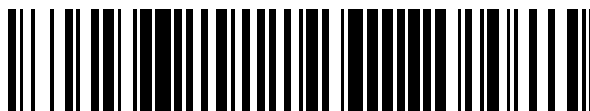


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 457**

51 Int. Cl.:

A61K 6/00 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 27/40 (2006.01)

A61L 24/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2008 E 08760669 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2170245**

54 Título: **Material de implante a base de un cemento hidráulico y utilización del mismo**

30 Prioridad:

06.06.2007 DE 102007027511

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

10.04.2013

73 Titular/es:

**INNOTERE GMBH (100.0%)
Meissner Str. 191
01445 Radebeul , DE**

72 Inventor/es:

NIES, BERTHOLD

74 Agente/Representante:

ARPE FERNÁNDEZ, Manuel

ES 2 400 457 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

Material de implante a base de un cemento hidráulico y utilización del mismo

5 [0001] La invención se refiere a pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante a base de cemento hidráulico, que se presentan en forma de pastas, suspensiones o dispersiones que contienen uno o más sólidos minerales y/u orgánicos y/u organominerales. Las pastas, suspensiones o dispersiones reaccionan en caso de combinación o reacción con un líquido acuoso en una reacción de fraguado de tipo cemento, produciendo un sólido. La invención también se refiere a la utilización de los materiales de implante tales como productos técnicos, médicos-técnicos y/o farmacéuticos, en particular como cementos para hueso, materiales sustitutivos de hueso, adhesivos para hueso, materiales de empaste de dientes y soportes de principios activos susceptibles de implantarse.

15 [0002] Hace mucho tiempo que se utilizan sistemas reactivos minerales en forma de diferentes tipos de cementos, yeso, etc. Normalmente consisten en polvos minerales que se mezclan con agua. Estas mezclas fraguan en un plazo de minutos a días y con frecuencia no llegan a su composición definitiva hasta haber transcurridos días o incluso meses. La reacción de fraguado consiste normalmente en una solución de componentes en polvo solubles en agua y una precipitación subsiguiente de una forma de sal o fase estable o poco soluble, o en una recristalización de componentes en polvo metaestables que produce una modificación termodinámicamente estable bajo las condiciones de aplicación. Con frecuencia, dos o más componentes en polvo solubles en agua también reaccionan formando una sustancia difícilmente soluble.

20 [0003] Los cementos minerales raras veces se utilizan en forma pura, sino que en la mayoría de los casos contienen grandes proporciones de materiales de relleno minerales u orgánicos y/o están reforzados mediante la adición de fibras orgánicas, minerales o metálicas (u otros elementos de refuerzo).

25 [0004] En las últimas décadas ha aumentado mucho la difusión de sistemas reactivos minerales, y ello a pesar del aumento y la difusión de materiales alternativos, tales como metales, cerámicas y plásticos. Una causa esencial consiste en la fuerte diversificación de la aplicación de la cantidad relativamente pequeña de sistemas reactivos diferentes en principio. Esta diversificación se muestra sobre todo en la formulación previa, orientada a la aplicación, de componentes reactivos con materiales de relleno, elementos de refuerzo, sustancias que influyen en la fluidez, adhesión, cinética de fraguado, resistencia a heladas, etc. Como ejemplos, además del cemento Pórtland clásico y el yeso, se pueden mencionar formulaciones que ya están mezcladas con un tipo y una cantidad adecuada de arena para utilizarlas como capa de acabado o revoque. Las mezclas con diferentes polímeros (disueltos y/o en dispersión) han abierto nuevos campos de aplicación para los sistemas reactivos minerales (por ejemplo adhesivos para baldosas de capa delgada, masas inyectables para tacos) que no serían realizables con los materiales de partida puramente minerales, y de este modo han aumentado claramente el valor añadido de la industria.

35 [0005] Desde hace unos años, en la (técnica de la) medicina también se utilizan cada vez más los cementos minerales. Al principio se utilizaron como materiales de empaste dental (por ejemplo empastes radiculares) y desde 1990 también se emplean como materiales de relleno y refuerzo para defectos de huesos en la cirugía bucal y maxilofacial (cirugía BMF) y en la ortopedia. Precisamente en el campo de la medicina se están dando todavía los primeros pasos en la utilización de sistemas reactivos minerales, sobre todo porque únicamente una selección muy limitada de sustancias es aceptable para utilizarla en el cuerpo y porque se han de imponer unos requisitos muy estrictos a la pureza y calidad de los productos. Además, en el caso de los materiales de partida muchas sustancias no se pueden obtener con la calidad exigida y han de ser producidas especialmente para estas aplicaciones.

45 [0006] Otro obstáculo existente para la expansión de la utilización de sistemas reactivos minerales en la medicina y la técnica consiste en la mezcla típica de polvo y líquido. En cualquier caso, ésta es costosa y la calidad del resultado depende de la habilidad y el esmero del usuario. Las aplicaciones médicas se ven dificultadas además porque los cementos minerales utilizados hasta ahora en este campo son muy sensibles a las desviaciones de la proporción de polvo/líquido y porque los usuarios clínicos - a diferencia de lo que ocurre en la técnica (por ejemplo en la construcción) - tienen hasta la fecha poca formación y experiencia en la preparación de los sistemas reactivos minerales (los largos años de experiencia con sistemas reactivos polimerizables - cemento para huesos PMMA - resultan además más bien desventajosos, ya que los sistemas reactivos minerales se comportan de un modo completamente diferente).

50 [0007] Los esfuerzos por simplificar las mezclas de polvo-líquido no han tenido hasta ahora un éxito rotundo. En la técnica médica se han desarrollado sobre todo diferentes sistemas de mezcla que deberían reducir la variabilidad por el usuario y aumentar la comodidad para el personal que los utiliza.

55 [0008] El documento EP1520562 A2 da a conocer un dispositivo para mezclar y descargar materiales líquidos y en polvo para uso médico con un cilindro mezclador y con un émbolo de mezcla calado que se puede mover en dirección axial y de forma giratoria dentro del cilindro de mezcla por medio de una barra de accionamiento, con un émbolo de descarga desplazable en dirección axial y con un émbolo de descarga con cierre en el cilindro de mezcla. Dicha solicitud de patente muestra a modo de ejemplo el despliegue de aparatos propuesto por un fabricante de cementos para huesos como solución a los problemas de la mezcla de polvo/líquido bajo condiciones de quirófano.

Sin embargo, en principio esta propuesta (al igual que otras) no resuelve el problema, sino que únicamente los compensa hasta cierto grado por medio de un mayor despliegue de aparatos. Además, la práctica demuestra que, a pesar de los aparatos costosos, estos dispositivos no conducen en modo alguno a resultados satisfactorios sin una intensa formación y experiencia. Por lo tanto, se descarta una solución por medio de equipos.

5 **[0009]** El documento US 2004/244651 A1 describe composiciones de cemento de fosfato de calcio a partir de al menos dos componentes reactivos en forma líquida o pastosa, que como líquido portador contienen exclusivamente agua y/o soluciones acuosas. Las composiciones de los cementos mencionados a modo de ejemplo están orientadas a cementos de fosfato de calcio usuales, pero contienen componentes minerales adicionales para estabilizar las pastas producidas. Además, a cualquier experto en el campo de los cementos de fosfato de calcio le parecerá dudoso que una de las recetas mencionadas a modo de ejemplo sea estable al almacenamiento durante un período prolongado. En todo caso, los fosfatos de calcio metaestables mencionados (fosfato tetracálcico (TTCP), fosfato β -tricálcico (β -TCP) y fosfato α -tricálcico (α -TCP)) solo son estables bajo condiciones prácticamente anhidras. Por ello, todos los fabricantes de los cementos correspondientes dan una gran importancia a las condiciones de producción y los envases, que han de minimizar el acceso de agua (o humedad atmosférica) al polvo de cemento.

10 **[0010]** S. Takagi, S. Hirayama, A. Sugawara y L.C. Chow describen en su trabajo PREMIXED CALCIUM PHOSPHATE CEMENT PASTES (Sixth World Biomaterials Congress Transactions; 2000) investigaciones para mezclar diferentes cementos de fosfato de calcio con glicerina como líquido portador. Después de incorporar estas preparaciones en soluciones acuosas, reaccionaron formando sólidos, que sin embargo presentaban valores de resistencia relativamente bajos y tiempos de endurecimiento muy largos. Además, la glicerina es una sustancia muy higroscópica que tiende a absorber agua, lo que limita la estabilidad de almacenamiento. Este problema surge en principio con todos los líquidos miscibles con agua en el sentido químico, que además solo se pueden conseguir en estado anhidro con un gran esfuerzo. El mismo grupo de autores describe en una publicación más reciente (Premixed rapid setting calcium phosphate composites for bone repair; Carey, Xu, Simson, Takagi, Chow in Biomaterials 26 (2005) 5002-5014) formulaciones perfeccionadas que también emplean líquidos portadores solubles en agua y que compensan una parte de las desventajas anteriormente mencionadas mediante modificaciones de la composición. Sin embargo, siguen sin solucionarse las desventajas de la estabilidad de almacenamiento potencialmente baja y la falta de aplicabilidad universal con los sistemas reactivos organominerales más diversos.

20 **[0011]** Los documentos WO 2002/062721 A1 y WO 2004/093734 A2 dan a conocer una pasta de cemento de fosfato de calcio premezclada a partir de una mezcla de glicerina como líquido portador y un fosfato de calcio con diferentes aditivos que al entrar en contacto con soluciones acuosas se pueden endurecer formando un sólido. Esta formulación ha de reducir las desventajas arriba mencionadas de la pasta de cemento de fosfato de calcio y glicerina mediante adiciones de ácidos y formadores de gel, y principalmente han de conducir a un acortamiento de los tiempos de fraguado y a una mejor cohesión de la pasta. Sin embargo, esto no se elimina la desventaja principal de las pastas de cemento basadas en líquidos portadores solubles en agua (véase más arriba). Los aditivos solo pueden compensar parcialmente dicha desventaja. Este procedimiento no posibilita ningún método ni ninguna composición de aplicación universal para la producción de cementos (para huesos) a base de pasta y estables al almacenamiento.

30 **[0012]** El documento US 6.642.285 B1 incluye una composición de cemento de fosfato de calcio que contiene un líquido hidrófugo. De acuerdo con dicho documento, primero se mezcla polvo de fosfato de calcio con las soluciones de mezcla acuosas correspondientes y las pastas resultantes se mezclan a su vez con aceites para, bajo adición de emulsionantes y dependiendo de la intensidad de agitación, obtener emulsiones que, después del endurecimiento de la pasta de fosfato de calcio, producen una estructura de cemento porosa. Evidentemente, los cuerpos conformados y granulados porosos así obtenidos solo presentan una resistencia reducida, de modo que es necesario un tratamiento térmico subsiguiente para su endurecimiento. Estas composiciones y los procedimientos descritos para su producción son inadecuados para obtener preparaciones de tipo cemento, ya que, además de su baja resistencia mecánica, claramente son todavía más difíciles de producir que las propias mezclas de polvo/líquido.

40 **[0013]** El documento WO 01/76649 A1 describe una mezcla de un líquido hidrófugo, en particular aceite o grasa, con componentes en polvo de cementos minerales para huesos con el objetivo de mejorar la reología del cemento para huesos y facilitar la incorporación y mezcla de principios activos farmacológicos. En particular, el líquido hidrófugo ha de mejorar la liberación de principios activos farmacéuticos (por ejemplo vitamina E). De acuerdo con el documento WO 01/76649 A1, como resultado de la mezcla de a lo sumo un 10% (y preferentemente un 2-6%) del líquido hidrófugo se obtiene un polvo que ha de ser mezclado con esmero y eficiencia antes de la inyección.

50 **[0014]** Un objetivo de la invención consiste en crear materiales de implante en forma de pastas, suspensiones o dispersiones fácilmente procesables, que bajo condiciones normales sean estables al almacenamiento durante un largo período de tiempo y que puedan utilizarse de forma versátil, en particular también como cemento para huesos, materiales sustitutivos de hueso, adhesivos para hueso, materiales de empaste de dientes y soportes de principios activos susceptibles de implantarse.

55 **[0015]** De acuerdo con la invención, el objetivo se resuelve mediante una pasta, suspensión o dispersión para producir un material de implante basado en un cemento hidráulico a partir de, al menos, un componente en forma de

una pasta, suspensión o dispersión según la reivindicación 1. El componente o los componentes contienen al menos un sólido en polvo y reactivo que incluye compuestos de calcio y/o magnesio, y fraguan produciendo un sólido al ser mezclados con un líquido acuoso o después de incorporarlo en un líquido acuoso. De acuerdo con la invención, el componente o los componentes contienen un sólido y un líquido portador que es esencialmente anhidro y que no es miscible con agua en el sentido químico. De acuerdo con la invención, la consistencia de la pasta, suspensión o dispersión bajo condiciones normales no es superior a la consistencia de una masa modelable.

