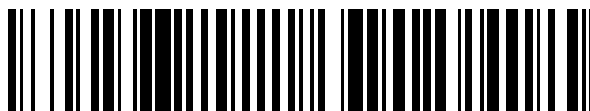


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 651**

51 Int. Cl.:

A61L 27/12 (2006.01)

A61L 27/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2006 E 06803115 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 1933892**

54 Título: **Cemento sustituto de injerto óseo de material compuesto y artículos producidos del mismo**

30 Prioridad:

09.09.2005 US 715542 P
08.09.2006 US 530085

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.05.2013

73 Titular/es:

AGNOVOS HEALTHCARE, LLC (100.0%)
140 Broadway, 46th Floor
New York, New York 10005, US

72 Inventor/es:

MOSELEY, JON P.;
CARROLL, MICHAEL E. y
MCCANLESS, JONATHAN D.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 402 651 T3

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

DESCRIPCIÓN

Cemento sustituto de injerto óseo de material compuesto y artículos producidos del mismo.

Campo de la invención

5 La invención se refiere a una composición de material en forma de partículas adaptada para formar un cemento sustituto de injerto óseo en la mezcla con una disolución acuosa, un cemento sustituto de injerto óseo fabricado de la misma, un estuche de sustituto de injerto óseo que comprende la composición de material en forma de partículas, métodos de fabricación y uso de la composición de material en forma de partículas y artículos fabricados a partir del cemento sustituto de injerto óseo.

Antecedentes de la invención

10 Los defectos en la estructura ósea surgen de una variedad de circunstancias, tales como traumatismo, enfermedad y cirugía. Hay una necesidad de reparación eficaz de defectos óseos en diversos campos quirúrgicos, incluyendo maxilo-craneofacial, periodoncia y ortopedia. Se han usado numerosos materiales naturales y sintéticos y composiciones para estimular la curación en el sitio de un defecto óseo. Como con las composiciones usadas para reparar otros tipos de tejido, las propiedades biológicas y mecánicas de un material de reparación ósea son críticas
15 en la determinación de la eficacia y conveniencia del material en cualquier aplicación particular.

Después de la sangre, el hueso es el segundo material más comúnmente trasplantado. El hueso esponjoso autólogo se ha considerado desde hace tiempo el material de reparación de hueso más eficaz, puesto que es tanto osteoinductivo como no inmunógeno. Sin embargo, las cantidades adecuadas de hueso esponjoso autólogo no están disponibles en todas las circunstancias y la morbilidad en el sitio del donador y el traumatismo son serias
20 desventajas para esta solución. El uso de aloinjerto óseo evita el problema de crear un segundo sitio quirúrgico en el paciente, pero adolece de algunas desventajas en sí mismo. Por ejemplo, el aloinjerto óseo presenta típicamente una menor capacidad osteogénica que el autoinjerto óseo, una mayor velocidad de resorción, crea menos revascularización en el sitio del defecto óseo y típicamente da como resultado una mayor respuesta inmunógena. La transferencia de ciertas enfermedades es también un peligro cuando se usan aloinjertos.

25 Para evitar los problemas asociados al autoinjerto y aloinjerto óseo, se ha realizado considerable investigación en el área de los materiales sustitutos de hueso sintéticos que se pueden usar en vez de hueso natural. Por ejemplo, se han propuesto diversas composiciones y materiales que comprenden matriz ósea desmineralizada, fosfato de calcio y sulfato de calcio.

30 Los cementos que comprenden sulfato de calcio tienen una larga historia de uso como sustitutos de injerto óseo. Los cementos de sulfato de calcio de calidad quirúrgica modernos ofrecen alta resistencia inicial, buenas propiedades de manipulación y se sustituyen de manera consistente por hueso en muchas aplicaciones. Sin embargo, los cementos de sulfato de calcio se caracterizan por la resorción relativamente rápida por el cuerpo, que puede ser indeseable en ciertas aplicaciones.

35 El hidroxiapatito es uno de los fosfatos de calcio más comúnmente usados en los materiales de injerto óseo. Su estructura es similar a la fase mineral de hueso y presenta excelente biocompatibilidad. Sin embargo, el hidroxiapatito presenta una velocidad de resorción extremadamente lenta que puede ser inadecuada en ciertas aplicaciones. También se han usado otros materiales de fosfato de calcio en la técnica, tales como β -fosfato tricálcico, que presenta una velocidad de resorción más rápida que el hidroxiapatito, pero presenta menos resistencia mecánica. También se han ensayado ciertos materiales de fosfato de calcio que fraguan *in situ*, tales
40 como mezclas de fosfato tetracálcico y fosfato dicálcico anhidros o dihidratados, que reaccionan para formar hidroxiapatito cuando se mezclan con una disolución acuosa. La patente de EE.UU. 2002/055143 desvela formulaciones de cemento que son inyectables, presentan tiempos de fraguado entre 1 y 15 minutos, que comprenden beta-fosfato tricálcico, fosfato monocálcico monohidratado, pirofosfato de calcio y alfa-sulfato de calcio hemihidratado. El cemento puede incluir agentes terapéuticos, por ej., factores de crecimiento.

45 Los materiales de reparación ósea sintéticos disponibles en el momento presente no presentan características funcionales ideales para todas las aplicaciones de injerto óseo. Como se indicó anteriormente, algunas composiciones presentan una velocidad de resorción que es o demasiado lenta o demasiado rápida. Además, muchos cementos de injerto óseo son difíciles de implantar debido a que fallan en el fraguado o no se pueden inyectar. Otras desventajas son resistencia inadecuada y dificultad en la adición de sustancias biológicamente
50 activas para liberación controlada. Por estas razones, queda la necesidad en la técnica de composiciones de cemento de injerto óseo que combinen una velocidad de resorción deseable con alta resistencia mecánica, facilidad de manipulación y osteoconductividad.

Breve resumen de la invención

55 La presente invención proporciona una composición de material en forma de partículas adaptada para formar un cemento sustituto de injerto óseo en la mezcla con una disolución acuosa, así como un cemento sustituto de injerto

5 óseo endurecido fabricado de la misma. La invención también se refiere a estuches que comprenden la composición de material en forma de partículas y métodos de fabricación y uso de la composición. La composición de material en forma de partículas de la invención comprende un polvo de sulfato de calcio hemihidratado junto con una mezcla de fosfato de calcio que forma brushita. En la mezcla la composición de material en forma de partículas con una disolución de mezcla acuosa, se forma un cemento bifásico endurecido que comprende brushita y sulfato de calcio dihidratado. El sulfato de calcio dihidratado proporciona buena resistencia mecánica y, debido a su velocidad de resorción relativamente rápida, se reemplaza rápidamente con tejido óseo en el cemento resultante, mientras que la brushita sirve para reducir la velocidad de resorción total del cemento cuando se compara con una composición de cemento que comprende exclusivamente sulfato de calcio dihidratado. Algunas realizaciones del cemento sustituto de hueso de la invención presentan alta resistencia mecánica, tal como alta resistencia a la compresión y resistencia a la tracción diametral, fraguan en una composición endurecida dentro de un periodo razonable de tiempo, facilitan el desarrollo de hueso de alta calidad en el sitio del defecto óseo y presentan características de manipulación aceptables.

10 En un aspecto, la invención proporciona una composición de material en forma de partículas que comprende una mezcla de un polvo de sulfato de calcio hemihidratado con una distribución de partículas bimodal y un tamaño medio de partícula de 5 a 20 μm (micrómetros) y una composición de fosfato de calcio que forma brushita. La mezcla de fosfato de calcio que forma brushita comprende polvo de fosfato monocálcico monohidratado y un polvo de β -fosfato tricálcico. El polvo de β -fosfato tricálcico presenta un tamaño medio de partícula de menos de 20 μm (micrómetros). El polvo de sulfato de calcio hemihidratado está presente en una concentración de al menos 70 por ciento en peso y preferiblemente al menos 75 por ciento en peso basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas. La composición de fosfato de calcio que forma brushita está presente típicamente en una concentración de 3 a 30 por ciento en peso basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas.

15 La porción de polvo de β -fosfato tricálcico de la composición de material en forma de partículas presenta preferiblemente una distribución de tamaño de partícula bimodal caracterizada por 30 a 70 por ciento en volumen de partículas con un modo de 2,0 a 6,0 μm (micrómetros) y 30 a 70 por ciento en volumen de partículas con un modo de 40 a 70 μm (micrómetros) basado en el volumen total del polvo de β -fosfato tricálcico. En otra realización, la distribución de tamaño de partícula bimodal comprende 50 a 65 por ciento en volumen de partículas con un modo de 4,0 a 5,5 μm (micrómetros) y 35 a 50 por ciento en volumen de partículas con un modo de 60 a 70 μm (micrómetros) basado en el volumen total del polvo de β -fosfato tricálcico.

20 La porción de sulfato de calcio hemihidratado de la composición de material en forma de partículas comprende preferiblemente α -sulfato de calcio hemihidratado y la distribución de partículas bimodal comprende preferiblemente 30 a 60 por ciento en volumen de partículas con un modo de 1,0 a 3,0 μm (micrómetros) y 40 a 70 por ciento en volumen de partículas con un modo de 20 a 30 μm (micrómetros) basado en el volumen total del polvo de sulfato de calcio hemihidratado.

25 La mezcla de la composición de material en forma de partículas puede comprender además gránulos de β -fosfato tricálcico con un tamaño medio de partícula de al menos 75 μm (micrómetros) tal como 75 a 1.000 μm (micrómetros). Los gránulos de β -fosfato tricálcico están presentes típicamente en una concentración de hasta 20 por ciento en peso basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas y más preferiblemente en una concentración de hasta 12 por ciento en peso.

30 La composición de material en forma de partículas puede comprender además aditivos, tales como un acelerante adaptado para acelerar la conversión de sulfato de calcio hemihidratado en sulfato de calcio dihidratado. Un ejemplo de dicho acelerante son partículas de sulfato de calcio dihidratado recubiertas de sacarosa. Además, la composición puede comprender un agente biológicamente activo, tal como pequeños fragmentos de hueso esponjoso, factores de crecimiento, antibióticos, pesticidas, agentes antineoplásicos, antivirales, analgésicos, agentes antiinflamatorios y materiales osteoinductores u osteoconductores. La matriz ósea desmineralizada es un agente biológicamente activo preferido.

