tanto del fosfato dibásico de dipotasio como del fosfato monobásico de potasio, la disolución tampón tendrá buena capacidad tampón y la cantidad de ingredientes secos mostrados anteriormente permitirá que el tampón permanezca ácido.

En una realización, cuando los componentes secos anteriores están en una disolución ácida, se genera dióxido de carbono. La reacción subyacente para generar dióxido de carbono es $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3$. Cuando el sistema anterior es ácido la reacción va hacia la izquierda, se genera CO_2 y el CO_2 escapa dentro del cemento. Debido a que el tampón mantiene el pH a un nivel relativamente constante (a menos o hasta que se sobrepase la capacidad tampón), se continuará generando CO_2 hasta que la disolución se vuelve más alcalina (provocando que la reacción esté en equilibrio o vaya hacia la derecha). Similarmente, si se excede la capacidad tampón, la presencia de ácidos orgánicos y/o sales que mantienen un medio ácido permitirá la formación de burbujas de CO_2 .

La formación de CO_2 en el cemento generará burbujas. Algunas de las burbujas escaparán del cemento y algunas de las burbujas no escaparán. La formación de burbujas de CO_2 provocará que el cemento se esponje, conduciendo a una pluralidad de diferentes poros de tamaño macroscópicos de diversos tamaños y densidades. Estos poros proporcionarán regiones sustanciales para el recambio óseo conduciendo a una mejor acreción.

Un ejemplo de mezclar componentes secos con un elemento húmedo se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. No. 6.497.901 de Royer. Se describe otra mezcla de componentes secos con un elemento húmedo en la patente de EE.UU. 5.462.356 de Murray.

Se contempla y por lo tanto está dentro del alcance de la presente invención que el cemento óseo puede contener componentes adicionales. Estos componentes adicionales pueden incluir uno o más antibióticos tales como gentamicina, sulfato de gentamicina, eritromicina, tobramicina, vancomicina, cefazolina, oxacilina, cefotaxima, colistina, clindamicina, y/o ácido fusídico. En una variación, cuando el cemento de la presente invención se espuma, el antibiótico que se añade a la mezcla tendrá la tendencia a extenderse uniformemente por todo el cemento. Esto puede conducir a un desprendimiento más uniforme de los antibióticos cuando se aplica al hueso. Por ejemplo, el sulfato de gentamicina puede ser un antibiótico particularmente apropiado para la incorporación en el cemento óseo espumante para ciertas aplicaciones, dado que es un antibiótico de amplio espectro que se puede usar para atacar una gran variedad de bacterias.

Alternativamente, y/o adicionalmente, los componentes adicionales que se pueden añadir al cemento óseo de la presente invención incluyen uno o más compuestos radiopacificantes tales como sulfato de bario, metacrilato de 2-[2',3',5'-triyodobenzoil]etilo (TIBMA), metacrilato de 3,5-diyodosalicílico (DISMA), y óxido de circonio (IV). Se contempla que se pueden usar como compuestos radiopacificantes otros compuestos que se pueden ver con guía fluoroscópica.

Además, se pueden añadir compuestos anticáncer al cemento óseo que incluyen, pero no están limitados a, 6-mercaptopurina, metotrexato y/o cisplatino.

Otros componentes que se pueden añadir incluyen materiales de refuerzo tales como polvo de hidroxiapatito (HA) adicional, polvo de vidrio cristalizado de $K_2O-Na_2O-CaO-MgO-SiO_2-P_2O_5$, otros vidrios bioactivos, fosfato de calcio, carbono, grafito, aramida, partículas de hueso, virutas de hueso, polietileno, titanio, otros metales, polietileno de peso ultraalto, fibras de poli(metacrilato de metilo) en una matriz de cemento, fosfato de tricalcio, e hidroxicarbonato apatito, y similares.