[0016] Los sólidos en polvo y reactivos que incluyen compuestos de calcio y/o magnesio son sólidos que, al ser mezclados con un líquido acuoso o después de incorporarlos en un líquido acuoso, pueden fraguar en una reacción de cemento hidráulico produciendo un sólido.

[0017] Los materiales de implante según la invención en forma de pastas, suspensiones o dispersiones que contienen uno o más sólidos minerales y/u orgánicos y/u organominerales en un primer líquido están formulados de tal modo que las pastas, suspensiones o dispersiones son estables al almacenamiento durante períodos de tiempo prolongados bajo condiciones normales (las condiciones normales se definen como 25 °C y 101,3 kPa), y que al ser combinadas con un segundo líquido acuoso o después de incorporarlas en un segundo líquido acuoso experimentan una reacción de fraguado de tipo cemento y fraguan produciendo un sólido. El primer líquido, el líquido portador de la pasta, suspensión o dispersión mineral, es esencialmente anhidro y no es miscible con agua en el sentido químico, o es muy poco o nada soluble en agua.

[0018] La miscibilidad con agua en el sentido químico significa una distribución homogénea del líquido portador en agua a nivel molecular. Por consiguiente, las moléculas están presentes en la mezcla con agua en forma de moléculas independientes. Esto es aplicable, por ejemplo a la glicerina, alcoholes monovalentes y bivalentes de bajo peso molecular, acetona, polietilenglicoles líquidos, etc. Esto contrasta con líquidos que no son miscibles con agua en el sentido químico y/o que solo son poco solubles en agua. Como ejemplos se pueden mencionar los aceites típicos (aunque los líquidos que coloquialmente se designan como aceites no constituyen ninguna clase de sustancia uniforme). En el sentido de la invención, como límite de solubilidad se establece una solubilidad máxima del líquido portador en agua de un 25%, ya que este valor diferencia bien los líquidos solubles e insolubles. En la práctica, la solubilidad de los líquidos contenidos en una pasta, suspensión o dispersión según la invención es considerablemente más baja. La miscibilidad química se ha de diferenciar claramente de la miscibilidad física, ya que en el caso de la miscibilidad física no se produce ninguna distribución molecular de los líquidos, sino que los líquidos mixtos están presentes en forma de agregados, por ejemplo en forma de pequeñas gotas de uno de los líquidos en una fase continua del otro líquido. Las emulsiones de aceites en agua y viceversa son un ejemplo típico.

[0019] La miscibilidad de líquidos depende en gran medida de las condiciones ambientales, en particular de la temperatura. En el sentido de la invención, como condiciones ambientales son determinantes las condiciones relevantes para la utilización de la pasta, suspensión o dispersión según la invención, es decir, los valores de 25 °C y 101,3 kPa, designados habitualmente como condiciones normales.

[0020] La consistencia de la pasta, suspensión o dispersión bajo condiciones normales no es superior a la consistencia de una masa modelable. En cualquier caso, una característica de la pasta, suspensión o dispersión obtenida consiste en que bajo condiciones normales tiene una consistencia de líquida a pastosa, dependiendo de qué líquido portador se utilice como medio de dispersión, en qué composición, tamaño de partícula, forma de partícula y concentración estén presentes los sólidos dispersados, y en qué medida se haya ajustado la consistencia selectivamente mediante otros aditivos.

[0021] La gama de consistencias del componente o los componentes abarca desde la consistencia de pinturas de dispersión relativamente fluidas hasta una consistencia de pastas de gran viscosidad estructural, pastas de modelar y masillas. La concentración de los sólidos dispersados es solo una de las posibilidades de influir en la consistencia, como demuestra por ejemplo el hecho de que las pinturas de dispersión pueden presentar contenidos muy altos de sólidos y no obstante tener una viscosidad comparativamente baja. Algo similar ocurre en el caso de las dispersiones según la invención de cementos de fosfato de calcio en aceites fluidos (por ejemplo Miglyol 812) y la adición de agentes tensioactivos, que con un contenido de sólidos > 75% bajo molienda intensa también se pueden ajustar a la consistencia de un jarabe. Sin limitar por ello la configuración de la invención, la consistencia de la dispersión se ajusta preferentemente a la consistencia de un jarabe o una pasta dentífrica cuando está prevista una utilización en forma de un sistema de 2 componentes y en una jeringa de 2 cámaras. También se elige una consistencia similar cuando la dispersión está prevista como un sistema de un solo componente que se ha de aplicar con una jeringa. Cuando la dispersión está prevista como un sistema de un solo componente que se ha de utilizar en forma abierta, preferentemente se elige una viscosidad considerablemente más alta. En el campo médico se puede tratar, por ejemplo de la sustitución de cera ósea o la utilización como material de relleno para huesos en caso de implantes abiertos. En este contexto es especialmente preferente una alta viscosidad, en caso dado junto con una fuerte viscosidad estructural. En lo que respecta a la consistencia, algunos materiales ilustrativos como comparación son las masas para modelar, plastilinas, masillas, etc.

[0022] La esencia de la presente invención consiste en la formulación de componentes de cemento minerales u organominerales reactivos en líquidos portadores que son anhidros y no son miscibles con agua en el sentido químico. De acuerdo con la invención, los líquidos portadores no son solubles en agua o solo son ligeramente

solubles en agua (< 25%), o el agua solo es ligeramente soluble (< 25%) en los líquidos portadores. Los polvos (organo)minerales se suspenden, preferentemente en su mezcla definitiva, en estos líquidos no acuosos para obtener una pasta, y se pueden almacenar en este estado siempre que los polvos estén finamente dispersados y se haya elegido un líquido portador adecuado. En caso dado, dependiendo del cemento puede resultar conveniente ejecutar etapas de producción y medidas especiales, en particular molienda intensa, adición de agentes tensioactivos, adición de polímeros, etc., para asegurar la estabilidad de la dispersión a largo plazo.

[0023] Los sólidos reactivos y de fraguado hidráulico dispersados en el líquido anhidro y no miscible con agua reaccionan en cuanto las pastas, suspensiones o dispersiones obtenidas se mezclan con una solución acuosa adecuada o se incorporan en un líquido acuoso. Este hecho resulta especialmente sorprendente, ya que los sólidos dispersados en el líquido anhidro y no miscible con agua primero han de pasar a la fase acuosa antes de poder reaccionar entre sí. La composición de la solución acuosa como medio y/o reactivo para la reacción de fraguado en el caso de los sistemas de 2 componentes se basa en la composición utilizada también en la mezcla convencional de los cementos. No obstante, en principio la composición de la composición acuosa se puede adaptar muy libremente al uso previsto, por ejemplo ajustando la concentración de las sustancias disueltas de tal modo que se obtenga la velocidad de fraguado preferible. Es mucho más importante que todos los componentes reactivos con agua (o reactivos entre sí con agua o en agua) de los ingredientes del cemento hidráulico utilizados estén dispersados en el líquido anhidro y no miscible con agua. De ello se desprende que, correspondientemente, todos los demás ingredientes pueden estar contenidos también o preferentemente en la solución acuosa. Correspondientemente, en una versión de 2 componentes la solución acuosa puede adoptar la consistencia de una segunda pasta.

[0024] Normalmente, los sistemas reactivos minerales u organominerales y los materiales de implante a base de cementos hidráulicos requieren agua como medio y/o reactivo para la reacción de fraguado. En muchos casos, además de agua, el líquido típico de sistemas de polvo/líquido también contienen sustancias orgánicas o inorgánicas disueltas o suspendidas (o éstas se disuelven muy rápidamente del componente en polvo al entrar en contacto con agua, de modo que están disponibles prácticamente nada más realizar la mezcla), con las que se influye en la cinética de la reacción de fraguado, la estructura cristalina del producto fraguado, la viscosidad del líquido o la pasta de cemento, el comportamiento de humectación y mezcla, etc. Todo el componente en polvo o al menos todos sus ingredientes que pueden reaccionar con la solución acuosa, o que pueden reaccionar entre sí en una solución acuosa, se dispersan en un líquido portador no acuoso, que no es miscible con agua en el sentido químico, para obtener una pasta en la que dichos componentes en polvo son estables al almacenamiento bajo condiciones normales durante un tiempo prolongado, en particular > 6 meses y preferentemente > 2 años. Los componentes de cemento organominerales reactivos fundamentalmente solo se pueden formular en soluciones acuosas de tal modo que permanezcan en gran medida en un estado no reactivo impidiendo su reactividad mediante la elección de estabilizadores adecuados o valores pH extremos. Sin embargo, estas medidas contradicen el concepto de la presente invención, en particular en lo que respecta a la utilización como materiales para implantes médicos, para los que no son aceptables los estabilizadores, que pueden influir negativamente en una mineralización del hueso, ni los valores pH extremos en la gama ácida o la gama alcalina. Por ello, para la producción de pastas organominerales solo se tienen en cuenta los líquidos portadores prácticamente anhidros, y sobre todo para describir nuevas formulaciones que en su concepción fundamental son utilizables de forma universal como sistemas reactivos organominerales en diferentes materiales de implante.

[0025] Son preferidas las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante en las que los sólidos organominerales están suspendidos/dispersados en forma de polvos finos, ya que un objetivo de este desarrollo consiste en requerir la menor cantidad posible de líquido portador para la producción de la pasta, suspensión o dispersión para lograr de este modo un espacio libre correspondientemente grande para la formulación específica para la aplicación del material de implante. En este contexto se ha comprobado que resulta especialmente ventajoso utilizar para la producción de la pasta, suspensión o dispersión un proceso de mezcla con alta aportación de energía. Por ello son particularmente preferentes las formulaciones en las que el contenido de sólidos de la pasta en el líquido es de aproximadamente > 2 : 1 y de forma especialmente preferente aproximadamente > 3 : 1 (masa del polvo : masa del líquido portador) y teniendo > 10% de los sólidos (masa) un tamaño de partícula < 10 µm. Además, los ensayos demuestran que se pueden lograr propiedades especialmente ventajosas de los cementos y contenidos de sólidos especialmente altos de las pastas si se consigue una distribución amplia de los tamaños de partícula, sobre todo cuando > 10% de los sólidos consisten en partículas con tamaños < 10 µm y cuando > 10% de los sólidos consisten en partículas con tamaños > 50 µm.

[0026] Para la elección de los cementos (organo)minerales adecuados para los materiales de implante que se pueden producir según la invención no existe prácticamente ninguna limitación, ya que al fin y al cabo todos se basan en el mismo principio, es decir, en la mezcla de polvos (organo)minerales y soluciones acuosas o agua pura. Tanto el yeso como el polvo de cemento de silicatos se pueden dispersar en igual medida en líquidos portadores anhidros, como por ejemplo fosfatos de calcio. Esto es particularmente aplicable a los diferentes aceites como líquidos portadores. A diferencia de los sistemas de cemento orgánicos, en particular poliméricos, los materiales de implante se caracterizan porque la reacción que conduce al fraguado y la formación de una sustancia sólida, incluye esencialmente reactivos inorgánicos, y porque dichos reactivos forman parte del grupo de los silicatos, fosfatos, sulfatos, carbonatos, óxidos e hidróxidos y/o mezclas de los mismos. Tal como se ha mencionado anteriormente, a veces los cementos comerciales contienen grandes cantidades de materiales de relleno, que solo participan

superficialmente en la reacción (por lo tanto se fijan principalmente en la matriz de cemento), pero solo intervienen en la reacción de fraguado de forma indirecta. La participación puede consistir por ejemplo también en que un material de relleno actúe como germen de cristalización para la mineralización durante la reacción de fraguado y, por consiguiente, influya principalmente en la cinética de fraguado, pero que el propio material de relleno no experimente ninguna reacción. Esto es aplicable por ejemplo al caso de los cementos de fosfato de calcio para la adición de hidroxiapatita. Por motivos económicos, para los cementos técnicos frecuentemente se utilizan aditivos baratos. Preferentemente, las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante contienen hasta > 30%, con respecto a los sólidos minerales dispersados, de sales de ácido silícico o sus condensados y/o sales de ácido fosfórico o sus condensados y/o sales de ácido sulfúrico y/o sales de ácido carbónico, o sus mezclas u óxidos o hidróxidos.

[0027] Como cationes de las sales de los ácidos arriba mencionados entran en consideración principalmente iones de calcio y magnesio. Para aplicaciones técnicas se pueden añadir diferentes cantidades de otras sales. Son especialmente preferidas, en particular para las aplicaciones médicas, las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante en los que los sólidos dispersados consisten en > 75% en sales de calcio y/o magnesio o sus óxidos y/o hidróxidos.