35 En una realización, la composición de material en forma de partículas de la invención fragua en una masa endurecida en la mezcla con una disolución acuosa en 3 a 25 minutos. Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona un cemento sustituto de injerto óseo, comprendiendo el cemento la pasta formada por mezcla de la composición de material en forma de partículas de la invención con una disolución acuosa. El cemento sustituto de injerto óseo puede comprender gránulos de β -fosfato tricálcico (si hay) y un producto de reacción formado por la mezcla de una composición de material en forma de partículas de la invención con una disolución acuosa, comprendiendo el producto de reacción sulfato de calcio dihidratado y brushita. El cemento sustituto de injerto óseo se puede moldear en una conformación predeterminada, tal como pastillas, gránulos, cuñas, bloques y discos, moldeados en una conformación deseada en el momento de la aplicación o simplemente inyectado o suministrado de otro modo al sitio de un defecto óseo sin moldeado o conformación previa. El cemento de la invención también se puede incorporar en cualquiera de diversos dispositivos de implantes ortopédicos, que se aplican típicamente en la forma de recubrimientos externos o como material de relleno en capas externas porosas de dichos dispositivos para facilitar el crecimiento hacia adentro del hueso en el área del dispositivo implantado.

40 El cemento sustituto de injerto óseo endurecido presenta preferiblemente ciertas características de resistencia

5 mecánica, tales como resistencia a la tracción diametral de al menos 4 MPa después de curado durante una hora en aire atmosférico después de la mezcla de la composición de material en forma de partículas con una disolución acuosa, más preferiblemente una resistencia a la tracción diametral de al menos 5 MPa, lo más preferiblemente al menos 6 MPa. Además, las realizaciones preferidas del cemento sustituto de injerto óseo presentan una resistencia a la tracción diametral de al menos 8 MPa después de curado durante 24 horas en aire atmosférico después de la mezcla de la composición de material en forma de partículas con una disolución acuosa, más preferiblemente una resistencia a la tracción diametral de al menos 9 MPa después de curado durante 24 horas y lo más preferiblemente al menos 10 MPa.

10 Las realizaciones preferidas del cemento sustituto de injerto óseo también presentan un alto nivel de resistencia a la compresión, tal como una resistencia a la compresión de al menos 15 MPa después de curado durante una hora en aire atmosférico después de la mezcla de la composición de material en forma de partículas con una disolución acuosa, más preferiblemente una resistencia a la compresión de al menos 40 MPa. Además, las realizaciones preferidas del cemento sustituto de injerto óseo presentarán una resistencia a la compresión de al menos 50 MPa después de curado durante 24 horas en aire atmosférico después de la mezcla de la composición de material en forma de partículas con una disolución acuosa, más preferiblemente una resistencia a la compresión de al menos 80 MPa.

15 Las realizaciones preferidas del cemento sustituto de injerto óseo también presentan una velocidad de disolución media, expresada como porcentaje medio de pérdida de peso al día, esto es al menos 25% menor que la velocidad de disolución media de un cemento formado usando una composición de material en forma de partículas que consiste en sulfato de calcio, la velocidad de disolución media medida por inmersión de una pastilla de 4,8 mm de D. E. con una longitud de 3,3 mm en agua destilada a 37°C. Más preferiblemente, la velocidad de disolución media es al menos 30% menor o al menos 35% menor.

20 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un estuche de sustituto de injerto óseo que comprende al menos un envase que incluye la composición de material en forma de partículas según la invención, un envase separado que incluye una disolución acuosa estéril y un conjunto de instrucciones escritas que describen un método para usar el estuche. El estuche de sustituto de injerto óseo puede comprender además un aparato de mezcla para la mezcla de la disolución acuosa con la composición de material en forma de partículas y un dispositivo para suministrar el cemento sustituto de injerto óseo al sitio de un defecto óseo, tal como un dispositivo de inyección (por ej., una jeringa).

25 En un aspecto más de la invención, se proporciona un método para tratar un defecto óseo. Comprendiendo el método aplicar el cemento sustituto de injerto óseo ya descrito al sitio del defecto óseo. Como se indicó anteriormente, el cemento sustituto de injerto óseo se puede administrar en la forma de una forma moldeada por moldeado previo, moldeada inmediatamente antes de la administración en la conformación deseada basada en el tamaño y forma del defecto óseo o administrada usando un dispositivo de inyección u otros medios de suministro de la composición directamente al defecto óseo sin moldeado previo.

30 En un aspecto más aún de la invención, se proporciona un método de conformación de la composición de material en forma de partículas de la invención. El método comprende típicamente la mezcla o mixtura de cada componente en polvo o gránulo de la composición de material en forma de partículas para formar una mezcla homogénea. Así, en una realización, el método de conformación de la composición de material en forma de partículas comprende la mezcla del polvo de β -fosfato tricálcico, el polvo de sulfato de calcio hemihidratado (que puede ser opcionalmente acelerado por la adición de un acelerante como se indicó anteriormente), polvo de fosfato monocálcico monohidratado y gránulos de β -fosfato tricálcico (si hay). La mezcla de los diversos ingredientes en polvo o granulares tiene lugar preferiblemente inmediatamente previamente a la mezcla de la composición de material en forma de partículas con la disolución acuosa.

35 La disolución acuosa mezclada con la composición de material en forma de partículas para formar el cemento fraguado comprende preferiblemente agua estéril y puede incluir al menos un ácido carboxílico en la misma. Por ejemplo, el ácido carboxílico puede ser ácido glicólico u otros ácidos hidroxicarboxílicos. Preferiblemente, el ácido es neutralizado a un pH neutro de aproximadamente 6,5-7,5.

40 En otro aspecto de la invención, se proporcionan métodos, composiciones y estuches para mejorar la estabilidad en el almacenaje de los componentes de la composición de sustituto de injerto óseo de la invención. En una realización, los materiales de fosfato de calcio que forman brushita (es decir, polvo de β -fosfato tricálcico y polvo de fosfato monocálcico monohidratado) o se almacenan por separado previamente a la preparación del cemento sustituto de injerto óseo (por ej., puestos en envases separados en un estuche) o se envasan herméticamente en un entorno completamente seco para evitar la reacción de los dos compuestos de fosfato de calcio. En otra realización, el componente de ácido carboxílico orgánico discutido anteriormente con respecto a la disolución de mezcla acuosa se envasa como un polvo cristalino (por ej., en forma de sal neutralizada tal como una sal de metal alcalino) con los componentes del material en forma de partículas restante del estuche más bien que en disolución. Usar el componente ácido en forma de polvo evita la degradación del ácido en la esterilización de la composición con radiación gamma, que puede conducir a incrementos no deseables en el tiempo de fraguado del cemento sustituto de injerto óseo de la invención.

Así, en una realización, la invención proporciona un método para mejorar la estabilidad en el almacenaje de un estuche que comprende una composición de material en forma de partículas y una disolución acuosa adaptada para formar un cemento sustituto de injerto óseo en la mezcla, en la que el estuche incluye polvos de fosfato de calcio reactivos para formar brushita en presencia de agua y un ácido carboxílico, comprendiendo el método: i) envasar un polvo de fosfato monocálcico monohidratado y un polvo de β -fosfato tricálcico en envases separados en el estuche y ii) envasar el ácido carboxílico en el estuche o en la forma de un polvo cristalino o disuelto en la disolución acuosa, con la condición de que cuando se disuelve el ácido carboxílico en la disolución acuosa, se añade a la disolución después de esterilización por radiación de la disolución acuosa. El estuche puede comprender además polvo de sulfato de calcio hemihidratado y el método puede comprender además envasar el polvo de sulfato de calcio hemihidratado en un envase separado o en mezcla con uno o ambos de, el polvo de fosfato monocálcico monohidratado y el polvo de β -fosfato tricálcico. El método comprenderá típicamente además irradiar los componentes del estuche con radiación gamma para esterilización.

Las sales neutralizadas ejemplares de ácidos carboxílicos que se pueden utilizar como el polvo de ácido carboxílico incluyen: glicolato de sodio, glicolato de potasio, lactato de sodio y lactato de potasio. El polvo de ácido carboxílico cristalino se envasa típicamente por separado en un envase o se envasa en el envase que contiene el polvo de fosfato monocálcico monohidratado o en el envase que contiene el polvo de β -fosfato tricálcico.

En otra realización de la invención, se proporciona un estuche de sustituto de injerto óseo, que comprende: i) un primer envase que incluye un polvo de fosfato monocálcico monohidratado; ii) un segundo envase que incluye un polvo de β -fosfato tricálcico; iii) un polvo de sulfato de calcio hemihidratado incluido en un envase separado o mezclado con uno o ambos de, el polvo de fosfato monocálcico monohidratado y el polvo de β -fosfato tricálcico; iv) una disolución acuosa incluida en un envase separado y v) un ácido carboxílico disuelto dentro de la disolución acuosa o presente en la forma de un polvo cristalino, estando incluido el polvo de ácido carboxílico cristalino dentro de un envase separado o mezclado con uno o más cualesquiera de, el polvo de fosfato monocálcico monohidratado, el polvo de β -fosfato tricálcico y el polvo de sulfato de calcio hemihidratado, con la condición de que cuando el ácido carboxílico se disuelve en la disolución acuosa, se añade a la disolución después de esterilización por radiación de la disolución acuosa. En algunas realizaciones, el polvo de ácido carboxílico cristalino está incluido en un envase separado de manera que el polvo de ácido carboxílico cristalino se puede reconstituir por mezcla con la disolución acuosa previamente a la mezcla de la disolución acuosa con uno o más de, el polvo de fosfato monocálcico monohidratado, el polvo de β -fosfato tricálcico y el polvo de sulfato de calcio hemihidratado.

El polvo de sulfato de calcio hemihidratado puede incluir además, en mezcla, un acelerante adaptado para acelerar la conversión de sulfato de calcio hemihidratado a sulfato de calcio dihidratado. Adicionalmente, el estuche puede incluir además gránulos de β -fosfato tricálcico en un envase separado o en mezcla con uno o más de, el polvo de fosfato monocálcico monohidratado, el polvo de β -fosfato tricálcico y el polvo de sulfato de calcio hemihidratado. Un agente biológicamente activo también se puede incluir en el estuche y se encierra dentro de un envase separado o mezclado con uno o más cualesquiera de, el polvo de fosfato monocálcico monohidratado, el polvo de β -fosfato tricálcico y el polvo de sulfato de calcio hemihidratado.