Un medio común de evaluar la resistencia de los cementos de relleno óseo es usar Espectroscopía de difracción de rayos X (XDR). Alternativamente se puede usar FTIR (Espectroscopía de infrarrojos por transformada de Fourier). Medir muestras usando XRD y FTIR es bien conocido para uno de experiencia media en la técnica. Para un ejemplo de medidas de XRD y FTIR en cemento óseo, por favor, véase la patente de EE.UU. No. 5.914.356. Un método comúnmente usado tanto en XRD como FTIR implica tomar muestras espectroscópicas de material óseo explantado para observación.

Se encontró que las resistencias típicas de cementos de la presente invención estaban entre alrededor de 0,5 y alrededor de 2,5 MPa. Las resistencias de los cementos se pueden incrementar añadiendo los anteriormente mencionados materiales de refuerzo. La cantidad que se añade depende de dónde se va usar la formulación de cemento óseo y de si esos huesos son huesos que soportan carga o no. Por ejemplo, si se va a usar en huesos vertebrales, se pueden añadir suficientes materiales de refuerzo para obtener una resistencia de 2-12 MPa.

Se contempla y por lo tanto está dentro del alcance de la invención que el cemento óseo se puede usar junto con uno o más tornillos quirúrgicos para hueso, varillas o placas metálicas (tales como varillas o placas de titanio), dispositivos estructurales de aleación NITINOL, y/o otros dispositivos estructurales mecánicos que añaden resistencia estructural al hueso. Cuando se usan estos dispositivos estructurales, se puede usar el cemento con o sin uno más de los anteriormente identificados agentes de refuerzo. Cuando se usa la formulación del cemento óseo sin uno o más agentes de refuerzo, el cemento óseo sirve, en esencia, como red que permite la acreción de hueso dentro de los huecos macroscópicos. La acreción de hueso dentro de la red (en combinación con la formulación de cemento óseo) puede conducir a hueso que tiene mayor resistencia estructural.

Mezclar antibióticos u otros compuestos biológicamente útiles dentro del cemento prevendrá el desarrollo de infecciones o servirá para algún otro propósito biológico útil cuando el hueso experimenta acreción dentro de los huecos macroscópicos.

35 Experimental

Se combina una mezcla seca de 60 g de fosfato de tricalcio (TCP), 20 g de hidrogenofosfato de estroncio ($SrHPO_4$), 10 g de carbonato de estroncio ($SrCO_3$), 3 g de hidroxiapatito precipitado (pHA), y de 0,93 a 4,65 g de fosfato dibásico de sodio (Na_2HPO_4). Se añade opcionalmente a la mezcla seca de 0,5 a 5% peso/peso (de constituyentes secos) de un promotor de cohesión. La mezcla seca se mezcla con una disolución 1 a 1 de tampón de fosfato de potasio que contiene fosfato dibásico de dipotasio 4M y fosfato monobásico de potasio 1,5M (K_2HPO_4 (4M) y KH_2PO_4 (1,5M), pH \approx 6,8). La relación de líquido a polvo es de alrededor de 0,33 a 0,35 ml de líquido a 1,0 gramos de polvo. La desgasificación de CO_2 en la mezcla ligeramente ácida del carbonato genera burbujas internas en la mezcla, dando una estructura esponjosa al curar el cemento. Esta estructura esponjosa está a continuación lista para su uso como relleno óseo.

45 En una realización alternativa, se añaden los siguientes componentes en el elemento seco para generar el cemento óseo

30 g de TCP

10 g de $Sr_3(PO_4)_2$

10 g de $SrHPO_4$

50 5 g de $SrCO_3$

10 g de K_2HPO_4

añadidos a una mezcla 1:1 de K_2HPO_4 (3M) KH_2PO_4 (1M), pH \approx 6,7.

En otra realización, se añaden los siguientes componentes en el elemento seco para generar el cemento óseo

30 g de TCP

10 g de $\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$

10 g de SrHPO_4

5 g de SrCO_3

5 10 g de K_2HPO_4

añadidos a una mezcla 1:1 de K_2HPO_4 (3M) KH_2PO_4 (1M), $\text{pH} \approx 6,7$. La relación L/P (líquido a polvo) es 0,22.