[0028] Otra especificación especial para aplicaciones médicas consiste en la utilización preferente de sales de calcio y magnesio de ácido orto-fosfórico. En cementos de fosfato de calcio comerciales y en particular en cementos de fosfato de calcio experimentales ya se han utilizado prácticamente todas las sales de calcio y magnesio de ácido fosfórico existentes (en este contexto, el concepto "cementos de fosfato de calcio" incluye también aquellos que contienen una cantidad considerable de sales de magnesio). Aquí también están incluidas las sales, óxidos e hidróxidos de Ca y Mg que contienen otros iones, en particular Na, K, NH₄ y/o los que contienen al mismo tiempo Ca y Mg. También están incluidas expresamente las sales de Ca y Mg de ácido glicerofosfórico y los demás ésteres fosfóricos orgánicos mono- o di- sustituidos. Son preferidas las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante en las que los sólidos minerales suspendidos consisten en > 50% en fosfatos de calcio y/o magnesio. Los sólidos pueden contener además materiales de relleno usuales, como por ejemplo CaCO₃ y/o SrCO₃.

[0029] Algunos compuestos de calcio especialmente preferentes son: fosfato monocálcico monohidrato (MCPM), fosfato monocálcico anhidrita (MCPA), fosfato dicálcico anhidrita (DCPA), fosfato dicálcico dihidrato (DCPD), fosfato octacálcico (OCP), fosfato α -tricálcico (α -TCP), fosfato β -tricálcico (β -TCP), fosfato de calcio amorfo (ACP), hidroxiapatita (HA), hidroxiapatita deficiente en calcio (CdHA), hidroxiapatita sustituida, hidroxiapatita no estequiométrica, nano-hidroxiapatita, fosfato tetracálcico (TTCP), sulfato de calcio (CaSO₄), sulfato de calcio hemihidrato (CaSO₄·0,5H₂O), sulfato de calcio dihidrato (CaSO₄·2H₂O), óxido de calcio (CaO), hidróxido de calcio (Ca(OH)₂), carbonato de calcio (CaCO₃), glicerofosfato de calcio, citrato de calcio, lactato de calcio, acetato de calcio, tartrato de calcio, cloruro de calcio (CaCl₂), silicatos de calcio y/o sus mezclas entre sí y/o con otras sustancias cuya proporción es < 5% en peso.

[0030] Algunos compuestos de magnesio especialmente preferidos son: hidrogeno fosfato de magnesio (MgHPO₄) en forma de los hidratos y como sustancia anhidra, fosfato de trimagnesio (Mg₃(PO₄)₂), dihidrógeno fosfato de magnesio (Mg(H₂PO₄)₂) en forma de los hidratos y como sustancia anhidra, cloruro de magnesio (MgCl₂) en forma de los hidratos y como sustancia anhidra, glicerofosfato de magnesio, hidróxido de magnesio (Mg(OH)₂), hidróxido carbonato de magnesio (por ejemplo como 4MgCO₃·Mg(OH)2·5H₂O), óxido de magnesio (MgO), citratos de magnesio (Mg₃(C₆H₅O₇)₂ o Mg(C₆H₆O₇)), carbonato de calcio-magnesio (CaMg(CO₃)₂), dolomita y/o sus mezclas entre sí y/o con otras sustancias cuya proporción es < 5% en peso.

[0031] Entre los numerosos cementos de fosfato de calcio (cementos CP) posibles y descritos en la literatura son especialmente preferentes aquellos que se basan en la utilización de fosfatos de calcio metaestables que, bajo condiciones ambientales o condiciones de reacción adecuadas, se transforman espontáneamente, solos o con otros reactivos, en las formas termodinámicamente más estables: hidroxiapatita, hidroxiapatita deficiente en calcio, hidroxiapatita sustituida o hidrógeno fosfato de calcio. Estos cementos CP fraguan sobre todo bajo condiciones que todavía son saludables para el sistema biológico del hueso. También se describen sistemas de cemento que contienen óxido de calcio o ácido fosfórico cristalino y, por consiguiente, provocan en el entorno valores pH extremos < 4 o > 10, al menos a corto plazo, siendo sobre todo los extremos inferiores perjudiciales para el hueso. En principio, estas formas de realización también son más adecuadas para las últimas formulaciones de cemento (extremas) que las formas convencionales, ya que el espacio de reacción se delimita más estrechamente y la distancia de los reactivos entre sí se puede definir mejor. Son especialmente preferentes los cementos CP que contienen como ingredientes principales MCPM, MCPA, DCPA, DCPD, OCP, α -TCP, β -TCP, ACP, HA, CdHA, HA sustituida, HA no estequiométrica, nano HA, TTCP, CaSO₄, CaSO₄·0,5H₂O, CaSO₄·2H₂O, CaO, Ca(OH)₂ o CaCO₃, o mezclas de los mismos. Para la utilización médica son totalmente preferidas las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante en las que los sólidos minerales suspendidos consisten hasta en > 25% en la modificación α o β del fosfato tricálcico (TCP), en TTCP (fosfato tetracálcico), DCPA (fosfato dicálcico anhidrita) o ACP (fosfato de calcio amorfo).

[0032] Además, en la literatura más reciente también se describen cementos para uso médico que se endurecen en la estructura cristalina de la estruvita o que contienen estruvita como una porción determinante del cemento reaccionado (EP 1296909 B1 - Cementos de fosfato de magnesio-amonio, producción y utilización de los mismos).

Estos cementos de fosfato de magnesio-amonio contienen normalmente proporciones considerables de fosfatos de calcio y constituyen una forma de realización especial de los materiales de implante. De acuerdo con las descripciones, estos cementos de estruvita tienen una excelente cohesión y, después de la mezcla, presentan un aumento pronunciado y relativamente rápido de la resistencia (Schwardt y colaboradores, Kyphos FS™ Calcium Phosphate for Balloon Kyphoplasty: Verification of Compressive Strength and Instructions for Use. European Cells and Materials Vol. 11. Supl. 1. 2006 (página 28)). Preferiblemente, la combinación de pastas, suspensiones o dispersiones a base de fosfato de magnesio-amonio para producir materiales de implante con líquidos hidrófugos no miscibles con agua como pasta constituye otra forma de realización preferente de la invención. Para ello, los sólidos también contienen sales de amonio que pueden fraguar con uno de los compuestos de magnesio formando una sustancia sólida de fosfato de magnesio-amonio. Las sales de amonio se eligen entre hidrógeno fosfato de diamonio, dihidrógeno fosfato de amonio, sulfato de amonio y acetato de amonio, y sales de amonio solubles en agua que contienen aniones biocompatibles.

[0033] Tanto los sistemas reactivos minerales técnicos como los medicinales contienen frecuentemente materiales de relleno. Para las aplicaciones médicas son especialmente importantes los materiales de relleno que no participan directamente en la reacción de cemento, sino que contribuyen a que la reacción de cemento se desarrolle bajo condiciones en gran medida fisiológicas. Esto es especialmente aplicable a los hidrógeno fosfatos de Ca y Mg, tanto a los hidratos como a las sustancias anhidras. Debido a su solubilidad, mayor que la de los fosfatos tricálcicos, y su marcado efecto tampón en la gama neutra, estos hidrógeno fosfatos presentan eventualmente un fuerte efecto de amortiguación de los valores extremos de pH o de concentración de iones que se producen durante la reacción de fraguado. De acuerdo con otra configuración, las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante contienen como sólidos minerales > 5 % de hidrógeno fosfato de calcio o magnesio (CaHPO_4 o MgHPO_4) como hidrato o sustancia anhidra. A este respecto, los hidrógeno fosfato de Mg y Ca representan un papel especial, ya que también reaccionan a más largo plazo; en el caso de los cementos de estruvita en combinación con sales de amonio, el hidrógeno fosfato de magnesio es incluso el componente determinante de la reacción. Otro material de relleno importante es el carbonato de calcio, que también reacciona a largo plazo.

[0034] Para las aplicaciones médicas también se utilizan desde hace muchos años materiales de implante consistentes en sulfatos de calcio, es decir, yeso. Además, desde hace unos años también se utilizan materiales que, además de sulfatos de calcio, también contienen fosfatos de calcio (PCT/SE99/02475). Por regla general, los sulfatos de calcio sirven como aglutinante para los fosfatos de calcio, que en este caso normalmente no son reactivos, es decir, no muestran por sí mismos ninguna reacción de fraguado. No obstante también existen referencias en la literatura en las que se han producido cementos de sulfatos de calcio y fosfatos de calcio reactivos. Los materiales de implante según la invención se pueden utilizar en los dos casos sin ninguna limitación. Son preferidas las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante en las que los sólidos minerales suspendidos contienen > 10% de sulfato de calcio y en particular > 10% de sulfato de calcio hemihidrato.

[0035] Entre los diferentes cementos CP para aplicaciones médicas son especialmente interesantes y preferentes aquellos cuyo producto de reacción consiste en una composición similar a la de los minerales de los huesos. Por consiguiente, son preferidas las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante en las que el producto final de la reacción de fraguado de tipo cemento con una solución acuosa o con agua pura tiene como resultado > 50% de hidroxiapatita, hidroxiapatita deficiente en calcio, hidroxiapatita sustituida y/o hidroxiapatita nanocristalina, o mezclas de las mismas, y en las que el producto final presenta una relación molar calcio/fosfato (relación C/P) > 1,35. La relación C/P de la hidroxiapatita estequiométrica (HA) es de aproximadamente 1,67, y la de la HA deficiente en Ca es de aproximadamente 1,5. El límite de 1,35 elegido tiene en cuenta el hecho de que también relaciones C/P menores de 1,5 todavía cristalizan como HA y que se pueden producir niveles de sustitución relativamente altos. Por ello son preferidas las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante que presentan en la totalidad de sus compuestos de calcio y fosfato una relación C/P > 1,35.

[0036] En la literatura ya se han descrito en repetidas ocasiones, desde aproximadamente 1986 (Brown WE, Chow LC. A new calcium phosphate water setting cement. In: Brown PW, editor. Cements research progress. Westerville, OH: American Ceramic Society; 1986. p. 352-79), ejemplos de cementos de fosfato de calcio de diversos tipos. A continuación se indican algunas referencias de cementos de fosfato de calcio especialmente importantes:

1. Chow (véase anteriormente).
2. US000005336264A (Constanz, Norian Corporation)
3. US 6,117,456 (Lee, y colaboradores; ETEX corporation)
4. US 5,262,166 (Sung-Tsuen Liu)
5. EP1 302 453 A1 (Hirano; Mitsubishi)
6. Bohner M, Merkle HP, van Landuyt P, Trophard G, Lemaitre J. Effect of several additives and their admixtures on the physico-chemical properties of a calcium phosphate cement. J Mater Sci Mater Med 2000; 11 : 111-116

7. Driessens FCM, Boltong MG, Bermudez O, Planell JA, Effective formulations for the preparation of calcium phosphate bone cements. J Mater Sci Mater Med. 1994; 5: 164-170.

[0037] La hidroxiapatita (HA) es estable bajo condiciones fisiológicas y por ello solo se descompone a nivel celular, al igual que los minerales de los huesos. El hidrógeno fosfato de calcio dihidrato (DCPD) es considerablemente más soluble. Los cementos CP con DCPD como producto de fraguado también se describen en la literatura y son preferidos sobre todo para aplicaciones en las que se busca una disolución relativamente rápida del material. Los materiales de partida usuales para los cementos DCPD son β -TCP y fosfato monocálcico. Si se utilizan materiales de partida puros, el producto de reacción tiene una relación C/P igual a 1. Las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante en los que el producto final de la reacción de fraguado de tipo cemento con una solución acuosa o agua pura consiste en > 50% en hidrógeno fosfato de calcio, y en los que el producto final presenta una relación calcio/fosfato de 0,9-1,35, constituyen una realización ventajosa de la presente invención. Por consiguiente, las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante presentan en la totalidad de sus compuestos de calcio y fosfato una relación C/P de 0,9-1,35.

[0038] Independientemente de la composición de las sustancias organominerales reactivas como sólidos, un aspecto principal de la invención consiste en la incorporación de estas sustancias en un líquido portador no acuoso, consistiendo este líquido acuoso preferentemente en un líquido orgánico que no es miscible con agua en el sentido químico y que es prácticamente insoluble en agua, y en el que el agua es prácticamente insoluble. Como límite para la solubilidad mutua se establece un valor del 25% (con respecto al volumen). Por regla general y preferentemente, este valor límite es considerablemente más bajo, es decir, aproximadamente < 10% y de forma especialmente preferente < 5%. Tanto los legos como los expertos conocen suficientemente líquidos que cumplen estas condiciones. Para las aplicaciones médicas entran en consideración principalmente coadyuvantes farmacéuticos líquidos, cosméticos y técnico-alimentarios que cumplan las especificaciones antes indicadas.

[0039] Aunque el líquido no es soluble en agua o es poco soluble en agua, preferentemente contiene sustancias sólidas o líquidas dispersadas que son solubles o al menos altamente hinchables en agua o que son miscibles con agua en el sentido químico. Se puede tratar de sustancias reactivas del cemento o de sustancias que influyen en la reactividad del cemento sin intervenir ellas mismas en la reacción en una medida digna de mención. También se puede tratar de coadyuvantes que favorecen la dispersión del cemento en el líquido orgánico, que mejoran la miscibilidad de la pasta con un líquido acuoso, que actúan como principios activos o que sirven para generar un sistema de poros en el cemento definitivo. Esto último es particularmente aplicable a los polielectrolitos ligeramente reticulados que son conocidos como superabsorbentes y que consisten por ejemplo en carboximetil almidón o ácido poliacrílico ligeramente reticulado. Estas sustancias tienen en particular la función de disolverse muy rápidamente en agua e influir en la viscosidad de la fase acuosa de tal modo que se pueda formar una mezcla física macroscópicamente homogénea de las dos fases.