En otra realización más, se proporciona un estuche de sustituto de injerto óseo, que comprende: i) un primer envase que incluye un polvo de fosfato monocálcico monohidratado; ii) un segundo envase que incluye un polvo de β -fosfato tricálcico con un tamaño medio de partícula de menos de 20 μm (micrómetros), iii) un polvo de α -sulfato de calcio hemihidratado incluido en un envase separado o mezclado con el polvo de β -fosfato tricálcico en el segundo envase, teniendo el polvo de α -sulfato de calcio hemihidratado una distribución de partícula bimodal y un tamaño medio de partícula de 5 a 20 μm (micrómetros), iv) una disolución acuosa incluida en un envase separado; v) un ácido carboxílico en la forma de un polvo cristalino, estando incluido el polvo de ácido carboxílico cristalino en un envase separado, en el que el ácido carboxílico está en la forma de una sal de metal alcalino neutralizada; vi) un acelerante adaptado para acelerar la conversión de sulfato de calcio hemihidratado en sulfato de calcio dihidratado en mezcla con el polvo de α -sulfato de calcio hemihidratado y vii) gránulos de β -fosfato tricálcico en un envase separado o en mezcla con uno o ambos de, el polvo de β -fosfato tricálcico y el polvo de sulfato de calcio hemihidratado, en el que los gránulos presentan un tamaño medio de partícula de al menos 75 μm (micrómetros).

Breve descripción de los dibujos

Habiendo descrito así la invención en términos generales, ahora se hará referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Fig. 1 ilustra gráficamente el concepto de una gráfica de distribución de tamaño de partícula bimodal basada en difracción láser de alta resolución;

Las Figs. 2a, 2b y 2c proporcionan diversas vistas de un molde de muestra de resistencia a la tracción diametral ejemplar;

La Fig. 3 ilustra gráficamente una comparación de resistencia a la tracción diametral de un cemento de injerto óseo

según la invención y un cemento de sulfato de calcio comercialmente disponible;

La Fig. 4 ilustra gráficamente las propiedades de disolución *in vitro* de dos cementos de injerto óseo según la invención cuando se compara con un cemento de sulfato de calcio comercialmente disponible y

5 La Fig. 5 ilustra gráficamente curvas de valoración para disoluciones preparadas usando ácido glicólico cristalino no irradiado y gamma irradiado.

Descripción detallada de la invención

10 Las presentes invenciones se describirán ahora más completamente de ahora en adelante con referencia a los dibujos adjuntos. La invención se puede plasmar en muchas formas diferentes y no se debería interpretar como limitada a las realizaciones explicadas en la misma; más bien, estas realizaciones se proporcionan a fin de que esta descripción satisfaga los requerimientos legales aplicables. Como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto lo dicte claramente de otro modo.

15 La presente invención proporciona una composición de material en forma de partículas útil como un cemento sustituto de injerto óseo que se endurece o fragua en la mezcla con una disolución acuosa. La composición de material en forma de partículas incluye un polvo de sulfato de calcio hemihidratado (de ahora en adelante "SCH") y una mezcla de fosfato de calcio que forma brushita que comprende polvo de fosfato monocálcico monohidratado (de ahora en adelante "FMCM") y un polvo de β -fosfato tricálcico (de ahora en adelante " β -FTC").

20 El uso de la composición de material en forma de partículas de la invención produce un cemento sustituto de injerto óseo que comprende sulfato de calcio dihidratado (de ahora en adelante "SCD"), que es el producto de la reacción entre SCH y agua. El componente de SCD del cemento confiere buena resistencia mecánica al cemento, estimula el crecimiento óseo y proporciona una velocidad de resorción relativamente rápida *in vivo*, de manera que se crea una estructura porosa en el cemento rápidamente en la implantación. Así, el componente de SCD del cemento se puede reemplazar rápidamente con crecimiento hacia adentro de tejido óseo en el sitio del implante.

25 Los dos componentes de fosfato de calcio reaccionan para formar brushita en la mezcla con una disolución acuosa. La presencia de la brushita en el cemento ralentiza la velocidad de resorción del cemento sustituto de injerto óseo cuando se compara con un cemento que comprende SCD sólo. Así, el cemento sustituto de injerto óseo bifásico de la invención proporciona una velocidad de resorción doble definida por el componente de SCD y el componente de brushita.

30 Además de una velocidad de resorción más ralentizada, las realizaciones de la composición de material en forma de partículas de la invención pueden proporcionar un cemento sustituto de injerto óseo que presenta alta resistencia mecánica, buenas características de manipulación y un tiempo de fraguado razonable. Adicionalmente, algunas realizaciones del cemento sustituto de injerto óseo de la invención pueden producir hueso de alta calidad cuando se usan para tratar defectos óseos.

35 El polvo de SCH usado en la presente invención presenta preferiblemente una distribución de partículas bimodal. Como se entiende en la técnica, una distribución de partículas bimodal se refiere a una distribución de partículas caracterizada por dos picos en una gráfica de tamaño de partícula frente al porcentaje en volumen de las partículas de cada tamaño. La Figura 1 ilustra una gráfica de distribución de tamaño de partículas bimodal ejemplar. En una realización preferida, la distribución de partículas bimodal del polvo de SCH es caracteriza por 30 a 60 por ciento en volumen de partículas con un modo de 1,0 a 3,0 μm (micrómetros) y 40 a 70 por ciento en volumen de partículas con un modo de 20 a 30 μm (micrómetros) basado en el volumen total del polvo de SCH. En otra realización más, la distribución de partículas bimodal comprende 40 a 60 por ciento en volumen de partículas con un modo de 1,0 a 2,0 μm (micrómetros) y 40 a 60 por ciento en volumen de partículas con un modo de 20 a 25 μm (micrómetros). El tamaño medio de partícula del polvo de SCH es preferiblemente 5 a 20 μm (micrómetros), más preferiblemente 8 a 15 μm (micrómetros) y lo más preferiblemente 10 y 15 μm (micrómetros).

45 Como se usa en la presente memoria, "tamaño medio de partícula" se refiere al tamaño de partícula que divide una población de partículas a la mitad de manera que la mitad del volumen de las partículas en la población está por encima del tamaño medio y la mitad está por debajo. El tamaño medio de partícula se mide usando interpolación lineal de los datos adquiridos por un método de difracción láser de alta resolución. Más específicamente, el método de difracción láser se realiza con luz paralela con una frecuencia constante de 632,8 nanómetros y que presenta 5 milivatios de energía. Las mediciones de difracción láser se adquieren por una serie de detectores de 32 canales. El suministro de partículas al sistema de medición se realiza por un caudal de masa relativamente constante usando un medio de dispersión óptimo tal como flujo de aire que crea una presión manométrica de -350 kPa (-3,5 bar). Una máquina comercialmente disponible para análisis de partículas por difracción láser es la unidad de dispersión OASIS (Sympatec; Clausthal-Zellerfeld, Alemania). El sistema OASIS se usa en el modo seco vía el modelo HDD200 y RODOS M de VIBRI. El modelo de VIBRI se usa con una proporción de alimentación del 75% y abertura de 3,0 mm. La presión manométrica de -350 kPa (-3,5 bar) se produce por un inyector de 4 mm. Para medir el tamaño de partícula de sulfato de calcio hemihidratado, se prefiere la lente R2 (0,25/0,45.....87,5 μm) y para los componentes

de fosfato tricálcico, se prefiere la lente R4 (0,5/1,8.....350 um) (las dos también de Sympatec).

La composición de material en forma de partículas en la invención comprende preferiblemente un polvo de SCH en una cantidad de al menos 70 por ciento en peso y preferiblemente al menos 75 por ciento en peso basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas. En algunas realizaciones, el polvo de SCH está presente en una cantidad de al menos 80 por ciento en peso, al menos 85 por ciento en peso o al menos 90 por ciento en peso. Típicamente, el polvo de SCH está presente en una cantidad de 70 por ciento en peso a 99 por ciento en peso, más preferiblemente 70 por ciento en peso a 90 por ciento en peso.

El SCH es preferiblemente α -sulfato de calcio hemihidratado, que presenta mayor resistencia mecánica cuando se compara con la forma beta en el endurecimiento para formar SCD. La porción de SCH de la composición de material en forma de partículas es importante para proporcionar resistencia mecánica al cemento sustituto de injerto óseo resultante, así como contribuir a la capacidad para fraguarse o endurecerse en un periodo de tiempo relativamente corto. Como se sabe en la técnica, el SCH presenta la fórmula $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ y reaccionará con agua para formar sulfato de calcio dihidratado ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Se cree que la presencia de SCD en el cemento sustituto de injerto óseo de la invención contribuye a la rápida regeneración de tejido óseo en el sitio del defecto óseo.

El polvo de SCH se puede formar por deshidratación de la forma dihidratada por calentamiento. Dependiendo del método de calentamiento, se obtiene la forma alfa o beta. Las dos formas presentan diferencias cristalográficas y de morfología de las partículas. La forma alfa preferida, que presenta una mayor densidad, se caracteriza típicamente por cristales primarios de tipo varilla de forma hexagonal, grandes que son compactos y bien formados con bordes afilados.

En una realización preferida, el polvo de SCH se prepara mediante el procedimiento desvelado en la Patente de EE.UU. N° 2.616.789. El procedimiento implica la inmersión de sulfato de calcio dihidratado en una disolución de agua y una sal inorgánica. Las sales preferidas incluyen cloruro de magnesio, cloruro de calcio y cloruro de sodio. Sin embargo, otras sales inorgánicas se pueden usar sin apartarse de la invención, tal como cloruro de amonio, bromuro de amonio, yoduro de amonio, nitrato de amonio, sulfato de amonio, bromuro de calcio, yoduro de calcio, nitrato de calcio, bromuro de magnesio, yoduro de magnesio, nitrato de magnesio, bromuro de sodio, yoduro de sodio, nitrato de sodio, cloruro de potasio, bromuro de potasio, yoduro de potasio, nitrato de potasio, cloruro de cesio, nitrato de cesio, sulfato de cesio, cloruro de cinc, bromuro de cinc, yoduro de cinc, nitrato de cinc, sulfato de cinc, cloruro cúprico, bromuro cúprico, nitrato cúprico, sulfato cúprico y mezclas de los mismos. Las sales preferidas son biocompatibles y se puede usar cualquiera de las sales en sus formas anhidras o hidratadas. La referencia a la sal se destina a incluir las dos formas, anhidra e hidratada. El sulfato de calcio dihidratado y la disolución se calientan a sustancialmente el punto de ebullición a presión atmosférica hasta que se convierte una porción sustancial del sulfato de calcio dihidratado en SCH. El SCH resultante presenta una estructura cristalina diferente del SCH producido por otros procedimientos hidrotérmicos y presenta una capacidad para soportar agua menor después de ser molido. En particular, la estructura cristalina del SCH preparado según este método está caracterizada por cristales de tipo varilla, cortos y gruesos, consistentes.