En otra realización, se añaden los siguientes componentes en el elemento seco para generar el cemento óseo

60 g de TCP

12 g de $\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$

10 6 g de SrHPO_4

3 g de SrCO_3

0,5 g de NaHCO_3

añadidos a una mezcla 1:1 de K_2HPO_4 (3,5M) KH_2PO_4 (1M), $\text{pH} \approx 6,7$. La relación L/P (líquido a polvo) es 0,35.

En otra realización, se añaden los siguientes componentes en el elemento seco para generar el cemento óseo

15 60 g de TCP

16 g de $\text{Sr}_3(\text{HPO}_4)_2$

3 g de NaHCO_3

añadidos a una mezcla 1:1 de K_2HPO_4 (3,5M) KH_2PO_4 (1M), $\text{pH} \approx 6,7$ que contiene fosfato de monocalcio monohidrato (MCPM). Se usa una disolución al 4% de Na_2HPO_4 y disolución al 5% de NaHCO_3 .

20 Por consiguiente, en una realización, la presente invención se refiere a un agente bioactivo o composición de cemento que comprende un elemento seco y un elemento húmedo; en la que dicho elemento seco contiene fosfato de tricalcio, hidroxiapatito y uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en carbonato de estroncio y bicarbonato de sodio; y dicho elemento húmedo contiene un tampón suficiente para mantener el agente bioactivo o composición de cemento ácida mientras se cura. El cemento en una realización es un cemento óseo.

25 La composición puede contener uno o ambos carbonato de estroncio y bicarbonato de sodio. La composición puede tener adicionalmente hidrogenofosfato de estroncio.

30 En una realización, la composición contiene 30-70 g de fosfato de tricalcio (TCP), 10-30 g de hidrogenofosfato de estroncio (SrHPO_4), 3-15 g de carbonato de estroncio (SrCO_3), 1-5 g de hidroxiapatito precipitado (pHA), 0,5-5 g de fosfato dibásico de sodio (Na_2HPO_4), 10-30 g de K_2HPO_4 . Adicionalmente, la composición puede comprender adicionalmente de 0,5 a 5% peso/peso de un promotor de cohesión.

En una realización, el elemento húmedo es un tampón que es un tampón de fosfato. El pH del tampón está entre 6,5 y 6,9, o alternativamente, el tampón tiene un pH entre 6,6 y 6,9, o alternativamente, el tampón tiene un pH que está entre 6,6 y 6,8.

35 La presente invención se refiere también a métodos para fabricar un cemento autocurable espumoso que comprende:

mezclar conjuntamente un elemento seco y un elemento húmedo;

en el que el elemento seco contiene fosfato de tricalcio, hidroxiapatito y uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en carbonato de estroncio y bicarbonato de sodio;

40 y en el que dicho elemento húmedo contiene un tampón suficiente para mantener la composición de cemento ácida mientras se cura para generar el cemento autocurable espumoso.

El elemento seco contiene uno o ambos carbonato de estroncio y bicarbonato de sodio, y opcionalmente comprende adicionalmente hidrogenofosfato de estroncio.

45 En una realización, el método de la presente invención tiene un elemento seco que contiene 30-70 g de fosfato de tricalcio (TCP), 10-30 g de hidrogenofosfato de estroncio (SrHPO_4), 3-15 g de carbonato de estroncio (SrCO_3), 1-5 g de hidroxiapatito precipitado (pHA), 0,5-5 g de fosfato dibásico de sodio (Na_2HPO_4), 10-30 g de K_2HPO_4 . El método

emplea opcionalmente de 0,5 a 5% peso/peso de un promotor de cohesión.

En una realización el método emplea un tampón que es un tampón de fosfato en el que el pH del tampón está entre 5,0 y 6,9, o alternativamente, entre 6,0 y 6,9, o alternativamente, entre 6,5 y 6,9, o alternativamente el tampón tiene un pH entre 6,6 y 6,9, o alternativamente el tampón tiene un pH que está entre 6,6 y 6,8.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere también a kits que contienen las anteriormente mencionadas composiciones/cementos óseos.