[0040] Para desencadenar la reacción de fraguado de tipo cemento de las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante, los sólidos dispersados en el líquido orgánico se han de poner en contacto íntimo con la/una solución acuosa o agua pura, para que dichos sólidos se disuelvan al menos parcialmente en agua y se recristalicen o se puedan precipitar de nuevo en la fase acuosa. Para ello ha de tener lugar una mezcla íntima de la pasta con una solución acuosa en el sentido de una mezcla física (es decir, principalmente la formación de una emulsión y/o dispersión), en la que se forme una superficie a ser posible grande como límite de fases, a través de la cual el agua y los sólidos puedan entrar en contacto entre sí, posibilitando la disolución de los ingredientes solubles en agua de la pasta. En este contexto, los especialistas saben que los diferentes líquidos orgánicos no miscibles con agua en el sentido químico son adecuados de diversos modos para formar mezclas físicas con agua. La formación y la estabilidad de estas mezclas físicas, además de depender del tipo de los líquidos, también dependen esencialmente de la energía aplicada durante el proceso de mezcla de los dos componentes. Dado que durante la mezcla de las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante con soluciones acuosas por regla general no se dispone de instalaciones de equipos costosos para la aportación de grandes cantidades de energía, la elección del líquido orgánico tiene una gran importancia. La energía necesaria para mezclar los líquidos se puede reducir mucho mediante el uso de sustancias tensioactivas, en casos especiales hasta tal punto que se forman espontáneamente emulsiones (en particular microemulsiones) entre los líquidos que en otro caso no son miscibles. Este aspecto tiene una importancia decisiva para la invención, como han demostrado ensayos no descritos más detalladamente y realizados con líquidos difícilmente miscibles (pastas y soluciones acuosas), en los que prácticamente era imposible realizar una mezcla manual y en los que no se produjo ninguna reacción de fraguado o formación de un sólido. Por consiguiente, un aspecto importante consiste en pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante en las que el líquido orgánico que actúa como medio de soporte para la pasta es miscible con agua y/o con soluciones acuosas en el sentido físico y/o en las que el líquido orgánico contiene sustancias que favorecen la formación de una mezcla física con agua o con soluciones acuosas (formación de una emulsión) y que pueden estabilizar la misma. Estas sustancias pueden consistir en agentes tensioactivos o en sólidos altamente dispersos. A este respecto, véase la monografía "Die Tenside", Kosswig/Stache, Editorial Carl Hanser Munich Viena, 1993, ISBN 3-446-16201-1. En cuanto al tema de las emulsiones, véase el trabajo "Makro- und Mikroemulsionen" de H.-D. Dörfler: Grenzflächen und kolloid-disperse Systeme. Springer, Berlín, 2002, Cap. 13.

[0041] En una configuración especial de la invención se busca la formación espontánea de microemulsiones entre la pasta y la solución acuosa. A diferencia de las macroemulsiones, que para su formación requieren normalmente

una aportación de energía y que no son termodinámicamente estables, las microemulsiones también se forman espontáneamente bajo condiciones ambientales y son termodinámicamente estables. Además de una fase acuosa y una fase orgánica (aceite), también contienen un agente tensioactivo y por regla general un líquido orgánico de bajo peso molecular, designado normalmente como coagente tensioactivo o solubilizador, que puede consistir por ejemplo en un alcohol de cadena corta a media, pero para el que también entran en consideración muchos otros líquidos orgánicos. Al igual que los agentes tensioactivos o emulsionantes, los coagentes tensioactivos o solubilizadores pueden estar presentes en la pasta o en la solución acuosa. Por regla general, esta elección depende sobre todo de la mejor solubilidad del aditivo en la fase correspondiente. Por consiguiente, en esta forma de realización especial son preferidas las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante en las que el líquido orgánico consiste al menos en 2 sustancias que son líquidas bajo condiciones normales, y en las que cada una de las sustancias está contenida al menos hasta un 0,1% en el primer líquido. En esta forma de realización, la especificación de la baja solubilidad en agua del líquido orgánico solo es aplicable a una de las dos sustancias que constituyen conjuntamente el líquido orgánico.

[0042] Como ya se ha indicado anteriormente, existen muchos líquidos orgánicos adecuados como líquidos portadores para las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante según la invención. En principio son inadecuados los líquidos que tienen un punto de ebullición muy bajo y que en caso dado son potencialmente explosivos, que están sometidos a limitaciones por motivos toxicológicos, que dificultan la incorporación de sólidos en polvo debido a una viscosidad muy alta, que se solidifican ya a temperaturas cercanas a la temperatura normal o que son incompatibles o pueden experimentar reacciones no deseadas con uno o más de los sólidos organominerales. También son inadecuados los líquidos orgánicos que no son estables al almacenamiento como tales o que requieren medidas costosas para lograr una estabilidad de almacenamiento. En este contexto se mencionan a modo de ejemplo los aceites (triglicéridos) que en principio son muy adecuados, debiendo considerarse como inadecuados los representantes de este grupo que tienden a enranciarse si no se toman medidas costosas. En lo que respecta a la utilización preferente de los materiales de implante según la invención como productos médicos o medicamentos susceptibles de implante, véase "Fiedler - Lexikon der Hilfsstoffe" (Edición 01/2002). Preferentemente se utilizan mezclas de dos o más líquidos orgánicos que permiten obtener propiedades especiales de la pasta. En este sentido son preferidas sobre todo las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante en las que el líquido orgánico consiste en > 50% de hidrocarburos alifáticos, ésteres, éteres, ácidos orgánicos en gran medida insolubles en agua o alcoholes monovalentes o polivalentes en gran medida insolubles en agua con un peso molecular < 2500, o mezclas de los mismos.

[0043] Para las aplicaciones médicas o técnico-médicas son especialmente preferentes los líquidos orgánicos no tóxicos y en gran medida insolubles en agua que el cuerpo pueda descomponer o eliminar fácilmente. También son preferentes los líquidos orgánicos que presentan baja viscosidad bajo condiciones normales para facilitar la incorporación de polvos (organo)minerales. Son totalmente preferentes los líquidos orgánicos mencionados a continuación, sus homólogos, sus mezclas entre sí y con sus homólogos: triacetato de glicerina, tributirato de glicerina, trioleato de glicerina, dioleato de glicerina, monooleato de glicerina, caprato de caprilo, oleato de decilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, ácido oleico, alcohol oleico, oleato oleico, triglicéridos de cadena corta, triglicéridos de cadena media (por ejemplo Myritol® 318 PH, Miglyol 810, Miglyol® 812, Miglyol® 829), ésteres de ácido graso de cadena corta y media de propilenglicol (por ejemplo Miglyol® 840), acetato de etilbenzoílo, butirato de etilo, acetato de etilbutirilo, oleato de etilo, caproato de etilo, caprilato de etilo, caprato de etilo, laurato de etilo, levulinato de etilo, miristato de etilo, palmitato de etilo, linoleato de etilo, estearato de etilo, ácido ricinoleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquídico, ácido oleico, araquidato de etilo, α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, malonato de dietilbutilo, éter dietilenglicoldibutílico, malonato de dietiletilo, malonato de dietilfenilo, ftalato de dietilo, sebaceato de dietilo, suberato de dietilo, succinato de dietilo, maleinato de dibutilo, ftalato de dibutilo, lecitina, aceite de parafina, petrolato, parafinas líquidas, ésteres de ácido sebácico, en particular éter dibutílico de ácido sebácico, éster dietílico de ácido sebácico, éster diisopropílico de ácido sebácico, éster dioctílico de ácido sebácico. Entre los líquidos orgánicos hidrófugos antes mencionados también son totalmente preferidos los triglicéridos de cadena corta y media muy fluidos y los ésteres de ácido graso de cadena media de propilenglicol, solos o en combinación entre sí y con otras sustancias. En particular para la aplicación médica, entre las sustancias arriba mencionadas y sus derivados y homólogos son totalmente preferentes aquellas que corresponden al CFR 21 (Code of Federal Regulations [código de regulaciones federales]) y que están clasificadas como "GRAS" (*generally recognised as safe* - reconocidas generalmente como seguras).

[0044] Para la utilización como materiales de implante y soportes de principios activos, los aceites neutros con una viscosidad relativamente baja son especialmente interesantes como líquido orgánico. Se trata típicamente de ésteres de glicerina o propilenglicol con ácidos grasos de cadena relativamente corta. Entre este grupo son interesantes tanto los monoglicéridos y diglicéridos como los triglicéridos. Mientras que los triglicéridos prácticamente no son miscibles con agua, dependiendo de su configuración los monoglicéridos y diglicéridos pueden formar fácilmente emulsiones o soluciones micelares con agua. Estos agregados, que pueden dar la impresión de soluciones moleculares, no contradicen la limitación según la cual el líquido portador no es miscible con agua en el sentido químico, ya que en este caso también se trata de mezclas en el sentido físico con la formación de interfases. Además de ésteres de ácidos grasos de glicerina, aquí también entran en consideración los ésteres de ácido graso de otros alcoholes monovalentes y polivalentes, en particular de etilenglicol y propilenglicol (propanodiol), y de forma

especialmente preferente los ésteres de ácido graso de los oligómeros y/o cooligómeros líquidos de etilenglicol y propilenglicol. Otros ésteres preferentes de alcoholes polivalentes son los de los azúcares y alcoholes de azúcar, en particular los de la sorbita, el sorbitano y la xilita. Un motivo de la preferencia de estos ésteres consiste en su facilidad de biodegradación o disociación enzimática con eliminación o metabolización posterior de los productos disociados. Otro motivo consiste en la fácil accesibilidad de estas sustancias por vía de síntesis, de modo que hay disponible o se puede poner a disposición una gran diversidad de líquidos para adaptarse a los requisitos correspondientes en cada caso. Por ello son preferidas en general las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante en las que el líquido orgánico consiste predominantemente, es decir en > 50%, en ésteres de alcoholes monovalentes y/o divalentes con ácidos grasos.

[0045] Una forma especial de las pastas según la invención contiene como líquido portador oligómeros líquidos de los hidroxiácidos, que también se utilizan para la síntesis de polímeros reabsorbibles. Los más generalizados son polímeros de ácido láctico, ácido glicólico, ácido hidroxibutírico, de caprolactona y sus copolímeros. Los compuestos de estos hidroxiácidos con bajo nivel de polimerización son líquidos viscosos bajo condiciones normales. Dentro de este grupo, los oligoésteres de los hidroxiácidos mencionados con alcoholes monovalentes o polivalentes se consideran líquidos portadores especialmente adecuados. Estos compuestos son muy fácilmente accesibles por vía sintética y sus propiedades se pueden ajustar dentro de amplios márgenes mediante la proporción de alcohol con respecto a hidroxiácidos y la proporción de la mezcla de los hidroxiácidos entre sí. Como ejemplos se mencionan la etilenglicol-oligolactida y la glicerina-oligolactida, que en caso de una relación molar entre el alcohol y el ácido láctico > 0,1 constituyen líquidos viscosos fluidos que son estables al almacenamiento en caso de exclusión de agua y que no son miscibles con agua. En estos líquidos portadores resulta ventajosa la facilidad de biodegradación y la buena compatibilidad con los huesos, que ha conducido por ejemplo al aprovechamiento de estos oligómeros para la utilización de ceras óseas reabsorbibles (DE 19858891; 19981219). Algunos ensayos no especificados aquí detalladamente han mostrado que en estos líquidos viscosos se pueden incorporar sin problemas grandes cantidades de sólidos minerales (tal como se describió anteriormente). Por ello son preferidas las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante en las que el líquido orgánico consiste en > 50% en ésteres u oligoésteres de alcoholes monovalentes o polivalentes con hidroxiácidos, en particular de ácido láctico, ácido glicólico, ácido hidroxibutírico, caprolactona, y sus mezclas, cooligómeros o estereoisómeros.

[0046] Para las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante también son especialmente adecuados los derivados oligoméricos y poliméricos líquidos de etilenglicol (EO) y propilenglicol (PO), ya que estos representantes de este grupo de sustancias también son conocidos como especialmente biocompatibles y se utilizan de forma muy variada como coadyuvantes en medicamentos, productos medicinales y cosméticos (Pluronic y Tetronics).