En una realización, el polvo de SCH además incluye un acelerante capaz de acelerar la conversión de SCH en la forma dihidratada, causando de ese modo que el cemento sustituto de injerto óseo fabricado del mismo fragüe más rápidamente. Aunque no se desea estar limitados por una teoría de operación, se cree que las partículas acelerantes actúan como sitios de nucleación de cristalización para la conversión de SCH en sulfato de calcio dihidratado. Ejemplos de acelerantes incluyen sulfato de calcio dihidratado, sulfato de potasio, sulfato de sodio u otras sales iónicas. Un acelerante preferido son cristales de sulfato de calcio dihidratado (disponibles en U.S. Gypsum) recubiertos con sacarosa (disponible en VWR Scientific Products). Un procedimiento de estabilización de los cristales dihidratados por recubrimiento con sacarosa se describe en la Patente de EE.UU. N° 3.573.947. El acelerante está presente típicamente en una cantidad de hasta 1,0 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas. En algunas realizaciones, la composición de material en forma de partículas incluye entre 0,001 y 0,5 por ciento en peso del acelerante, más típicamente entre 0,01 y 0,3 por ciento en peso. Se pueden usar mezclas de dos o más acelerantes.

La porción de fosfato de calcio de la composición de material en forma de partículas de la invención comprende un polvo de FMCM ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) y un polvo de β -FTC ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Como se entiende en la técnica, el principal producto de reacción de FMCM y β -FTC es brushita, conocida de otro modo como fosfato dicálcico dihidratado ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (FDCD). Los polvos formadores de brushita también pueden participar en otras reacciones que darían como resultado la formación de ciertos fosfatos de calcio con una estabilidad termodinámica mayor que el FDCD, tal como hidroxiapatito, fosfato de octacálcico y similares. También puede quedar una cierta cantidad del polvo de β -FTC sin reaccionar en el cemento.

El polvo de β -FTC presenta preferiblemente un tamaño medio de partícula menor que 20 μm (micrómetros) y más preferiblemente un tamaño medio de partícula menor que 18 μm (micrómetros) y lo más preferiblemente un tamaño medio de partícula menor que 15 μm (micrómetros). Típicamente el polvo de β -FTC tendrá un tamaño medio de partícula de 10 μm (micrómetros) a 20 μm (micrómetros). El tamaño del polvo de β -FTC puede afectar a la cantidad de brushita formada en el cemento sustituto de injerto óseo. Se cree que los tamaños de partícula menores de β -FTC darán como resultado una velocidad aumentada de formación de brushita y los tamaños de partícula mayores

darán como resultado una velocidad menor de formación de brushita. Se prefiere típicamente usar partículas de β -FTC menores para aumentar la velocidad de reacción de formación de brushita.

La porción de polvo de β -FTC de la composición de material en forma de partículas presenta preferiblemente una distribución de tamaño de partícula bimodal caracterizada por 30 a 70 por ciento en volumen de partículas con un modo de 2,0 a 6,0 μm (micrómetros) y 30 a 70 por ciento en volumen de partículas con un modo de 40 a 70 μm (micrómetros) basado en el volumen total del polvo de β -fosfato tricálcico. En una realización, el polvo de β -FTC presenta una distribución de tamaño de partícula bimodal caracterizada por 50 a 65 por ciento en volumen de partículas con un modo de 4,0 a 5,5 μm (micrómetros) y 35 a 50 por ciento en volumen de partículas con un modo de 60 a 70 μm (micrómetros) basado en el volumen total del polvo de β -fosfato tricálcico.

El polvo de FMCM es relativamente soluble en agua, que significa que el tamaño de partícula es relativamente insignificante. Típicamente, el polvo de FMCM tendrá un tamaño de partícula menor que 350 μm (micrómetros); sin embargo, se podían utilizar otros tamaños de partícula sin apartarse de la invención. Como se entendería, el FMCM es la forma hidratada de fosfato monocálcico (FMC). Como se usa en la presente memoria, la referencia al FMCM se desea que incluya FMC, que es simplemente la forma anhidra de FMCM que libera el mismo número de iones calcio y ácido fosfórico en disolución. Sin embargo, si se usa FMC en vez de FMCM, se requeriría aumentar la cantidad de agua usada para formar el cemento sustituto de injerto óseo para justificar la molécula de agua que pierde el FMC (si se desea producir precisamente el mismo producto de disolución que se forma cuando se usa FMCM).

Como se indicó anteriormente, el componente de brushita del cemento sustituto de injerto óseo de la invención sirve para retardar la resorción *in vivo* del cemento sustituto de injerto óseo cuando se compara con un cemento de sulfato de calcio. A su vez, la velocidad de resorción más retardada puede permitir que el cemento sustituto de injerto óseo proporcione soporte estructural en el sitio del defecto óseo durante periodos de tiempo más largos, que puede ayudar al proceso de curación en ciertas aplicaciones. Aunque no se esté limitado a ninguna teoría particular de operación, se cree que el cemento sustituto de injerto óseo de la invención llegará a ser una matriz muy porosa de material de fosfato de calcio después de que se administre *in vivo* debido a la resorción relativamente rápida del componente de sulfato de calcio de la mezcla. La matriz porosa restante de fosfato de calcio proporciona un excelente almacén para el crecimiento hacia adentro de hueso durante el proceso natural de curación.

La cantidad de polvo de FMCM y polvo de β -FTC presente en la composición de material en forma de partículas puede variar y depende principalmente de la cantidad de brushita deseada en el cemento sustituto de injerto óseo. La composición de fosfato de calcio que forma brushita (es decir, la cantidad combinada de polvos de FMCM y β -FTC) estará presente típicamente en una concentración de 3 a 30 por ciento en peso basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas, más preferiblemente 10 a 20 por ciento en peso, lo más preferiblemente 15 por ciento en peso. Las cantidades relativas de FMCM y β -FTC se pueden seleccionar basándose en su relación estequiométrica, equimolar, en la reacción que forma brushita. En una realización, el polvo de FMCM está presente en una concentración de 3 a 7 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas y el β -FTC está presente en una cantidad de 3,72 a 8,67 por ciento en peso.

Se ha descubierto que los polvos de FMCM y β -FTC pueden reaccionar prematuramente durante el almacenaje en presencia de humedad residual para formar brushita y/o monetita, un análogo de brushita anhidro no deseable. Así, el almacenaje de los polvos de fosfato de calcio formadores de brushita juntos en una mezcla homogénea puede dar como resultado la reducción de la cantidad de brushita producida en la mezcla de la composición de material en forma de partículas con la disolución de mezcla acuosa para formar el cemento sustituto de injerto óseo, que a su vez, puede modificar las propiedades del cemento sustituto de injerto óseo de una manera no deseable. Como resultado, en una realización preferida, los dos componentes de fosfato de calcio se envasan juntos en un entorno seco y se cierra herméticamente contra la invasión de la humedad durante el almacenaje o se envasan por separado durante el almacenaje. En una realización, los dos polvos de fosfato de calcio se envasan por separado, en la que cada polvo se envasa sólo sin ningún otro componente de la composición de material en forma de partículas de la invención o en mezcla con uno o más de los componentes restantes (por ej., el polvo de SCH).

En algunas realizaciones, la composición de material en forma de partículas de la invención también incluirá una pluralidad de gránulos de β -FTC con un tamaño medio de partícula mayor que el tamaño medio de partícula del polvo de β -FTC. Los gránulos de β -FTC tienen típicamente un tamaño medio de partícula de 75 a 1.000 μm (micrómetros), más preferiblemente 100 a 400 μm (micrómetros) y lo más preferiblemente 180 a 240 μm (micrómetros). Los gránulos sirven para reducir además la velocidad de resorción del cemento sustituto de injerto óseo y contribuyen a la formación del almacén. Los gránulos de β -FTC están presentes típicamente en una concentración de hasta 20 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas, más preferiblemente hasta 15 por ciento en peso basado en el peso total de la composición y lo más preferiblemente hasta 12 por ciento en peso. En una realización preferida, los gránulos de β -FTC están presentes en una concentración de 8 a 12 por ciento en peso. Los gránulos de β -FTC pueden proporcionar una tercera fase relativamente inerte en el cemento final que presenta una velocidad de resorción incluso más reducida que la brushita formada por reacción del FMCM y el polvo de β -FTC. Así, la presencia de los gránulos puede modificar además el perfil de resorción del cemento sustituto de injerto óseo resultante.

Tanto los gránulos de β -FTC como el polvo de β -FTC usados en la presente invención se pueden formar usando un polvo de β -FTC comercialmente disponible como material de partida, tal como polvo de β -FTC disponible en Plasma Biotol Ltd. (Derbyshire, R.U.). En una realización, los componentes de β -FTC de la composición de material en forma de partículas se forman por molienda húmeda primero de un polvo de β -FTC comercialmente disponible en un molino de bolas a un tamaño medio de partícula menor que 1,0 micrómetro y drenando después la suspensión resultante a través de un colador para eliminar el medio de molienda. Después, la torta sólida de β -FTC se puede separar de cualquier componente líquido restante usando cualquiera de una variedad de técnicas conocidas en la técnica, tales como centrifugación, separación por gravedad, prensado con filtros, evaporación y similares. Se trata después la torta seca por una serie de tamices para producir dos componentes de β -FTC separados con diferentes tamaños medios de partícula. La torta seca de β -FTC se muele típicamente durante o previamente a tamizado para fragmentar la torta. En una realización preferida, el sistema de tamices produce un componente de β -FTC con un intervalo de tamaño de partícula de 125 a 355 μm (micrómetros) en un estado crudo (es decir, no cocido) y otro componente de β -FTC con un intervalo de tamaño de partícula de 75 a 355 μm (micrómetros) en un estado crudo. Después, se sinterizan los dos componentes de β -FTC y se densifican de ese modo, por tratamiento con calor en un horno. En una realización, el tratamiento en horno implica calentar los componentes de polvo de β -FTC en una placa de alúmina a una temperatura de aproximadamente 1.100-1.200°C durante aproximadamente tres horas. Es típico que se incremente la temperatura hasta la temperatura de sinterización deseada y que disminuya la temperatura de nuevo durante el periodo de enfriamiento a una velocidad no mayor que aproximadamente 5-6°C por minuto.

Después del procedimiento de sinterización, los gránulos de β -FTC densificados que habían tenido un tamaño de partícula en estado crudo de 125 a 355 μm (micrómetros) se pueden usar como el componente de los gránulos de la composición de material en forma de partículas. El componente de β -FTC sinterizado que había tenido un tamaño de partícula en estado crudo (es decir, no cocido) de 75 a 355 μm (micrómetros) se puede moler seco en un molino de bolas durante aproximadamente una a cuatro horas para formar el polvo de β -FTC con un tamaño medio de partícula menor que 20 μm (micrómetros) que después se puede usar en la composición de material en forma de partículas como se describió anteriormente.