Una realización alternativa se refiere a una pieza ósea que contiene huecos, en la que los huecos contienen las anteriormente mencionadas composiciones/cementos óseos.

- 10 La presente invención se ha descrito anteriormente con respecto a una pluralidad de diferentes realizaciones. Se contempla y por lo tanto está dentro del alcance de la invención que uno cualquiera o más de los elementos discutidos anteriormente se pueden combinar con otro cualquiera o más elementos discutidos anteriormente. Cuando los métodos y etapas descritas anteriormente indican que ciertos sucesos ocurren en cierto orden, los de experiencia media en la técnica reconocerán que la ordenación de ciertas etapas se puede modificar y que tales modificaciones están de acuerdo con las variaciones de la invención. Además, ciertas etapas se pueden realizar
- 15 concurrentemente y en procedimientos paralelos cuando sea posible, así como realizarlas secuencialmente como se describe anteriormente. Además, cuando se describe un intervalo, se contempla y está dentro del alcance de la presente invención que cualquier número real que cae dentro del alcance de este intervalo es un punto final contemplado. Por ejemplo, si se da un intervalo de 6,5 a 6,9, se contempla que el punto final del intervalo puede ser 6,726 aunque este número real no se mencione explícitamente.

20

REIVINDICACIONES

1. Un cemento óseo autoespumable que comprende un elemento seco y un elemento húmedo; en el que dicho elemento seco contiene fosfato de tricalcio, hidroxiapatito, hidrogenofosfato de estroncio, y uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en carbonato de estroncio y bicarbonato de sodio; y
- 5 en el que dicho elemento húmedo contiene un tampón suficiente para mantener ácida la composición cuando el elemento seco y el elemento húmedo se mezclan conjuntamente.
2. El cemento óseo autoespumable de la reivindicación 1, en el que el cemento de fosfato de calcio está configurado para su colocación en un hueco dentro de un hueso en el cuerpo de un paciente; y en el que el cemento de fosfato de calcio, cuando se cura, forma poros macroscópicos de diversos tamaños y densidades con suficiente superficie específica para proporcionar regiones para la remodelación ósea.
- 10 3. El cemento óseo autoespumable de la reivindicación 2, en el que los poros macroscópicos están entre 4 y 200 micrómetros de diámetro.
4. El cemento óseo autoespumable de la reivindicación 1 o 2, en el que el elemento seco contiene tanto carbonato de estroncio como bicarbonato de sodio.
- 15 5. El cemento óseo autoespumable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el elemento seco contiene 30-70 g de fosfato de tricalcio (TCP), 10-30 g de hidrogenofosfato de estroncio (SrHPO₄), 3-15 g de carbonato de estroncio (SrCO₃), 1-5 g de hidroxiapatito precipitado (pHA), 0,5-5 g de fosfato dibásico de sodio (Na₂HPO₄), y 10-30 g de K₂HPO₄, en el que la composición opcionalmente, comprende adicionalmente de 0,5 a 5% peso/peso (del elemento seco) de un promotor de cohesión; en el que el promotor de cohesión, opcional y
- 20 adicionalmente, se selecciona de almidón soluble y/o ácido hialurónico.
6. La composición autoespumable de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 o 5, en la que el elemento húmedo comprende un tampón de fosfato; en la que el pH del tampón de fosfato, opcionalmente, está entre 6,5 y 6,9.
7. El cemento óseo autoespumable de la reivindicación 6, en el que el elemento húmedo comprende un
- 25 tampón de fosfato; en el que el pH del tampón de fosfato, opcionalmente, está entre 6,5 y 5,9; y en el que el cemento óseo, opcionalmente, comprende adicionalmente de 0,5 a 5% peso/peso (del elemento seco) de un promotor de cohesión; en el que el promotor de cohesión, adicional y opcionalmente, se selecciona de almidón soluble y/o ácido hialurónico.
8. El cemento óseo autoespumable de la reivindicación 7, en el que el cemento óseo comprende
- 30 adicionalmente un antibiótico; en el que el antibiótico es opcionalmente, uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en gentamicina, sulfato de gentamicina, eritromicina, tobramicina, vancomicina, cefazolina, oxacilina, cefotaxima, colistina, clindamicina, y ácido fusídico.
9. Un método para fabricar un cemento óseo autoespumable que comprende:
- mezclar conjuntamente un elemento seco y un elemento húmedo; en el que dicho elemento seco incluye fosfato de
- 35 tricalcio, hidroxiapatito, hidrogenofosfato de estroncio, y uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en carbonato de estroncio y bicarbonato de sodio; y
- en el que dicho elemento húmedo incluye un tampón suficiente para mantener ácida la composición de cemento mientras se cura para generar un cemento espumoso;
- en el que el cemento óseo, opcionalmente, comprende adicionalmente de 0,5 a 5% peso/peso (del elemento seco)
- 40 de un promotor de cohesión; en el que el promotor de cohesión, adicional y opcionalmente, se selecciona de almidón soluble y/o ácido hialurónico.
10. El método de la reivindicación 9, en el que el elemento seco contiene tanto carbonato de estroncio como bicarbonato de sodio; en el que la composición, opcionalmente, comprende adicionalmente de 0,5 a 5% peso/peso (del elemento seco) de un promotor de cohesión; en el que el promotor de cohesión, adicional y opcionalmente, se
- 45 selecciona de almidón soluble y/o ácido hialurónico .
11. El método de la reivindicación 9 o 10, en el que el elemento seco contiene 30-70 g de fosfato de tricalcio (TCP), 10-30 g de hidrogenofosfato de estroncio (SrHPO₄), 3-15 g de carbonato de estroncio (SrCO₃), 1-5 g de hidroxiapatito precipitado (pHA), 0,5-5 g de fosfato dibásico de sodio (Na₂HPO₄) y 10-30 g de K₂HPO₄
12. El método de la reivindicación 9 o 10, en el que el elemento húmedo comprende un tampón de fosfato, en
- 50 el que el pH del tampón de fosfato, opcionalmente, está entre 6,5 y 6,9; y en el que, opcional y adicionalmente, el cemento óseo es autocurable.
13. Un kit que comprende el cemento óseo autoespumable de la reivindicación 1, en el que el elemento