[0047] También se consideran como pertenecientes a este grupo todos los compuestos que, además de unidades de EO y/o PO, también contienen otros componentes en una proporción inferior al 50% (masa). Por consiguiente, además de PEG (polietilenglicol) y PPG (polipropilenglicol), este grupo incluye de forma especialmente preferida copolímeros/cooligómeros de estos componentes, que pueden tener una sucesión aleatoria de las unidades o pueden estar presentes en forma de copolímeros/cooligómeros de bloques. También son especialmente preferidos los (co)polímeros/(co)oligómeros que contienen otras unidades de los siguientes compuestos: alcoholes, ácidos grasos, azúcares, alcoholes de azúcar, aminas. Algunos representantes típicos de este grupo son, además del PEG y el PPG, sus copolímeros, etoxilatos de alcohol, etoxilatos de ácido graso, etoxilatos de amina grasa, etoxilatos de azúcar, etoxilatos de los ésteres de ácido graso de alcoholes polivalentes y azúcares, en particular los etoxilatos de éster de ácido graso de sorbita/sorbitano, y aquí principalmente los representantes del tipo de los productos Tween y Span (Brij, Triton). En general, en este contexto son preferidas las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante en las que el líquido orgánico consiste en > 0,1% en oligómeros o polímeros y/o cooligómeros o copolímeros de etilenglicol y/o propilenglicol combinados entre sí y con otros componentes, constituyendo las unidades de etilenglicol y propilenglicol juntas más del 50% (masa) del compuesto correspondiente y siendo los compuestos líquidos bajo condiciones normales. Las sustancias y los grupos de sustancias antes mencionados son solubles en agua, al menos parcialmente. En estos casos se utilizan preferentemente como componentes del líquido portador junto con sustancias insolubles en agua. Las sustancias insolubles en agua también se pueden utilizar individualmente o en combinación con otras sustancias como componente principal del líquido portador.

[0048] Las posibilidades de utilización de los materiales de implante según la invención son muy diversas y, en el caso de las aplicaciones médicas, van desde la utilización como soporte de principio activo susceptible de implante, que solo es sometido a una pequeña carga mecánica, hasta la utilización como cemento para huesos para la fijación de implantes, complemento de huesos sometidos a grandes cargas mecánicas y reconstrucción de estructuras esqueléticas, que en muchos casos pueden estar sometidas a grandes cargas. La gran ventaja de los materiales de implante según la invención consiste en la posibilidad de adaptar las propiedades a los campos de aplicación correspondientes. En este contexto, un elemento de ajuste importante consiste en la cantidad de sólidos organominerales dispersados en la pasta. Preferentemente, dicha cantidad ha de ser tan alta que se pueda asegurar una reacción de fraguado entre las partículas de la dispersión de sólidos cuando ésta se mezcla con la solución acuosa. La concentración crítica de partículas sólidas (reactivas) depende en gran medida de una serie de factores. Además del tipo de sólidos reactivos, también representan un papel decisivo principalmente el tamaño y la forma de las partículas. En una forma de realización seleccionada de la invención, las pastas, suspensiones o dispersiones

para producir materiales de implante contienen los sólidos minerales dispersados en una cantidad del 25% al 75% (porcentaje en peso) en la pasta consistente en el líquido orgánico y los sólidos. En esta forma de realización, las partículas sólidas están presentes al menos en parte en una forma comparativamente muy dispersa, tal como puede ocurrir por ejemplo en el caso de los fosfatos de calcio nanodimensionados, carbonatos de calcio, hidróxidos de calcio, óxidos de calcio, sulfatos de calcio, citratos de calcio, óxidos de magnesio, carbonatos de hidróxido de magnesio, silicatos de diferentes cationes y cristales reactivos producidos mediante procedimientos de sol/gel (tal como se utilizan para los cementos de cristal-ionómero). En este contexto, el campo de aplicación consiste principalmente en soportes de principio activo y materiales de relleno para huesos con una actividad biológica muy alta.

10 **[0049]** A continuación se indican a modo de ejemplo composiciones utilizables como soporte de principio activo o material de relleno para huesos con poca carga mecánica (porcentaje en peso):

Polvo mineral reactivo (mezcla)	Líquido portador	Agentes tensioactivos (véase más adelante)	Materiales de relleno minerales	Principios activos
25-75	20-50	0,1-15	0-50	0-25
*) 50-70	20-35	0,5-10	0-20	0-10

*) En este contexto son preferidas las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante con una mezcla de polvo mineral reactivo con una proporción del 50 al 70% en peso.

15 **[0050]** Las composiciones indicadas también son adecuadas para sistemas de 2 componentes, sirviendo las composiciones indicadas en la tabla para el componente anhidro.

20 **[0051]** En otra forma de realización se fija la atención en un contenido de sólidos especialmente alto de la pasta según la invención con el objetivo de obtener cementos con una alta resistencia. Esto es aplicable a prácticamente todas las aplicaciones técnicas y en el campo médico principalmente a la utilización como cementos para huesos y materiales de relleno para huesos para grandes cargas. El objeto de esta forma de realización consiste en pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante en las que los sólidos organominerales dispersados, están contenidos en > 75% (porcentaje en peso) en la pasta consistente en el líquido orgánico y los sólidos. En los ejemplos de realización se mencionan ejemplos de esta forma de realización. Es posible lograr altos contenidos de sólidos si los sólidos reactivos se combinan en forma de polvo con el líquido portador y a continuación se mezclan y trituran adicionalmente bajo alta aportación de energía, tal como se describe en el ejemplo. De este modo se pueden lograr niveles de relleno > 80% con mezclas de sólidos consistentes predominantemente en fosfatos de calcio. El contenido de sólidos se puede aumentar adicionalmente mediante la adición y mezcla de otros sólidos, por regla general relativamente gruesos, en la pasta previamente mezclada, de tal modo que, en caso de una mezcla de una pasta de aceite y fosfatos de calcio que ya presenta un contenido de sólidos de un 70%, mediante la adición y mezcla de partículas sinterizadas, en gran medida más densas, de β -TCP en una relación 1:1 se puede obtener una pasta con un contenido de sólidos > 85%. Este procedimiento también se puede trasladar a otros sistemas de materiales y representa una forma de realización especialmente preferente de la invención. Por consiguiente, son preferidas las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante en las que los sólidos organominerales dispersados están contenidos en > 70% (porcentaje en peso) en la pasta consistente en el líquido orgánico y los sólidos.

35 **[0052]** A continuación se indica a modo de ejemplo una composición utilizable como material de relleno para huesos, como soporte de principio activo o como cemento para huesos con gran carga mecánica (porcentaje en peso):

Polvo mineral reactivo (mezcla)	Líquido portador	Agentes tensioactivos (véase más adelante)	Materiales de relleno minerales u orgánicos	Principios activos
75-85	10-25	0-5	0-5	0-5

40 **[0053]** Las composiciones indicadas también son adecuadas para sistemas de 2 componentes, sirviendo las composiciones indicadas en la tabla para el componente anhidro.

- [0054]** La utilización de sustancias que favorecen la mezcla de polvos con líquidos y de líquidos entre sí o con pastas tiene una importancia extraordinaria en la presente invención. Una parte de los agentes tensioactivos adecuados, o de sustancias que además de otros efectos también pueden actuar como agentes tensioactivos, está presente en forma líquida y, tal como se indicó anteriormente, puede ser utilizada como parte del líquido portador o como el propio líquido portador. No obstante, aquí también se ha de mencionar expresamente que en las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante según la invención también se pueden utilizar agentes tensioactivos que bajo condiciones normales están en estado sólido, tal como muestra también el ejemplo 2 (también el Amphisol A y el SDS se presentan en forma de sólidos bajo condiciones normales). Algunos ensayos han mostrado que la adición de agentes tensioactivos, favorece mucho la mezcla de los sólidos en el líquido portador, y que puede influir de forma decisiva en particular en la mezcla de la pasta obtenida con una solución acuosa. En este contexto se prescinde de una enumeración extensa de los agentes tensioactivos adecuados, ya que una presentación de este tipo no podría ser completa en modo alguno y porque, teniendo en cuenta las muy diversas composiciones de los materiales de implante según la invención y los numerosos campos de aplicación potenciales, prácticamente no existe ningún agente tensioactivo que pudiera ser excluido por motivos objetivos. Como fondo y vista de conjunto se hace referencia de nuevo a la monografía "Die Tenside". Por consiguiente, son preferentes todas las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante en las que la pasta también contiene uno o más agentes tensioactivos además de sólidos organominerales suspendidos/dispersados y líquido orgánico. A continuación se destacan especialmente algunos grupos preferentes de agentes tensioactivos, en particular agentes tensioactivos que entran en consideración para la aplicación médica/farmacéutica.
- 20 • Agentes tensioactivos aniónicos.
 - Ácidos grasos y sus sales (Na, K, NH₄, Ca, Mg, Zn, Fe).
 - Por ejemplo oleato de sodio, palmitato de sodio.
 - Ésteres de ácidos grasos y sus sales.
 - Por ejemplo dilauril-7-citrato de sodio, tartrato de estearoil-disodio.
 - 25 ◦ Éteres de ácido carboxílico.
 - Por ejemplo ácido poliglicol éter carboxílico de alcohol graso (y sales).
 - Alquilsulfatos/alquiletersulfatos (y sus sales).
 - Por ejemplo alquil sulfatos de sodio (en especial lauril sulfato de sodio).
 - Alquilsulfonatos.
 - 30 ■ Por ejemplo lauril sulfonato de sodio.
 - Sulfosuccinatos.
 - Por ejemplo dialquil sulfosuccinato de sodio.
 - Ésteres de ácido fosfórico (alquil fosfatos y alquil éter fosfatos) y sus sales.
 - Ésteres de ácido mono- y dialquifosfórico.
 - 35 ◦ Acil aminoácidos y sus sales.
 - Acilglutamato, acilpéptidos, acilsarcósidos.
 - Agentes tensioactivos catiónicos.
 - Sales alquilamónicas.
 - Alquil imidazolininas.
 - 40 ◦ Sales tetraalquil(aril-)amónicas.
 - Sales amónicas heterocíclicas.
 - Por ejemplo etosulfato de alquil etil morfolina.
 - Aminas etoxiladas.
 - Por ejemplo polietilenglicol-6-laurilamina.
 - 45 • Agentes tensioactivos anfóteros.

- Acil etil diaminas y derivados.
- N-alkil aminoácidos y/o ácidos imino-dicarboxílicos.
- Betaínas.
 - Por ejemplo alquil amidopropil betaína.
- 5 ◦ Lecitinas.
- Agentes tensioactivos no iónicos.
 - Alcoholes grasos.
 - Por ejemplo alcohol decílico, alcohol dodecílico (de forma especialmente preferente como coagentes tensioactivos).
 - 10 ◦ Alcoholes grasos etoxilados.
 - $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{-O-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_y\text{-H}$ con $x = 8-18$ e $y = \text{aprox. } 2 - \text{aprox. } 300$.
 - Copolímeros de bloques de óxido de etileno/óxido de propileno.
 - Etoxilato de alquil fenol.
 - Alquil poliglucósidos.
 - 15 ◦ Aceites y grasas etoxilados.
 - Alcanolamidas.
 - Alcanolamidas etoxiladas.
 - Ésteres de ácido graso de polietilenglicol.
 - Glicol y ésteres glicólicos.
 - 20 ■ Ésteres de ácido graso de etilenglicol.
 - Ésteres de ácido graso de propilenglicol.
 - Ésteres de ácido graso de glicerina (mono- y diésteres).
 - Ésteres de sorbitano (mono- y triésteres).
 - Ésteres de azúcar.
 - 25 ◦ Agentes tensioactivos de éster/éter.
 - Ésteres de glicol y glicerina etoxilados.
 - Ésteres de sorbitano etoxilados.
 - Ésteres de sorbitano etoxilados de los ácidos grasos ácido láurico, mirístico, palmítico, esteárico y oleico (por ejemplo tipos de Tween).
 - 30 ■ Monoésteres de poliglicerina.
 - Óxidos amínicos.
 - Polisiloxanos alcoxilados (agentes tensioactivos silicónicos).
 - Agentes tensioactivos de flúor.

35 **[0055]** Los dos últimos grupos mencionados tienen principalmente potencial de aplicación técnica en combinación con las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante según la invención.

40 **[0056]** Por consiguiente, a continuación se mencionan solo algunos agentes tensioactivos seleccionados, cuya utilización es preferente en las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante según la invención (no obstante, esto no excluye en modo alguno otros agentes tensioactivos, o derivados u homólogos de los agentes tensioactivos mencionados): lauril sulfato de sodio, monooleato de glicerina, polisorbato 20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, 85, 120, diisoestearato de sorbitano, dioleato de sorbitano, monoisoestearato de sorbitano,

monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, trioleato de sorbitano, trilaurato de sorbitano, tricaprilato/caprato de sorbitano, miristato de isopropilo, lecitina, lisolectina, ácido oleico, oleína, monocetil éter de polietilenglicol, monoestearil éter de polietilenglicol, monolauril éter de polietilenglicol, monooleil éter de polietilenglicol, aceite de ricino polietoxilado, polioxil-40-estearato, polioxil-50-estearato, palmitato de ascorbilo, fosfato de cetilo ((Amphisol®) y sus sales), éter PEG-cetil-estearílico (Cetearth-6 (-11, -25) alcohol cetílico/estearílico (tipos de Cremophor A®).