El componente acuoso que se mezcla con la composición de material en forma de partículas de la invención se selecciona para proporcionar la composición con una consistencia y tiempo de endurecimiento o fraguado deseados. Típicamente, la disolución acuosa se proporciona en una cantidad necesaria para conseguir una relación en masa de líquido a polvo (L/P) de al menos 0,2; más preferiblemente al menos 0,21 y lo más preferiblemente al menos 0,23. Un intervalo de relación L/P preferido es 0,2 a 0,3, más preferiblemente 0,2 a 0,25.

Ejemplos de componentes acuosos adecuados incluyen agua (por ej., agua estéril) y disoluciones de los mismos, opcionalmente incluyendo uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en: cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, AEDT, sulfato de amonio, acetato de amonio y acetato de sodio. En una realización preferida, la disolución acuosa de mezcla usada es una disolución salina o una disolución salina tamponada con fosfato. Una disolución acuosa ejemplar es disolución salina de NaCl al 0,9% disponible en Baxter International (Deerfield, IL) y otros.

En una realización, la disolución acuosa además incluye uno o más compuestos que contienen ácido carboxílico orgánico o inorgánico (de ahora en adelante ácidos carboxílicos o compuestos de ácido carboxílico) que pueden contener o no un grupo hidroxilo en el carbono alfa, valorado opcionalmente a un pH neutro usando una base adecuada (por ej., neutralizado a un pH de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5 usando una base de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio), que pueden modificar la demanda de agua, fluidez y/o viscosidad de la composición de cemento sustituto de injerto óseo en la mezcla. Los ácidos carboxílicos ejemplares incluyen ácido glicólico y ácido láctico. Los ácidos carboxílicos preferidos presentan un único grupo ácido carboxílico, de 1 a 10 átomos de carbono totales (por ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono incluyendo el carbono carbonílico) y 0-5 grupos hidroxilo (por ej., 0, 1, 2, 3, 4 ó 5) unidos a la cadena carbonada. En una realización, la disolución de mezcla es una disolución 0,6 M de ácido glicólico neutralizado a un pH de 7,0 usando NaOH. La referencia al compuesto de ácido carboxílico en la presente memoria incluye tanto el ácido libre como las formas de sal.

Se ha descubierto, como se explica en el Ejemplo 3, que la presencia del componente de ácido carboxílico en la disolución acuosa previamente a esterilización con radiación gamma puede conducir a propiedades de cemento sustituto de injerto óseo contradictorias, tales como "deriva" en el tiempo de fraguado del cemento, debido a la degradación del ácido que resulta de la exposición a radiación. Así, en una realización preferida, el compuesto de ácido carboxílico discutido anteriormente con respecto a la disolución acuosa de mezcla se envasa como un polvo cristalino (por ej., en forma de ácido libre o de sal) con los componentes de material en forma de partículas restantes del estuche o en mezcla con otro u otros componentes más de polvo o en un envase separado, más bien que en disolución. Usar el componente ácido en forma de polvo evita la degradación del ácido en la esterilización de la composición con radiación gamma. Alternativamente, el componente de ácido carboxílico se añade a la disolución acuosa después de que se esteriliza la disolución por radiación a fin de que el ácido carboxílico no se exponga a radiación de esterilización mientras está en disolución.

En una realización, el ácido carboxílico para uso en la invención es neutralizado a un pH de 6,5 a 7,5 en disolución

usando, por ejemplo, una base de metal alcalino como se indicó anteriormente y se aísla después como un polvo cristalino por evaporación del disolvente (por ej., agua). Se aísla el polvo cristalino típicamente en una forma de sal, tal como una forma de sal de metal alcalino (por ej., sales de litio, sodio o potasio). Los polvos cristalinos secos ejemplares de un ácido carboxílico, en forma de sal, para uso en la invención incluyen: glicolato de sodio, glicolato de potasio, lactato de sodio y lactato de potasio. La sal de ácido carboxílico en polvo se puede añadir a cualquiera de los otros ingredientes en polvo que forman juntos la porción de material en forma de partículas del cemento sustituto de injerto óseo, tal como el componente de SCH o cualquiera de los componentes de fosfato de calcio. Sin embargo, en algunas realizaciones, el ácido carboxílico en polvo se almacena en un envase separado a fin de que se pueda reconstituir con la disolución acuosa previamente a la mezcla de la disolución con los componentes de material en forma de partículas restantes de la composición.

El cemento sustituto de injerto óseo de la invención puede incluir además otros aditivos conocidos en la técnica. Los aditivos se pueden añadir como un sólido o líquido a la composición de material en forma de partículas de la invención o la disolución de mezcla acuosa. Un ejemplo de un aditivo para la composición de sulfato de calcio es un plastificante designado para modificar la consistencia y el tiempo de fraguado de la composición. Dicho ingrediente plastificante puede retardar el fraguado de las pastas de sulfato de calcio hemihidratado, aumentando de ese modo el tiempo que lleva que se fragüe la composición después de la mezcla con una disolución acuosa. Plastificantes ejemplares incluyen glicerol y otros polioles, alcohol vinílico, ácido esteárico, ácido hialurónico, derivados de celulosa y mezclas de los mismos. Se prefieren en particular alquilcelulosas como el ingrediente plastificante. Alquilcelulosas ejemplares incluyen metilhidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato-butirato de celulosa y mezclas o sales de los mismos.

Los aditivos ejemplares también incluyen agentes biológicamente activos. Como se usa en la presente memoria, el término "agente biológicamente activo" se refiere a cualquier agente, fármaco, compuesto, composición de materia o mezcla que proporciona algún efecto farmacológico que se pueda demostrar *in vivo* o *in vitro*. Ejemplos de agentes biológicamente activos incluyen, pero no se limitan a, péptidos, proteínas, enzimas, fármacos moléculas pequeñas, colorantes, lípidos, nucleósidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, ácidos nucleicos, células, virus, liposomas, micropartículas y micelas. Incluye agentes que producen un efecto localizado o sistémico en un paciente.

Las clases preferidas en particular de agentes biológicamente activos incluyen materiales osteoinductores u osteoconductores, antibióticos, agentes antineoplásicos, pesticidas (por ej., agentes antifúngicos y agentes antiparasitarios), agentes antiviricos, agentes antiinflamatorios y analgésicos. Los antibióticos ejemplares incluyen ciprofloxacina, tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina, cefalosporinas, aminoglicocidos (por ej., tobramicina, kanamicina, neomicina, eritromicina, vancomicina, gentamicina y estreptomina), bacitracina, rifampicina, N-dimetilrifampicina, cloromicetina y derivados de los mismos. Los agentes antineoplásicos ejemplares incluyen cisplatino, 5-fluorouracilo (5-FU), taxol y/o taxotere, ifosfamida, metotrexato e hidroclicloruro de doxorubicina. Analgésicos ejemplares incluyen hidroclicloruro de lidocaína, bipivacaína y fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como trometamina ketorolaco. Agentes antiviricos ejemplares incluyen gangciclovir, zidovudina, amantidina, vidarabina, ribaravina, trifluridina, aciclovir, dideoxiuridina, anticuerpos para componentes víricos o productos génicos, citocinas e interleucinas. Un agente antiparasitario ejemplar es pentamidina. Los agentes antiinflamatorios ejemplares incluyen α -1-antitripsina y α -1-antiquimotripsina.

Los agentes antifúngicos útiles incluyen diflucan, ketaconizol, nistatina, griseofulvina, micostatina, miconazol y sus derivados como se describe en la Patente de EE.UU. N° 3.717.655, bisdiguánidas tales como clorhexidina y más en particular compuestos de amonio cuaternario tales como: bromuro de domifeno, cloruro de domifeno, fluoruro de domifeno, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de decualinio, el isómero cis de cloruro de 1-(3-clorail)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano (comercialmente disponible de la Dow Chemical Company con la marca registrada Dowicil 200) y sus análogos como se describe en la Patente de EE.UU. N° 3.228.828, bromuro de cetil trimetilamonio así como cloruro de bencetonio y cloruro de metilbencetonio tal como se describe en las Patentes de EE.UU. Nos. 2.170.111; 2.115.250 y 2.229.024; las carbanilidas y salicilanilidas tales como 3,4,4'-triclorocarbanilida, y 3,4,5-tribromosalicilanilida; los hidroxidifenilos tales como diclorofeno, tetraclorofeno, hexaclorofeno y 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifeniléter y organometálicos y antisépticos de halógeno tales como piritona de cinc, sulfadiazona de plata, uracilo de plata, yodo y los yodóforos procedentes de agentes tensioactivos no iónicos tal como se describe en las Patentes de EE.UU. Nos. 2.710.277 y 2.977.315 y de polivinilpirrolidona tal como se describe en las Patentes de EE.UU. Nos. 2.706.701, 2.826.532 y 2.900.305.

Como se usa en la presente memoria, el término "factores de crecimiento" incluye cualquier producto celular que module el crecimiento o la diferenciación de otras células, en particular células progenitoras de tejido conjuntivo. Los factores de crecimiento que se pueden usar según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, (por sus siglas en inglés) factores de crecimiento de fibroblastos (por ej., FGF-1, FGF-2, FGF-4); factor de crecimiento procedente de plaquetas (PDGF) incluyendo PDGF-AB, PDGF-BB y PDGF-AA; proteínas morfogénicas óseas (las BMP) tales como cualquiera de BMP-1 a BMP-18; proteínas osteogénicas (por ej., OP-1, OP-2 u OP-3); factor- α de transformación del crecimiento, factor- β de transformación del crecimiento (por ej., β 1, β 2 o β 3); proteínas de mineralización de LIM (las LMP); factor inductor osteoide (OIF); angiogenina(s); endotelinas; factores de crecimiento y diferenciación (los GDF); ADMP-1; endotelinas; factor de crecimiento de hepatocitos y factor de crecimiento de queratinocitos; osteogenina (proteína-3 morfogénica ósea); factores de crecimiento de unión a heparina (los

HBGF) tales como HBGF-1 y HBGF-2; la familia hedgehog de proteínas incluyendo indian, sonic y desert hedgehog; interleucinas (IL) incluyendo IL-1 thru -6; factores estimuladores de colonias (CSF) incluyendo CSF-1, G-CSF y GM-CSF; factores de crecimiento epitelial (los EGF) y factores de crecimiento de tipo insulina (por ej., IGF-I y -II); la matriz ósea desmineralizada (DBM); citocinas; osteopontina y osteonectina, incluyendo cualquier isoforma de las proteínas anteriores. DBM en forma de partículas es un aditivo osteoinductivo preferido.

El agente biológicamente activo también puede ser un anticuerpo. Anticuerpos adecuados, incluyen como ejemplo, STRO-1, SH-2, SH-3, SH-4, SB-10, SB-20 y anticuerpos para fosfatasa alcalina. Dichos anticuerpos se describen en Haynesworth et al., Bone (1.992), 13: 69-80; Bruder, S. et al., Trans Ortho Res Soc (1.996), 21: 574; Haynesworth, S. E., et al., Bone (1.992), 13: 69-80; Stewart, K., et al, J Bone Miner Res (1.996), 11 (Supl.): S142; Flemming J E, et al., en "Embryonic Human Skin. Developmental Dynamics," 212: 119-132, (1.998) y Bruder S P, et al., Bone (1.997), 21(3): 225-235.