ES 2 398 147 T3

húmedo incluye el tampón suficiente para mantener ácida la composición de cemento para generar dióxido de carbono cuando el elemento seco y el elemento húmedo se mezclan conjuntamente, y en el que la mezcla da como resultado un cemento espumoso que es apropiado para la remodelación ósea.

5 14. El kit de la reivindicación 13, en el que el elemento seco contiene 30-70 g de fosfato de tricalcio (TCP), 10-30 g de hidrogenofosfato de estroncio (SrHPO_4), 3-15 g de carbonato de estroncio (SrCO_3), 1-5 g de hidroxiapatito precipitado (pHA), 0,5-5 g de fosfato dibásico de sodio (Na_2HPO_4) y 10-30 g de K_2HPO_4 .

10 15. El kit de la reivindicación 14, en el que el elemento húmedo comprende un tampón de fosfato, en el que el pH del tampón de fosfato, opcionalmente, está entre 6,5 y 6,9; y en el que el cemento óseo autoespumable, opcionalmente, comprende adicionalmente de 0,5 a 5% peso/peso (del elemento seco) de un promotor de cohesión; en el que promotor de cohesión, opcional y adicionalmente, se selecciona de almidón soluble y/o ácido hialurónico.

16. El kit de la reivindicación 13, en el que el cemento óseo autoespumable comprende adicionalmente un antibiótico; en el que el antibiótico es opcionalmente uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en gentamicina, sulfato de gentamicina, eritromicina, tobramicina, vancomicina, cefazolina, oxacilina, cefotaxima, colistina, clindamicina, y ácido fusídico.