[0057] Para la aplicación médico-técnica y farmacéutica de la presente invención son totalmente preferidos los agentes tensioactivos que ya se utilizan en preparaciones farmacéuticas. En este contexto se destacan especialmente los productos comercializados bajo los nombres Tween 20, Tween 80, Pluronic F68 y Cremophor, y la lecitina. También son totalmente preferentes los ácidos grasos y sus sales y los alcoholes grasos de cadena media.

[0058] Además de utilizar agentes tensioactivos, la formación y la estabilidad de mezclas físicas entre sólidos y líquidos y entre líquidos entre sí también se puede favorecer mediante sólidos muy finamente distribuidos (véase el trabajo "Makround Mikroemulsionen" de H.-D. Dörfler: Grenzflächen und kolloid-disperse Systeme. Springer, Berlín, 2002, Cap. 13). Por ello, también son particularmente preferentes todas las formas de realización de las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante, en las que la pasta, además de sólidos organominerales suspendidos/dispersados que intervienen en la reacción de fraguado de tipo cemento, líquido orgánico y en caso dado otros coadyuvantes y principios activos, también contienen óxidos de hierro, minerales arcillosos, dióxidos de silicio, sulfato de bario o estearato de glicerina, como sólidos altamente dispersos que favorecen la formación y la estabilidad de mezclas físicas (emulsiones). La enumeración anteriormente mostrada no pretende ser completa y por ello ha de incluir también otras sustancias que tienen el mismo efecto.

[0059] Entre los coadyuvantes que también son convenientes y/o necesarios para una configuración óptima de productos según la invención, los polímeros tienen una importancia especial. Los polímeros permiten influir en particular en la viscosidad de la pasta y en su estabilidad de almacenamiento. También influyen en la cohesión de la pasta, lo que puede tener una gran importancia, sobre todo en la forma de realización como sistema de un solo componente. En aplicaciones médicas pueden aumentar la actividad biológica o influir en la capacidad de reabsorción. Como polímeros entran en consideración principalmente los biopolímeros colágeno y sus derivados (también gelatinas, entre otros), almidón y sus derivados (en particular hidroxietil almidón y carboximetil almidón), derivados de celulosa, derivados de quitina/quitosán y los polímeros sintéticos alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, otros derivados de poliácrido (por ejemplo derivados de ácido poliacrílico conocidos bajo la marca de fábrica Eudragit de la firma Degussa), derivados de PEG y PPG de alto peso molecular (en particular también Pluronic y Tetronics de alto peso molecular y poliéteres homólogos). Esta enumeración no pretende ser completa y por ello ha de incluir también otras sustancias que tienen un efecto similar. En general son preferidas las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante en las que la pasta, además de sólidos organominerales suspendidos/dispersados, líquido orgánico y uno o más agentes tensioactivos y/o sólidos altamente dispersos, también contiene polímeros disueltos o suspendidos con un peso molecular > 2.500.

[0060] En este contexto se han de destacar especialmente los polímeros, sólidos altamente dispersos y agentes tensioactivos que, si bien se cargan en la pasta, han de ejercer su función durante y después del proceso de mezcla con una solución acuosa sobre todo mediante la influencia en las propiedades de la solución acuosa. Esto se refiere en particular a la formación de la emulsión de líquido orgánico y solución acuosa a través de la influencia en la viscosidad y la tensión superficial.

[0061] Las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante según la invención están realmente destinadas a la utilización como soporte de principios activos en el campo de los huesos y dientes, en particular para principios activos que tienen un efecto local. La posibilidad de cargar estos principios activos en la pasta de base orgánica o en la solución acuosa hace que estos materiales sean el material de soporte adecuado para prácticamente todos los tipos de principios activos relevantes. Además, la porosidad del sólido fraguado se puede ajustar dentro de amplios márgenes para así poder también adaptar la cinética de liberación a los requisitos correspondientes. La utilización de coadyuvantes adecuados, en particular como los sólidos altamente dispersos, agentes tensioactivos y polímeros antes mencionados, permite además un ajuste más preciso de la liberación del principio activo. Como principios activos adecuados entran en consideración todas las sustancias relevantes para el tratamiento local de enfermedades óseas, en particular las que tienen efecto antimicrobiano (como por ejemplo antibióticos, antisépticos, péptidos antimicrobianos), efecto antitumoral (como por ejemplo citostáticos, anticuerpos, hormonas), efecto antirresortivo (como por ejemplo bifosfonatos, corticoides, flúor, inhibidores de bombas de protones), efecto antiinflamatorio, efecto estimulador del crecimiento óseo (factores de crecimiento, vitaminas, hormonas, morfógenos), etc. También en este caso la enumeración arriba mostrada no pretende ser completa y por ello ha de incluir también otras sustancias que puedan tener un efecto local en el hueso y los tejidos adyacentes y que puedan favorecer la función del material de implante de un modo deseado. Por consiguiente, en conjunto son preferentes todas las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante en las que la pasta, además de sólidos organominerales dispersados y líquido orgánico, también contiene uno o más principios farmacológicamente activos disueltos o suspendidos.

5 **[0062]** Preferentemente, además de la pasta/suspensión o dispersión, los materiales de implante también contienen como componente adicional una solución acuosa o agua pura. En esta forma de realización, el material de implante se diseña de tal modo que la pasta de líquido orgánico y sólidos dispersados, preparada de acuerdo con una de las especificaciones antes indicadas, se mezcla con una solución acuosa definida o en caso dado con agua pura (una forma especial de la solución definida) y esta mezcla se endurece a continuación para obtener un sólido.

10 **[0063]** En comparación con la segunda forma de realización mencionada más adelante, esta forma de realización tiene como ventaja que la solución acuosa se puede ajustar de tal modo que es posible influir selectivamente tanto en el endurecimiento como en otras propiedades del producto final. Para ello se pueden añadir a la solución acuosa sustancias que también pueden intervenir por sí mismas en la reacción de fraguado o influir en la cinética de ésta. También se pueden añadir a la solución acuosa principalmente sustancias que influyen de un modo deseado en el proceso de mezcla de la solución acuosa con la pasta. En principio, estas sustancias incluyen todos los ingredientes no reactivos de cementos minerales, en particular materiales de relleno y principios activos, que también pueden estar formulados en la solución acuosa. Pueden estar presentes tanto disueltos como dispersados o en suspensión. En consecuencia, la solución acuosa también puede adquirir el carácter de una pasta que contiene una proporción considerable de sólidos. Dado que la mezcla homogénea de pasta anhidra con la solución acuosa en sistemas de 2 componentes se logra más fácilmente cuanto más parecida es la viscosidad y consistencia de los dos componentes, la formulación de la solución acuosa con sólidos suspendidos, sólidos altamente dispersos y/o polímeros disueltos o hinchados es una forma de configuración preferente de la invención. Algunos materiales de relleno adecuados son, por ejemplo, CaCO₃, fosfatos o carbonatos de calcio en partículas finas, ácidos silícicos altamente dispersos, o sus sales y polímeros disueltos de forma coloidal.

20 **[0064]** En especial se han de mencionar aditivos para la solución acuosa a través de los cuales se puede influir en la viscosidad de ésta, es decir, en particular aditivos de polímeros, en particular sólidos altamente dispersados y agentes tensioactivos, de los cuales algunos (en particular los ésteres de sorbitano altamente etoxilados y Pluronic [copolímeros de bloques PEG-PPG]) en determinadas concentraciones con soluciones acuosas forman geles viscosos que son importantes para los materiales de implante según la invención.

25 **[0065]** De acuerdo con una forma de realización de la invención, los ingredientes no reactivos de los materiales de cemento minerales están contenidos parcial o totalmente en la solución acuosa.

30 **[0066]** Como aditivo para la solución acuosa también se han de mencionar en especial sustancias que, si bien no intervienen por sí mismas en la reacción de fraguado de los sólidos minerales, sí pueden influir por ejemplo en la estructura cristalina de éstos y por consiguiente pueden modificar de forma decisiva las propiedades de los productos finales formados. Se puede tratar de sustancias poliméricas como ácido hialurónico, sulfato de condroitina o poliacrilatos, materiales orgánicos de bajo peso molecular como ácido cítrico, ácido tartárico, aminoácidos, azúcares y sus derivados y sus sales correspondientes, o sustancias inorgánicas, estando estas últimas por regla general integradas al menos en parte en la estructura cristalina.

35 **[0067]** Algunos principios activos relevantes también se pueden presentar disueltos o suspendidos en la solución acuosa, siempre que sean suficientemente estables en esta forma. La estabilidad química y la cinética de liberación determinan en gran medida si un principio activo se carga preferentemente en la fase oleaginosa o en la fase acuosa.

40 **[0068]** En principio, los materiales de implante consistentes en dos o más componentes se pueden combinar y mezclar entre sí de diversos modos para provocar una reacción de fraguado y lograr la formación de un sólido. No obstante, de forma especialmente preferida, el componente correspondiente se carga en forma de una pasta o un líquido (viscoso) en un recipiente y los componentes del material de implante se mezclan entre sí con un dispositivo de mezcla antes de su utilización o durante la misma, de tal modo que a través de dicho dispositivo de mezcla se puedan mezclar de forma macroscópicamente homogénea. Para ello, en el caso más sencillo, 2 pastas, de las cuales una constituye la fase oleaginosa y la segunda constituye la fase acuosa, se introducen respectivamente en cartuchos independientes. Inmediatamente antes de la utilización, los cartuchos se conectan entre sí y con una mezcladora estática a través de una abertura de su extremo y por medio de una pieza en T. Los dos cartuchos se descargan mediante un dispositivo que asegura una descarga uniforme de los dos cartuchos. Las dos pastas se introducen a presión en la mezcladora estática y al circular se mezclan entre sí de forma macroscópicamente homogénea. En principio ya se conocen dispositivos de este tipo, que se utilizan por ejemplo para la mezcla de fibrinógeno y trombina durante la utilización de adhesivo de fibrina autólogo. En el marco de esta invención se describen por primera vez para la mezcla de los materiales de implante según la invención.

50 **[0069]** A continuación se indican ejemplos de composiciones de sistemas de 2 componentes utilizables como material de relleno para huesos o cemento para huesos (indicaciones en porcentajes en peso con respecto al contenido total del componente correspondiente):

ES 2 400 457 T3

Pasta anhidra (Pasta 1)

Polvo mineral reactivo (mezcla)	Líquido portador (aceite)	Agentes tensioactivos	Materiales de relleno minerales u orgánicos	Principios activos
*) 25-75	10-49	0,1-15	0-50	0-25
**) 79-89	10-29	0,1-15	0-19	0-19
<p>*) Utilización preferente como soporte de principios activos y material de relleno sometido a cargas pequeñas.</p> <p>**) Utilización preferente como material de relleno para huesos, soporte de principios activos o cemento para huesos sometido a grandes cargas.</p>				

Solución acuosa (Pasta 2)

Agua	Polímero soluble	Agentes tensioactivos	Materiales de relleno minerales /acelerador de fraguado	Principios activos
25-100	0-30	0-15	0-70	0-25

- 5 **[0070]** Los dos componentes se pueden mezclar entre sí en una amplia gama de proporciones. Son preferentes las proporciones de mezcla entre 10:1 y 1:1 (Pasta 1: Pasta 2). Los aceleradores de fraguado son sustancias disueltas o suspendidas en la solución acuosa (por ejemplo sales de fosfato o ácidos orgánicos, o sus sales), que influyen en la cinética de fraguado del cemento mineral.
- 10 **[0071]** En una forma de realización especialmente preferida de un sistema de aplicación de componentes múltiples con un dispositivo de mezcla, las dos pastas se introducen y encierran en cada caso en una cámara de una jeringa de cámara doble comercial. En caso de una aplicación médica invasiva, se esterilizan en dicha forma. Durante la utilización, la jeringa de cámara doble se conecta a una mezcladora estática y se descarga manualmente, mediante un aparato manual multiplicado (pistola) o a través de un dispositivo accionado por separado, y el contenido de las cámaras se mezcla. Con esta mezcla de los dos componentes se inicia la reacción de fraguado. Las jeringas de
- 15 cámara doble y las mezcladoras estáticas correspondientes también son conocidas en principio (por ejemplo como productos de la firma Mixpac), pero se describen aquí por vez primera para la aplicación de los materiales de implante según la invención.
- 20 **[0072]** En otra forma de realización también especialmente preferente de la invención como sistema de aplicación de un solo componente, el material de implante consiste en un solo componente que contiene todas las sustancias necesarias para provocar una reacción de fraguado excepto el agua (que en caso dado contiene otros coadyuvantes y principios activos) y en el que, al introducirlo en un medio acuoso y/o en contacto con superficies que contienen agua, se provoca espontáneamente una reacción de fraguado. En esta forma de realización, el material de implante contiene típicamente polvos (organo)minerales, uno o más agentes tensioactivos y en caso dado otros coadyuvantes y principios activos, combinados en una pasta. Esta pasta se puede mezclar con agua de modo análogo a las
- 25 descripciones anteriores. Lo especial de esta forma de realización consiste en el hecho de que la pasta, consistente en un solo componente, se puede introducir en un entorno acuoso sin añadir ni mezclar otros componentes, con lo que fragua y forma un sólido absorbiendo agua del entorno o intercambiando líquido orgánico (aceite) por agua.
- 30 **[0073]** Ventajosamente, en esta forma de realización, el material de implante según la invención puede estar configurado como un cartucho simple, por ejemplo como una jeringa, y en consecuencia actuar como una forma de realización y sencilla y fácil de utilizar. Esta forma de realización es especialmente adecuada para aplicaciones de los materiales de implante en una capa relativamente fina que está en contacto por todos los lados con superficies o líquidos acuosos o en los que el material tiene más tiempo para endurecerse por completo. Esta formulación es especialmente ventajosa para utilizarla como adhesivo organomineral para superficies de material húmedas y en particular para la adhesión de estructuras óseas.
- 35 **[0074]** Los materiales de implante se pueden utilizar de forma provechosa para muchas aplicaciones técnicas, médico-técnicas y/o farmacéuticas. Los aspectos descritos de la invención hacen que los materiales de implante sean especialmente adecuados para la fabricación de productos médicos y medicamentos, en particular para la producción de cementos para huesos, materiales sustitutivos de hueso, adhesivos para hueso, materiales de empaste de dientes y/o soportes de principios activos susceptibles de implante. Algunas formas de realización

preferentes de la invención consisten en sistemas de uno o dos componentes que consisten completamente en materiales biocompatibles, que se ofrecen en forma esterilizada y que se endurecen en el cuerpo.