Otros ejemplos de agentes biológicamente activos incluyen aspirado de médula ósea, concentrado de plaquetas, sangre, hueso de aloinjerto, pequeños fragmentos de hueso esponjoso, pequeños fragmentos derivados de manera sintética o derivados de manera natural de minerales tales como fosfato de calcio o carbonato de calcio, células madre mesenquimales y trozos, fragmentos y/o pastillas de sulfato de calcio.

Un cemento sustituto de injerto óseo según la invención se puede formar por la mezcla de la composición de material en forma de partículas con la disolución acuosa usando técnicas de mezcla manual o mecánica y aparatos conocidos en la técnica. Se prefiere mezclar los componentes del cemento a presión atmosférica o por debajo (por ej., a hueco) y a una temperatura que no dé como resultado la congelación del componente acuoso de la mezcla o evaporación significativa. Después de la mezcla, la composición homogénea tiene típicamente una consistencia de tipo pasta, aunque la viscosidad y la fluidez de la mezcla pueden variar dependiendo de los aditivos en la misma. El material de cemento sustituto de injerto óseo se puede transferir a un dispositivo de suministro, tal como una jeringa e inyectar en un sitio diana, por ejemplo, para rellenar grietas o huecos de un defecto óseo. En algunas realizaciones, el material se puede inyectar a través de una aguja de calibre 11 a 16 hasta, por ejemplo, 10 cm de largo.

Los cementos sustituto de injerto óseo de la invención se fraguarán en general, como se define por el ensayo de la caída de la aguja de Vicat explicado a continuación, en aproximadamente 3 a aproximadamente 25 minutos, más preferiblemente aproximadamente 10 a aproximadamente 20 minutos. El material de cemento sustituto de injerto óseo de la invención alcanzará típicamente una dureza comparable a o mayor que la de hueso dentro de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 minutos. El endurecimiento del material puede ocurrir en una variedad de entornos, incluyendo aire, agua, *in vivo* y en cualquier serie de condiciones *in vitro*.

El cemento sustituto de injerto óseo endurecido presenta preferiblemente ciertas propiedades de resistencia mecánica, en particular cuando se caracteriza por resistencia a la tracción diametral y resistencia a la compresión. Las realizaciones preferidas del cemento presentan una resistencia a la tracción diametral de al menos 4 MPa después de curado durante una hora en aire atmosférico después de mezcla de la composición de material en forma de partículas con una disolución acuosa, más preferiblemente una resistencia a la tracción diametral de al menos 5 MPa, lo más preferiblemente al menos 6 MPa. Además, las realizaciones preferidas del cemento sustituto de injerto óseo presentan una resistencia a la tracción diametral de al menos 8 MPa después de curado durante 24 horas en aire atmosférico después de la mezcla de la composición de material en forma de partículas con una disolución acuosa, más preferiblemente una resistencia a la tracción diametral de al menos 9 MPa después de curado durante 24 horas y lo más preferiblemente al menos 10 MPa.

Las realizaciones preferidas del cemento sustituto de injerto óseo también presentan un alto nivel de resistencia a la compresión, tal como una resistencia a la compresión de al menos 15 MPa después de curado durante una hora en aire atmosférico después de la mezcla de la composición de material en forma de partículas con una disolución acuosa, más preferiblemente una resistencia a la compresión de al menos 40 MPa. Además, las realizaciones preferidas del cemento sustituto de injerto óseo presentarán una resistencia a la compresión de al menos 50 MPa después de curado durante 24 horas en aire atmosférico después de la mezcla de la composición de material en forma de partículas con una disolución acuosa, más preferiblemente una resistencia a la compresión de al menos 80 MPa.

El cemento sustituto de injerto óseo de la invención también presentará una velocidad de disolución que es significativamente menor que la de un cemento sustituto de injerto óseo comparable fabricado sustancialmente completamente de sulfato de calcio. En algunas realizaciones preferidas, el cemento de la invención presenta una velocidad de disolución media, expresada como un porcentaje medio de pérdida de peso al día, que es al menos 25% menor que la velocidad de disolución media de un cemento formado usando una composición de material en forma de partículas que consiste en sulfato de calcio, la velocidad de disolución media medida por inmersión de una pastilla de 4,8 mm de D. E. con una longitud de 3,3 mm en agua destilada a 37°C, como se describe con mayor detalle más adelante. Más preferiblemente, el cemento sustituto de injerto óseo de la invención tiene una velocidad de disolución media que es al menos 30% menor que la de un cemento de sulfato de calcio, lo más preferiblemente al menos 35% menor y en algunas realizaciones, tanto como 40% menor o más. Un intervalo preferido de disolución, expresado como porcentaje medio de pérdida de peso al día medido usando el procedimiento de ensayo explicado a

continuación, es 5% a 15%, más preferiblemente 7% a 13%. Las velocidades medias de disolución indicadas se determinan por regresión lineal de % de pérdida de peso al día usando los datos de los días 0, 1, 2, 3 y 4 determinados usando el procedimiento explicado a continuación.

5 La presente invención también proporciona un estuche de sustituto de injerto óseo que comprende la composición de material en forma de partículas de la invención. Típicamente, el estuche comprende uno o más envases encerrando la composición de material en forma de partículas como se describió anteriormente y un envase separado encerrando una disolución acuosa estéril. El estuche contendrá típicamente un conjunto de instrucciones escritas describiendo un método para usar el estuche. Además, el estuche de sustituto de injerto óseo de la invención comprenderá preferiblemente un aparato para mezclar la composición de material en forma de partículas con la disolución acuosa para formar el cemento de injerto óseo, tal como un aparato de mezcla a vacío. Adicionalmente, el estuche incluirá típicamente un dispositivo para suministrar el cemento de injerto óseo al sitio del defecto óseo, tal como un dispositivo de inyección (por ej., una aguja y jeringa). La composición particular y la disolución acuosa estéril se esterilizarán típicamente por irradiación previamente al envasado en el estuche.

15 Como se indicó previamente, en algunas realizaciones, el estuche de la invención separará los dos componentes de polvo de fosfato de calcio en diferentes envases para evitar reacción durante el almacenaje. Hay una serie de configuraciones de envasado que pueden cumplir este objetivo. Por ejemplo, en una realización, el estuche incluye un envase para polvo de SCH, un envase para polvo de β -FTC y un envase para polvo de FMCM. En otra realización, el estuche incluye dos envases para la composición de material en forma de partículas, uno incluyendo polvo de β -FTC y una porción del componente del SCH y un segundo conteniendo polvo de FMCM y una porción del componente de SCH. En otra realización más, el polvo de FMCM se envasa en un envase separado por sí mismo y el polvo de β -FTC y el polvo de SCH se envasan juntos. En otra realización más, el polvo de β -FTC se envasa en un envase separado por sí mismo y el polvo de FMCM y el polvo de SCH se envasan juntos. En cualquiera de las realizaciones anteriores, cualquiera de los envases de polvo puede incluir además el polvo cristalino del componente de sal de ácido carboxílico y/o los gránulos de β -FTC o los componentes se podían envasar por separado en sus propios envases. Cuando está presente, el acelerador adaptado para acelerar la conversión de SCH en SCD está típicamente en mezcla con el polvo de SCH. En una realización preferida, el estuche comprende un envase que encierra el polvo de FMCM y un segundo envase que encierra los ingredientes en forma de partículas restantes en mezcla, tal como uno o más de, el polvo de SCH, el acelerador de SCH, el polvo de β -FTC, los gránulos de β -FTC y el polvo cristalino de ácido carboxílico.

25 En una realización preferida, la forma en polvo del ácido carboxílico se envasa por separado a fin de que se pueda reconstituir en la disolución acuosa, si se desea, previamente a la mezcla de la disolución con los componentes en forma de partículas restantes. Sin embargo, como se indicó previamente, la disolución acuosa del estuche también puede contener el componente de ácido carboxílico en forma de disolución si se añade el ácido carboxílico después de esterilización por radiación del componente acuoso del estuche.

30 Puede ser importante utilizar todo de la disolución acuosa envasada en el estuche para asegurar que se alcanzan tiempos de fraguado consistentes. En una realización, la disolución acuosa se envasa en un envase altamente hidrófobo, tal como una jeringa de vidrio u otro envase de vidrio que es menos propenso a la retención de disolución residual en cantidades que causarían cambios en las características de realización del cemento sustituto de injerto óseo.

35 La presente invención también proporciona un método para tratar un defecto óseo. El método de la invención implica aplicar un cemento sustituto de injerto óseo como se describió anteriormente en el sitio del defecto óseo. El cemento sustituto de injerto óseo se puede aplicar en forma fluida después de mezcla de la composición de material en forma de partículas con la disolución acuosa, tal como por un dispositivo de inyección, previamente al endurecimiento de la composición. Alternativamente, el cemento sustituto de injerto óseo se puede usar en una forma fraguada premoldeada, en la que se proporciona el cemento en conformaciones predeterminadas tales como pastillas, gránulos, cuñas, bloques o discos o se usan en la forma de fragmentos conformados de manera aleatoria creados por rotura de manera mecánica de una masa de cemento en trozos más pequeños. En una realización más, el médico puede formar la mezcla de cemento de injerto óseo y moldear manualmente la mezcla en una conformación deseada, tal como la conformación necesaria para rellenar un defecto óseo particular, previamente a la aplicación.

40 En otra realización, el cemento sustituto de injerto óseo de la invención se puede incorporar a un implante ortopédico, tal como cualquiera de los diversos dispositivos adaptados para artroplastia. El cemento sustituto de injerto óseo se incorpora típicamente a dichos dispositivos como un recubrimiento externo o como un material de relleno dentro de los poros de un componente externo poroso del dispositivo. En esta realización, el cemento sustituto de injerto óseo facilita el crecimiento hacia adentro del hueso en el área que rodea al dispositivo implantado. Implantes ortopédicos ejemplares incluyen dispositivos de artroplastia de rodilla (por ej., dispositivos de implante de rodilla constreñidos o no constreñidos, dispositivos de rodilla con bisagra, dispositivos metálicos de la rodilla de la meseta y dispositivos rotulianos), dispositivos para implantación de una prótesis de cadera (por ej., componentes acetabulares y componentes femorales), dispositivos para implantación de una prótesis de codo (por ej., dispositivos constreñidos, semiconstreñidos y no constreñidos), dispositivos femorales superiores, dispositivos humerales superiores, dispositivos para implantación de una prótesis de muñeca (por ej., dispositivos de articulación

de 2 y 3 partes semi-constreñidos), dispositivos para implantación de una prótesis de hombro, dispositivos para tendones pasivos, dispositivos espinales (por ej., dispositivos de fijación espinal toracolumbar, dispositivos de fijación espinal cervical y jaulas de la fusión espinal), dispositivos para dedos de la mano/del pie y dispositivos de diáfisis.