[0075] Gracias a estas ventajas, las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante según la invención se utilizan de forma especialmente preferente para producir materiales sustitutivos de hueso, cementos para huesos, adhesivos para hueso y soportes de principios activos susceptible de implante. Los cementos para hueso se sintetizan correspondientemente al material de implante y se adaptan a las aplicaciones específicas. Los materiales sustitutivos de hueso son preparados del material de implante según la invención, por ejemplo para el rellenado de defectos en huesos. En este caso puede resultar ventajoso conformar la pasta, suspensión o dispersión para producir un material de implante según la invención en forma de una pieza sólida endurecida antes de la implantación en el cuerpo, para a continuación colocarla/implantarla en el defecto del hueso.

[0076] Los adhesivos para hueso son preparados de las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante según la invención, por ejemplo para la unión y fijación de fragmentos de hueso producidos por fracturas óseas o para fijar por ejemplo materiales de implante metálicos, cerámicos o poliméricos sobre el hueso o dentro del mismo. Para esta función, además de los materiales de implante según la invención, los adhesivos para hueso también contienen sustancias que favorecen la adhesión, conocidas por ejemplo como promotores de adhesión en el sector odontológico, y/o sustancias como poliacrilatos, y/o polímeros y/o copolímeros producidos a partir de monómeros aniónicos. Estas sustancias se utilizan en el sector odontológico para mejorar la adhesión de materiales de relleno con la sustancia dental (que es muy similar a la sustancia ósea), entre otras aplicaciones. Es posible combinarlas de forma especialmente ventajosa y variada con las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante según la invención, ya que se pueden combinar tanto con la pasta como con la solución acuosa dentro de una amplia gama de concentraciones. Esto diferencia las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante según la invención de los preparados convencionales, ya que en particular los promotores de adhesión cargados o con fuerte polaridad, especialmente eficaces en este aspecto, no se pueden combinar sin más con cementos minerales convencionales. La adición de los promotores de adhesión produce una adhesión más fuerte del material de implante en el tejido óseo.

[0077] Los soportes de principios activos son preparados de pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante que contienen principios activos farmacológicos en concentraciones que pueden ejercer una función terapéutica en el organismo humano o animal. Después del implante, el material de implante libera estos principios activos. Por ello es preferente la combinación con principios activos que despliegan un efecto local directo, es decir, que actúan directamente sobre el tejido del entorno del material de implante. Es preferente la combinación con principios activos que estimulan el metabolismo óseo y actúan contra inflamaciones locales. Son especialmente preferentes los soportes de principios activos basados en las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante que contienen principios activos antimicrobianos, que contienen proteínas anabólicas óseas y/o péptidos como Bone Morphogenic Proteins (BMP) (proteínas morfogénicas óseas) o péptidos derivados de parathormona, o que contienen inhibidores de la reabsorción ósea como bisfosfonatos o inhibidores de bombas de protones.

[0078] Una aplicación especialmente preferente de las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante según la invención consiste en el rellenado de defectos óseos y en el complemento de huesos osteoporóticos. En la gran mayoría de los casos, esta aplicación tiene lugar mediante una técnica quirúrgica mínimamente invasiva.

[0079] Un ejemplo típico de ello son los diferentes procedimientos de la vertebroplastia que se han ido haciendo cada vez más populares estos últimos años y cuya eficacia clínica está cada vez mejor documentada. Por lo tanto, se ha de partir de la base de que estas técnicas de tratamiento se siguen perfeccionando y que se producirá un fuerte aumento de los casos tratados. El perfeccionamiento de los métodos de la vertebroplastia (incluyendo la, así llamada, cifoplastia) dependen en gran medida de la disponibilidad de mejores materiales de complemento. Los cementos para huesos existentes hasta la fecha solo son adecuados de forma limitada. Aunque algunos productos se ofrecen especialmente para la vertebroplastia, éstos siguen siendo únicamente cementos para hueso convencionales con una viscosidad y una cinética de endurecimiento ligeramente modificadas y con un contenido elevado de material de contraste radiológico. En principio, las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante según la invención son superiores en estas aplicaciones, ya que sobre todo son claramente más fáciles de manipular. Para su aplicación clínica con éxito se han de combinar con sistemas de aplicación adecuados para la colocación del material de implante en el hueso. Para ello, en el caso más sencillo se pueden utilizar sistemas de jeringa simples, como los que todavía se emplean actualmente para la vertebroplastia. No obstante, es más conveniente la mezcla del material de implante en la jeringa de cámara doble y una mezcladora estática y la combinación con una cánula para inyección o un tubo adecuado que llega hasta el lugar del implante. Un aspecto particularmente ventajoso en este contexto consiste en que el material de implante no se mezcla hasta la extrusión, es decir, que con un cartucho de cemento se pueden realizar varias inyecciones, y en que no se requiere un trabajo previo ajustado en el tiempo, ya que el sistema polimérico ya sale de la jeringa listo para el uso. Como sistema de un solo componente, la pasta, suspensión o dispersión para producir materiales de implante se puede aplicar al hueso incluso sin ningún tipo de mezcla previa. En vista del estado actual de la técnica descrito en la introducción, esto constituye una considerable ventaja técnica de aplicación y permite prescindir de la eventual formación del personal quirúrgico para la preparación del material de implante.

[0080] Una utilización especialmente preferente consiste en el procedimiento conocido como cifoplastia, en el que en primer lugar el hueso osteoporótico del cuerpo de la vértebra se expande con un balón y se comprime en el entorno y a continuación se introduce un cemento para hueso en la cavidad formada. La combinación del instrumental de aplicación con las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante según la invención resulta especialmente ventajosa precisamente para dicha utilización, ya que en este caso se puede combinar un sistema de aplicación ventajoso con un material de relleno ventajoso. Por ello son preferentes todas las combinaciones de las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante según la invención con sistemas de aplicación, que sean adecuadas para aplicar el material de implante según la invención en defectos de huesos, fisuras de fracturas, huesos osteoporóticos, tumores óseos o sobre estructuras óseas con otros tipos de rarificación, de un modo mínimamente invasivo. También son preferentes todos los aditivos que se pueden agregar a un sistema de mezcla del tipo de las jeringas de cámara doble arriba mencionadas o que se unen a dicho sistema para, con su ayuda, aplicar en el lugar de destino las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante según la invención.

[0081] Las pastas, suspensiones o dispersiones para producir materiales de implante según la invención se pueden manipular en el preoperatorio de forma especialmente ventajosa, es decir preparar para su introducción en el cuerpo. Esto las diferencia fundamentalmente de los cementos para hueso convencionales formados por la mezcla de polvo y líquido. Al mismo tiempo, las propiedades del material posibilitan una aplicación sencilla y fiable, mínimamente invasiva, a través de una cánula. La posibilidad de combinar libremente el primer y el segundo componente del material de implante dentro de una gama muy amplia de proporciones de mezcla (por ejemplo 1:1, 1:2, 1:4, 1:10) posibilita también la combinación del material de implante con los factores biológicos más diversos, que solo pueden o deben añadirse en el lugar del implante. Esto es especialmente aplicable a componentes de suero como plasma rico en plaquetas, suspensiones celulares obtenidas en el preoperatorio y suspensiones obtenidas mediante cultivo previo.

Ejemplos de realización

[0082] La invención se explica más detalladamente por medio de los siguientes ejemplos de realización:

Ejemplo de realización 1: Cemento de fosfato de calcio CPC como sistema de dos componentes

Primer componente

[0083] El CPC utilizado consiste en 60 partes en peso de α -TCP, 26 partes en peso de CaHPO_4 , 10 partes en peso de CaCO_3 y 4 partes en peso de hidroxiapatita precipitada. Los polvos previamente triturados se mezclan en un molino de bolas y se someten a molienda intensa.

[0084] Cien gramos del componente de CPC en polvo se mezclan con 20 ml de Miglyol 812 en un molino de bolas planetario (Fritsh Pulverisette 6) en un recipiente de 500 ml con 50 bolas (10 mm de diámetro, de dióxido de circonio en cada caso), durante 3 x 15 minutos (con 30 minutos de pausa en cada caso) a una velocidad de 500 rpm. El resultado consiste en una pasta viscosa homogénea con la consistencia de la mantequilla de cacahuete.

Segundo componente

[0085] Como líquido portador acuoso se utiliza un 6% de hidroxietil almidón, un 5% de Tween 80 y un 4% de Na_2HPO_4 en agua.

[0086] Con los dos componentes se realizan los siguientes ensayos:

a) Para producir el material de implante se cargan 10 g de la pasta con 2 ml de la solución acuosa en un recipiente mezclador y se mezclan con una espátula. La pasta y el líquido acuoso se pueden mezclar de forma homogénea en poco tiempo, aumentando lentamente la viscosidad de la mezcla. Aproximadamente 3 minutos después del comienzo de la mezcla, la pasta fragua y alcanza una solidez inicial. Después de 6 horas, el preparado obtenido alcanza una resistencia a la presión de aproximadamente 12 MPa y después de 3 días la resistencia a la presión es de aproximadamente 15 MPa.

b) El ensayo según el punto a) se repite después de almacenar la pasta durante 6 meses bajo condiciones normales. Para ello, la pasta se guarda en un tarro de vidrio sencillo con tapa de rosca sin ninguna medida adicional. El comportamiento de mezcla no muestra ninguna diferencia reconocible con respecto al ensayo realizado en el punto a). La resistencia a la presión es de aproximadamente 12 MPa después de 6 horas y de aproximadamente 15 MPa después de 3 días.

c) El ensayo según el punto a) se repite con 10 g de la pasta y 2,5 ml de la solución acuosa. Debido a la mayor cantidad de solución acuosa se requiere algo más de tiempo hasta que la pasta y la solución están distribuidas de forma homogénea. Por lo demás no se observa ninguna diferencia reconocible entre las dos versiones. La solidez inicial también se alcanza después de 3 minutos. La resistencia a la presión es de 10 MPa después de 6 horas y de 14 MPa después de 3 días.

d) El ensayo según c) se repite con una jeringa de cámara doble convencional de la firma Mixpac (volumen: 10 ml; proporción entre los cartuchos 4:1). Después de una ligera falta de homogeneidad al comienzo de la descarga, el cordón descargado posteriormente es homogéneo y se endurece después de aproximadamente 3 minutos, como la muestra mezclada manualmente.

5 **[0087]** En el ejemplo 1, teniendo en cuenta una utilización del cemento en una jeringa de dos cámaras (Mixpac), se ha elegido un tiempo de fraguado muy corto, ya que en este caso el cemento se puede aplicar directamente en el lugar de implante. Para una mezcla abierta en el recipiente de mezcla, el tiempo de fraguado inicial se puede ajustar a un valor de aproximadamente 5 a 7 minutos reduciendo la concentración de la solución de Na₂HPO₄ al 1,0%. En este contexto también resulta sorprendente y notable la constatación de que el cemento de fosfato de calcio según el ejemplo 1, fragua más rápidamente que el cemento de fosfato de calcio convencional correspondiente. Por consiguiente, los resultados demuestran que con la nueva formulación se obtienen cementos que reaccionan formando un sólido. Los valores de resistencia obtenidos de los sólidos son aproximadamente de un 30 a un 40% menores que los de los compuestos convencionales correspondientes formados por polvo y líquido de mezcla. No obstante, con una mayor optimización se pueden esperar valores de resistencia claramente mayores (el cemento de base convencional también es el resultado de extensos trabajos de optimización) y además los valores medidos son iguales o superiores al nivel correspondiente al hueso esponjoso y, por consiguiente, las formulaciones ya ensayadas también son adecuadas para la utilización clínica en numerosas indicaciones, en particular en aquellas en las que las propiedades mecánicas del material sustitutivo de hueso no son decisivas, cosa que ocurre en la mayoría de los casos.

20 Ejemplo de realización 2: Cemento de fosfato de calcio como sistema de un solo componente

25 **[0088]** Veinte gramos de polvo de cemento CPC según el ejemplo 1 se mezclan previamente de forma manual con 4 ml de Miglyol 812, 300 mg de Na₂HPO₄, 500 mg de Tween 80 y 200 mg de Amphisol A y a continuación se mezclan en un recipiente de 100 ml con 10 bolas de 10 mm de diámetro (ejecución en dióxido de circonio) durante 3x15 minutos a 500 rpm, con una pausa de 30 minutos en cada caso. El resultado consiste en una pasta viscosa homogénea. La pasta se carga en una jeringa de 10 ml y a continuación se inyecta en un vaso de precipitados con líquido corporal simulado (SBF) (sin cánula). El cordón extrudido también permanece completamente intacto en caso de una ligera agitación y se endurece en menos de 60 segundos hasta tal punto que se puede retirar del líquido sin que se descomponga. El líquido permanece completamente claro, con lo que se puede reconocer que no se produce ninguna lixiviación de partículas de cemento. La solidez definitiva se alcanza aproximadamente 24 horas después, como en el caso del polvo + líquido mezclado de forma convencional.

30 Ejemplo de realización 3: Cementos de un solo componente

35 **[0089]** Se formularon cementos de un solo componente conforme a la siguiente fórmula de acuerdo con el ejemplo de realización 2, que se analizaron introduciendo cada una de las pastas obtenidas en un molde de 6x6x12 mm y disponiéndolas en un líquido corporal simulado para su endurecimiento. La resistencia a la presión se determinó en una máquina de ensayo universal después de 100 horas de incubación. El tiempo de fraguado se determinó según ASTM 266C. La consistencia de las pastas se ajustó a un valor comparable al de la mantequilla de cacahuete (a temperatura ambiente).

Cementos de una sola pasta							
Tipo	Polvo de cemento	Aceite	Tween	Amphisol	Acelerador/reactivo	Resistencia a la presión	Tiempo de fraguado
CPC	80%	15%	3%	1%	1% Na ₂ HPO ₄	14 MPa	5 minutos
MgPC *)	74%	13%	0,8%	2%	10% (NH ₄) 2HPO ₄	13 MPa	6 minutos

CPC: Cemento de fosfato de calcio según el ejemplo 1.

MgPC: Cemento de fosfato de magnesio; la producción del polvo de cemento de MgPC se llevó a cabo mediante sinterización durante 3 horas a 1.100 °C de MgHPO₄ y Mg(OH)₂ en una proporción cuantitativa (2:1) que da como resultado una composición molar de Mg₃(PO₄)₂. Después de la sinterización, el polvo de cemento se molió durante 4 horas en un molino de bolas hasta un tamaño medio de partícula < 25 µm. Amphisol: agente tensioactivo.

*) El cemento de fosfato de magnesio fragua por reacción con sales amónicas, en este ejemplo con hidrógeno fosfato de diamonio ((NH₄)₂HPO₄); por consiguiente, el 10% de (NH₄)₂HPO₄ se ha de añadir al polvo de cemento, con lo que resulta una cantidad total de polvo de un 84%.

Como aceite se utilizó Miglyol 812.

[0090] La relación de las formulaciones de cemento muestra que el principio de la utilización de líquidos anhidros y no miscibles con agua en el sentido químico como líquidos portadores para cementos hidráulicos minerales para huesos es muy versátil, de aplicación universal y productivo.

5 Ejemplo de realización 4: Otros cementos de dos componentes

[0091] Se formularon y analizaron cementos de dos componentes conforme a la siguiente fórmula de acuerdo con el ejemplo de realización 1b.

Cementos de dos pastas (cementos de 2 componentes)							
Tipo	Polvo de cemento	Aceite	Tween	Amphisol	Acelerador/pasta 2	Resistencia a la presión	Tiempo de fraguado
CPC	80%	17%	2%	1%	100% agua	14 MPa	8 minutos
MgPC *)	75%	13%	0,8%	0,8%	10% (NH ₄) 2HPO ₄ en Pasta 1; Pasta 2: 28% (NH ₄) 2HPO ₄ , 3% CMS, 1% Span, 68% agua	23 MPa	5 minutos
Cemento de brushita	81%	17%	1%	1%	Pasta 2: 4% Na ₂ HPO ₄ , 3% CMS, 1% Span, 92% agua	4,5 MPa	6 minutos
Cemento HA	81%	17%	1%	1%	Pasta 2: 4% Na ₂ HPO ₄ , 3% CMS, 1% Span, 92% agua	6,4 MPa	12 minutos
CMS: Carboximetil almidón. Span: agente tensioactivo. *) La cantidad total de polvo de cemento en este ejemplo es del 85%, ya que la pasta anhidra contiene un 10% de (NH ₄) ₂ HPO ₄ como sólido y además una parte de esta sal amónica está presente disuelta en la solución acuosa de mezcla.							

10 **[0092]** Cemento de brushita: Cemento en polvo según Pittet C, Lemaitre J. Mechanical characterization of brushite cements: A Mohr circles' approach, J Biomed Mater Res 2000; 53 (6) 769-780

[0093] Cemento HA: Cemento en polvo según Brown WE, Chow LC. A new calcium phosphate water setting cement. En: Brown PW, editor. Cements research progress. Westerville, OH: American Ceramic Society; 1986. p. 352-79.

15 **[0094]** Todas las pastas que contenían sólidos (en cada caso la pasta 1) estaban ajustadas a la consistencia de la mantequilla de cacahuete a temperatura ambiente mediante el ajuste correspondiente de las proporciones cuantitativas de polvo y aceite.

20 **[0095]** Los resultados mostrados son valores de medición de análisis de viabilidad. Se ha de partir de la base de que en todos los tipos de cemento analizados se pueden lograr aumentos considerables de los valores de resistencia mediante trabajos de optimización adicionales. Los cementos de MgCaP ensayados muestran ya desde los primeros análisis unas propiedades mecánicas muy buenas. Del mismo modo, en los presentes análisis los tiempos de fraguado ya se encuentran en el rango de las variantes de polvo-líquido correspondientes conocidas.

Abreviaturas

[0096]

	ACP	Fosfato de calcio amorfo
	CdHA	Hidroxiapatita deficiente en calcio
5	CP	Fosfato de calcio
	CPC	Cemento de fosfato de calcio
	DCPA	Fosfato dicálcico anhidrita
	DCPD	Fosfato dicálcico dihidrato
	HA	Hidroxiapatita
10	Miglyol 812	Triglicérido saturado con ácidos grasos con longitudes de cadena de 8-12
	MCPA	Fosfato monocálcico anhidrita
	MCPM	Fosfato monocálcico monohidrato
	OCP	Fosfato octacálcico
	SDS	Dodecil sulfato de sodio
15	TCP	Fosfato tricálcico
	TTCP	Fosfato tetracálcico

REIVINDICACIONES

1. Pasta, suspensión o dispersión para producir un material de implante a base de en un cemento hidráulico que incluye al menos un componente de cemento mineral u organomineral reactivo que, al ser introducido o mezclado con agua o un componente que contiene una solución acuosa, reacciona en una reacción tipo de fraguado de cemento y forma un cuerpo sólido, caracterizada porque al menos un sólido que contiene compuestos de calcio y/o magnesio y que es reactivo con agua está formulado con un líquido portador orgánico que no es soluble en agua o solo es soluble en agua en < 25% respecto del volumen y en el que el agua no es soluble o solo es soluble en < 25% respecto del volumen, y que al ser mezclado con agua forma una emulsión en forma de pasta, suspensión o dispersión que presenta una consistencia de líquida a pastosa a 25 °C y 101,3 kPa, conteniendo la pasta, suspensión o dispersión uno o más agentes tensioactivos y siendo dicha pasta, suspensión o dispersión anhidra.
2. Pasta, suspensión o dispersión según la reivindicación 1, caracterizada porque el contenido de sólidos en la pasta, suspensión o dispersión es > 2:1 (masa de polvo: masa del líquido portador).
3. Pasta, suspensión o dispersión según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque los sólidos dispersados están contenidos en > 70% en peso en la pasta, suspensión o dispersión consistente en líquido y sólidos.
4. Pasta, suspensión o dispersión según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la pasta, suspensión o dispersión contiene polímeros disueltos o en suspensión con un peso molecular > 2.500.
5. Sistema de aplicación de componentes múltiples con un dispositivo de mezcla, que contiene una pasta, suspensión o dispersión según una de las reivindicaciones 1 a 4.
6. Sistema de aplicación de componentes múltiples según la reivindicación 5, que contiene como componente adicional una solución acuosa, estando dispuestas la pasta, suspensión o dispersión y la solución acuosa en cartuchos separados.
7. Utilización de una pasta, suspensión o dispersión según una de las reivindicaciones 1 a 4 para producir cementos para hueso, materiales sustitutos de hueso, adhesivos para hueso, materiales de empaste de dientes y/o soportes de principios activos susceptibles de implantarse.
8. Procedimiento para producir cementos para hueso, materiales sustitutos de hueso, adhesivos para hueso, materiales de empaste de dientes y/o soportes de principios activos implantables, caracterizado porque incluye las siguientes etapas:
- preparación de una pasta, suspensión o dispersión según una de las reivindicaciones 1 a 4,
 - combinación de la pasta, suspensión o dispersión con agua o una solución acuosa,
- con lo que la pasta, suspensión o dispersión fragua formando un sólido.
9. Pasta, suspensión o dispersión según una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con sistemas de aplicación, utilizable en el complemento de áreas de hueso osteoporóticas o con otras modificaciones patológicas y para el relleno de defectos óseos de todo tipo.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 La lista de referencias citada por el solicitante lo es solamente para utilidad del lector, no formando parte de los documentos de patente europeos. Aún cuando las referencias han sido cuidadosamente recopiladas, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citado en la descripción

- EP 1520562 A2 [0008]
- US 2004244651 A1 [0009]
- WO 2002062721 A1 [0011]
- WO 2004093734 A2 [0011]
- US 6642285 B1 [0012]
- WO 0176649 A1 [0013]
- EP 1296909 B1 [0032]
- SE 9902475 W [0034]
- US 000005336264 A [0036]
- US 6117456 A, Lee [0036]
- US 5262166 A, Sung-Tsuen Liu [0036]
- EP 1302453 A1 [0036]
- DE 19858891 [0045]
- DE 19981219 [0045]

10 Bibliografía de patentes citada en la descripción

- **S. TAKAGI ; S. HIRAYAMA ; A. SUGAWARA ; L.C. CHOW.** Arbeit PREMIXED CALCIUM PHOSPHATE CEMENT PASTES. *Sixth World Biomaterials Congress Transactions*, 2000 [0010]
- **CAREY ; XU ; SIMSON ; TAKAGI ; CHOW.**
Premixed rapid setting calcium phosphate composites for bone repair. *Biomaterials*, 2005, vol. 26, 5002-5014 [0010]
- **SCHWARDT et al.** Kyphos FS™ Calcium Phosphate for Balloon Kyphoplasty: Verification of Compressive Strength and Instructions for Use. *European Cells and Materials*, 2006, vol. 11 (1), 28 [0032]
- A new calcium phosphate water setting cement. **BROWN WE ; CHOWLC.** Cements research progress. American Ceramic Society, 1986, 352-79 [0036]
- **BOHNER M ; MERKLE HP ; VAN LANDUYT P ; TROPHARDY G ; LEMAITRE J.** Effect of several additives and their admixtures on the physico-chemical properties of a calcium phosphate cement. *J Mater Sci Mater Med*, 2000, vol. 11, 111-116 [0036]
- **DRIESENS FCM ; BOLTONG MG ; BERMUDEZ O ; PLANELL JA.** Effective formulations for the preparation of calcium phosphate bone cements. *J Mater Sci Mater Med.*, 1994, vol. 5, 164-170 [0036]
- **KOSSWIG ; STACHE.** Die Tenside. Carl Hanser Verlag, 1993 [0040]
- **Makro- und Mikroemulsionen. H.-D. DÖRFLER.** Grenzflächen und kolloid-disperse Systeme. Springer, 2002 [0040] [0058]
- Fiedler - Lexikon der Hilfsstoffe. Januar 2002 [0042]
- **PITTET C ; LEMAITRE J.** Mechanical characterization of brushite cements: A Mohr circles' approach. *J Biomed Mater Res*, 2000, vol. 53 (6), 769-780 [0092]
- A new calcium phosphate water setting cement. **BROWN WE ; CHOWLC.** Cements research progress. American Ceramic Society, 1986, 352-79 [0093]