5 La presente invención se ilustrará además por el siguiente ejemplo no limitante.

Parte experimental

El Ejemplo 1 ilustra el uso *in vivo* de un cemento sustituto de injerto óseo de la invención y en particular describe la velocidad de resorción reducida (cuando se compara con una composición de sulfato de calcio), buenas propiedades mecánicas y tiempos de fraguado aceptables presentados por la composición inventiva. El ejemplo 2
10 ilustra la capacidad de una realización de la composición inventiva para aumentar la cantidad, resistencia y rigidez de hueso regenerado cuando se compara con el uso de pastillas de CaSO_4 convencionales. El Ejemplo 3 demuestra el efecto de la degradación de la radiación gamma sobre ácido glicólico en disolución y el efecto de tal degradación sobre los tiempos de fraguado del cemento sustituto de injerto óseo. El Ejemplo 4 demuestra que la colocación de una forma de sal de ácido glicólico en la composición de material en forma de partículas reduce el efecto de la radiación sobre la realización del cemento sustituto de injerto óseo sin sacrificar otras propiedades ventajosas, tales como algunas propiedades de manipulación y resistencia mecánica.
15

Medición del tiempo de fraguado

Los tiempos de fraguado se pueden medir usando una aguja de Vicat que es de 1 mm de diámetro, 5 cm de largo y que posee un peso total de 300 g, todo por ASTM C-472, que se incorpora por referencia en la presente memoria en su totalidad. La muestra que se está ensayando se debería mezclar de una manera que se cree una pasta que
20 pueda fluir, homogénea. El tamaño de la muestra para el ensayo de caída de la aguja de Vicat es aproximadamente 3 cc a aproximadamente 5 cc de material empleado hasta una torta en una copa de polietileno de aproximadamente 20 ml; la muestra se debería manipular de manera que no se infrinja ninguna agitación en el material 1 minuto después de que la disolución acuosa se pone en contacto con la composición de material en forma de partículas
25 distinta de la caída y retirada de la aguja de Vicat. La copa debería ser de tales dimensiones que la torta sea un cilindro plano, corto, que mida aproximadamente 0,64 cm (1/4") a aproximadamente 0,95 cm (3/8") de altura.

El tiempo de fraguado según el ensayo de caída de la aguja de Vicat se define como la cantidad de tiempo transcurrido entre el tiempo en que la disolución acuosa se pone en contacto con la composición de material en forma de partículas y el tiempo en que la aguja de Vicat no pasa por el 50% de la altura de una muestra de cemento que está cayendo desde la superficie superior de la muestra. Se deja que la aguja caiga por su propio peso, bajo la gravedad sola, por una línea perpendicular a las caras planas de arriba y del fondo, de la torta de muestra con forma de cilindro. La aguja cae cada 30 segundos después de la primera caída. La aguja no caerá más de 6 veces durante la duración del ensayo. Si después de la 6ª caída la aguja continúa pasando por más del 50% de la altura de la muestra, el ensayo se debe repetir con material fresco; una copa limpia, nueva y una aguja de Vicat limpia libre de
30 partículas, especialmente la que queda tras los ensayos previos. Las copas, el equipo de mezcla y el equipo de transferencia de material no se deberían reutilizar. Todos los materiales y el equipo usado durante el ensayo deberían estar entre 21-27°C y exponerse a un entorno con una humedad relativa entre 20-50%.
35

Medida de la resistencia a la compresión

Se determina la resistencia a la compresión del material por la siguiente metodología de ensayo. Las muestras se moldean al tamaño por ASTM F451 (6 mm de diámetro externo x 12 mm de longitud), que se incorpora por referencia en su totalidad, utilizando un molde dividido de acero inoxidable con una capacidad de ocho muestras.
40

El molde dividido se pone en una placa de vidrio con los huecos cilíndricos, las ranuras de la muestra, reposando de pie. Se mezcla el material y después se carga en un dispositivo para suministro del material a las ranuras de manera que se puede utilizar un método de relleno posterior; comúnmente se usa una jeringa con una aguja de tipo jamshidi. Cada ranura de la muestra se llena desde el fondo a la parte de arriba de una manera de llenado posterior. Es habitual llenar excesivamente el molde de manera que el material de exceso se extruya fuera por encima de las dimensiones de los moldes divididos, esto asegura el desplazamiento de todo aire atrapado dentro de las ranuras de la muestra. Puede ser necesario sostener el molde abajo en la placa de vidrio durante el moldeado para evitar que el material se extruya fuera del fondo de las ranuras de la muestra, entre la placa de vidrio y el molde.
45

En el llenado de cada ranura de la muestra se presiona otra placa de vidrio a mano sobre el material de exceso situado en la parte de arriba del molde, produciendo una lámina delgada de rebaba de un lado a otro de las partes superiores de las muestras y se divide el propio molde. Esta placa de vidrio es de un tamaño que no produce una fuerza de compresión excesiva o un entorno presurizado en que se cura el material. Se moldean todas las muestras y se crea rebaba en 2 minutos de la disolución acuosa que se pone en contacto con el componente en forma de partículas.
50
55

Las muestras se desmoldean 30 minutos después de que la disolución acuosa se ha puesto en contacto con el

componente en forma de partículas. Primero se retira la rebaba de los dos lados del molde dividido que contiene las caras de las muestras; sin tener en cuenta la fijación del molde contra la placa de vidrio inferior en el moldeado, se crea una película delgada de rebaba sobre la superficie inferior del molde. Comúnmente, se usa una cuchilla para raspar la rebaba y haciendo eso se crean caras lisas en las muestras. El molde dividido se separa y se retiran las muestras. Todas las muestras se deberían retirar en 32 minutos de la disolución acuosa que entra en contacto con el componente en forma de partículas. En la eliminación de las muestras, se debería permitir continuar el curado al el aire en condiciones ambientales (21-27°C; 20-50% de humedad relativa) hasta el momento del ensayo.

El ensayo del material se realiza en un momento predeterminado después de que la disolución acuosa ha entrado en contacto con el componente en forma de partículas. Comúnmente, el ensayo se realiza en 1 h y 24 h. El ensayo se realiza en una instalación fija para ensayo de compresión por ASTM D695, que se incorpora por referencia en la presente memoria en su totalidad. La instalación fija para el ensayo de compresión se pone en un armazón para ensayo mecánico capaz de controlar el desplazamiento y vigilar el desplazamiento y la fuerza por adquisición de datos operando a 50 Hz o más rápido.

Las muestras se ensayan de manera individual en el armazón del ensayo de compresión. Las muestras se ponen entre los platos de manera que las caras del cilindro se colocan contra los platos. El armazón del ensayo de compresión que contiene la muestra se carga en compresión a una velocidad de 0,333 mm/s hasta la rotura. La fuerza y el desplazamiento se controlan durante todo el ensayo y se anota la fuerza máxima en la rotura. La rotura apropiada dará como resultado una fractura de un lado a otro de la altura de la muestra. Se anota la fuerza de compresión máxima en la rotura. La rotura se define como una caída repentina de la carga, desviación de la curva de carga desde la pendiente inicial creada por la carga de la muestra y/o la fuerza observada en la rotura visual de la muestra.

La resistencia a la compresión en MPa se calcula después como sigue:

$(P_{max})/(\pi \cdot R^2)$; donde P_{max} es la carga en la rotura en Newtons, π es aproximadamente 3,14 y R es el radio de la muestra en mm (3).

Es crucial cuando se realiza la preparación de la muestra para resistencia a la compresión que esté limpio de partículas todo el equipo usado, especialmente el del material curado de interés.

Medida de la resistencia a la tracción diametral

La resistencia a la tracción diametral se determina por la siguiente metodología de ensayo. Un cubo de 2,54 cm (1") de espuma de poliuretano de celda cerrada de 160 kg/m³ (10 lb/pie³) (disponible como Last-A-Foam® de General Plastics Manufacturing Company, Tacoma, WA) con un hueco cilíndrico de aproximadamente 5/8 pulg., (15,8 mm) de diámetro externo y se usan entallas para eliminación lateral como molde de la muestra. Se crea el hueco cilíndrico de aproximadamente 5/8 pulg., (15,8 mm) de diámetro externo mediante taladrado de manera perpendicular por caras opuestas del cubo en una depresión de una prensa de taladrado utilizando una broca de 5/8 pulg., (15,8 mm). El hueco se mantiene en la longitud completa del cubo y se centra de manera que las dos caras taladradas, opuestas, compartan el mismo centro que los huecos circulares creados en ellas a partir del taladrado. Se diseñan dos caras opuestas de los cuatro lados completos restantes para que se conviertan en los lados abiertos de la muestra final; estos lados se retirarán por las entallas. Estos lados se entallan, dos entallas por lado, de una manera tal que se puedan retirar inmediatamente previamente al ensayo y no afecten a la integridad de la muestra. Las entallas se mantendrán en la longitud completa del cubo y se separarán de una manera que en la eliminación se exponga >50% de la altura de la muestra. Comúnmente las entallas se crean usando una sierra de cinta vertical. Las Figuras 2a-2c ilustran un molde 20 de ensayo de tracción diametral ejemplar. La Fig. 2a proporciona una vista desde arriba y desde abajo del molde 20. La Fig. 2b proporciona una vista lateral del molde 20. La Fig. 2c proporciona una vista delantera y trasera del molde 20 y muestra un hueco 30 cilíndrico de 16 mm de diámetro externo en el mismo.

Se mezcla el material que se tiene que ensayar con una pasta homogénea y se carga en un dispositivo adecuado para inyección de la pasta en el hueco cilíndrico de 16 mm de diámetro externo. Comúnmente se usa para esto una jeringa de 30 cc con una abertura de 1 cm. El molde se mantiene a mano usando el dedo pulgar y el del medio colocado en los lados entallados, opuestos. El dedo índice de la mano usada para sostener el molde se coloca sobre una de las aberturas circulares. Se inyecta después el material en el hueco del lado opuesto del hueco desde el dedo índice; la cara completa de la jeringa que presenta la abertura de 1 cm se empuja ligeramente contra la abertura circular del molde. En la inyección del material en el molde, se sentirá presión sobre el dedo índice que cubre la abertura posterior del material expulsado. El dedo índice se retira lentamente mientras continúa el llenado, dejando que la pasta fluya de la parte trasera del molde en una extrusión con el mismo diámetro externo de 16 mm que el hueco. La jeringa se retira lentamente de la abertura frontal mientras se realiza el relleno posterior de pasta por más expulsión de la jeringa hasta que se llena el hueco completo y el material en exceso se sitúa fuera de las dimensiones del cubo original de espuma. Los lados frontales y traseros de la muestra se limpian de manera suave, se descargan con los lados frontales y traseros del molde usando una espátula. Todas las muestras que se tienen que ensayar se deberían hacer en 2 minutos desde el comienzo de la mezcla, definida por la disolución acuosa que se pone en contacto con la composición de material en forma de partículas.

Se deja que las muestras curen horizontalmente en el aire en el molde con los lados frontal y trasero del molde expuestos al aire en condiciones ambientales (21-27°C; 20-50% de humedad relativa) para una cantidad de tiempo predeterminada, normalmente 1 h o 24 h. Esta cantidad de tiempo predeterminada empieza en el momento en que la disolución acuosa se pone en contacto con la composición de material en forma de partículas al comienzo del procedimiento de mezcla.

El ensayo se realiza en un armazón de ensayo mecánico capaz de controlar el desplazamiento y de vigilar el desplazamiento y la fuerza por adquisición de datos operando a 20 Hz o más rápido. Los lados del molde de la muestra se retiran inmediatamente previamente al ensayo; sólo se retiran las áreas entre las entallas.

La eliminación de los lados se realiza normalmente con una cuchilla. La parte superior y del fondo del molde se mantienen entre dos dedos con una ligera presión para evitar el daño de la interfase de la superficie de la muestra al molde. La hoja de la cuchilla se pone en una de las entallas y después se gira para romper el área entre las entallas libres; esto se repite para el otro lado de la misma manera. Las partes de arriba y del fondo de los moldes se dejan en su sitio para mantener la muestra y evitar tensiones de cizallamiento en la superficie. La muestra se pone entre dos platos paralelos, planos; uno de los cuales está libre para girar para permitir la alineación con el tren de carga. El plato que gira asegura una carga igualmente distribuida a través de los puntos de contacto de la muestra. La muestra se carga de manera transversal a una velocidad de 5 mm/minuto hasta la rotura. La rotura apropiada dará como resultado una fractura vertical completamente por la longitud de la muestra. Se anota la fuerza máxima en la rotura.

Se crea una curva de carga de la fuerza frente al desplazamiento para determinar la fuerza máxima en la rotura, en que el desplazamiento y la fuerza son valores positivos. La primera parte de la curva de carga muestra la carga de la espuma seguido por su compresión. La compresión de la porción de espuma será evidente por el desplazamiento continuado sin aumento sustancial en la fuerza; esto también se puede observar visualmente durante el ensayo. Después de que la espuma está completamente comprimida, la fuerza empezará a subir de nuevo, creando una pendiente creciente en la curva de carga seguido por una pendiente constante a medida que la carga se transfiere a la muestra. La pendiente creciente se conoce comúnmente como un "dedo del pie dentro". La rotura se define como una caída repentina en la carga, una disminución en la pendiente de la curva de carga después de que se haya establecido la pendiente constante de la carga de la muestra y/o la fuerza observada en la rotura visual de la muestra mientras se está realizando el ensayo.

La resistencia a la tracción diametral en MPa se calcula entonces como sigue: $(2 \cdot P_{max}) / (\pi \cdot L \cdot H)$; donde P_{max} es la carga en la rotura en Newtons, π es aproximadamente igual a 3,14, L es la longitud de la muestra en mm (25,4) y H es la altura de la muestra en mm (16). Las muestras son descalificadas para resistencias a la tracción diametral si tiene lugar uno o más cualesquiera de lo siguiente: la fractura no es vertical, la fractura no recorre completamente la longitud de la muestra, la longitud de la muestra falla o los huecos en el material se ven en las paredes fracturadas de la muestra.

Es crucial cuando se realiza la preparación de la muestra para resistencia a la tracción diametral que todo el equipo usado esté limpio de cualquier partícula, especialmente el del material curado de interés.

Medida de la velocidad de disolución

La velocidad de disolución del material se determina por la siguiente metodología. Las muestras se moldean en moldes de silicona para un tamaño de diámetro externo de 4,8 mm y cilindros de 3,3 mm de alto. Se usa una lámina de silicona de 3,3 mm de espesor que contiene huecos cilíndricos como molde. Los huecos cilíndricos tienen 4,8 mm de diámetro externo y 3,3 mm de alto y se orientan de manera que las caras circulares del hueco sean paralelas y estén en el mismo plano que las superficies de la lámina de silicona.

Se pone una lámina delgada de polietileno en una mesa. Se pone una malla de polietileno sobre la parte de arriba de la lámina de polietileno; la lámina y la malla son de las mismas dimensiones (excluyendo el espesor) y se colocan de manera que la malla enmascara la lámina de la parte de arriba. Después se pone un molde de silicona de dimensiones más pequeñas sobre la parte de arriba de la malla (excluyendo el espesor). Ninguna parte del molde se cuelga del borde de la malla o lámina.

El material que se tiene que ensayar se mezcla después junto para formar una pasta homogénea. La pasta se limpia después de un lado a otro de la parte de arriba del molde usando una espátula de una manera que los huecos se rellenen con el material. La malla permitirá que se desplace aire fuera del hueco a medida que se llena el molde. Se realizan diversas limpiezas para asegurarse de que el material haya penetrado completamente al fondo del molde y se extruye fuera de la malla y sobre la lámina de polietileno inferior. Se realiza una limpieza final con la espátula de un lado a otro de la parte de arriba del molde para retirar la mayoría del material en exceso y se producen caras de la parte de arriba lisas para las muestras.

Otra lámina de polietileno de las mismas dimensiones que la primera se pone después de un lado a otro de la parte de arriba del molde, de manera que se cubre completamente la parte de arriba del molde. Esta lámina se prensa con cuidado después contra el molde usando un dedo con un movimiento de frotación suave. Se crea un contacto íntimo

entre la lámina de polietileno superior y la muestra.

El sistema completo, lámina, malla, molde y lámina, se recoge después como un todo y se voltea de manera tal que la parte superior original esté ahora boca abajo. El sistema se mantiene a mano y se pega repetidamente sobre la tabla de manera que cualquier aire atrapado en los moldes se desplace fuera por el material; pegar el sistema no debería ser excesivo en fuerza o repeticiones. En la eliminación de la mayoría del aire del sistema se devuelve a la tabla en la orientación boca arriba, la lámina y la malla para arriba. La lámina de polietileno de la parte de arriba, originalmente el fondo, y la malla se retiran y la espátula se usa de nuevo para limpiar el material en los huecos en las partes de arriba (previamente los fondos) de las muestras creadas a partir de la eliminación de aire. Se realiza una limpieza final con la espátula de un lado a otro de la parte de arriba del molde para retirar la mayoría del material en exceso. La lámina (no malla) se devuelve a la parte de arriba del molde. La lámina se presiona entonces contra el molde usando un dedo en un movimiento de frotado suave. Se ha creado ahora un contacto íntimo entre la lámina de polietileno de arriba y del fondo y las muestras.

Se dejan las muestras en el molde para curar durante un mínimo de 8 h después de que se haya puesto la segunda lámina de polietileno en contacto directo con las muestras y el molde (no malla). Después de que han pasado al menos 8 horas, se desmoldean las muestras a mano. Cualquier rebaba que quede unida a las caras de las pastillas se retira enrollando la muestra entre los dedos. Todas las muestras defectuosas se descalifican del ensayo y se desechan. Una muestra defectuosa se define como una muestra que no presenta una conformación cilíndrica, que podía ser causada por aire atrapado, defectos creados en el desmoldeado y/o daño físico para la propia muestra.

Todas las muestras que no son defectuosas se extienden de un lado a otro del recipiente de acero inoxidable en una monocapa. El recipiente y las muestras se secan después en un horno a 40°C durante un mínimo de 4 h y después se retiran del horno y se dejan enfriar durante 30 minutos en condiciones ambientales (21-27°C; 20-50% de humedad relativa).

De las muestras creadas, se eligen arbitrariamente cinco (5) muestras que se tienen que usar para ensayo de disolución. Cada muestra elegida se empareja con un manguito de extracción de vidrio poroso cilíndrico limpio de las siguientes dimensiones: 90,25 mm de altura total, 4 mm de base de vidrio poroso (poros de 40-60 micrómetros) situados 80 mm de la parte superior del manguito, 25 mm de diámetro externo y 22 mm de diámetro interno. Se mide la masa de cada manguito de extracción (0,01 mg) y se anota. La masa de cada muestra se mide (0,01 mg) y se anota. Un bote de polietileno (300 ml) se designa para cada par (muestra y manguito). El bote tiene unas dimensiones que permiten que el manguito y la muestra se puedan poner fácilmente en y retirar del bote y en el llenado con 275 ml de agua se creará una columna de agua que es más alta que el manguito. El bote se llena con 275 ml de agua destilada a temperatura ambiente (21-27°C). La muestra se pone en su correspondiente manguito y el manguito se baja al bote; se tiene cuidado para evitar que cualquier parte del material se escape del manguito. Se tapa el bote y se pone en un baño de agua a 37°C sin agitación y se anota el tiempo.

24 h después de que la muestra haya estado en el agua, se recupera el manguito que contiene la muestra. Se permite que el agua se drene del manguito por la base de vidrio poroso. El manguito que contiene la muestra se seca después durante 4 h en un horno a 40°C o hasta que se seca completamente (determinado de manera gravimétrica). Se deja entonces que el manguito que contiene la muestra se enfríe durante 30 minutos en condiciones ambientales (21-27°C; 20-50% de humedad relativa).

El manguito que contiene la pastilla se pesa después a una precisión de 0,01 mg. La sustracción de la masa del manguito vacío conocida de la masa de la combinación dará como resultado la masa de la muestra sola. La sustracción de esta masa de la masa de la muestra inicial producirá la pérdida de masa para disolución. Esta pérdida de masa se puede dividir por la masa inicial de la muestra y el producto de eso multiplicado por 100 dará como resultado la pérdida de masa en % de la disolución.

En este momento el manguito que contiene la pastilla se devuelve al bote que contiene agua recién destilada (275 ml) a temperatura ambiente (21-27°C) y se tapa el bote y se devuelve al baño de agua. Después de 24 h se repite el procedimiento de secado y pesada. Estas acciones se repiten con agua recién destilada después de remojo cada 24 h hasta que termina el ensayo o se disuelve completamente el material.

Ejemplo 1

Las propiedades de disolución, resistencia a la tracción diametral y la evaluación *in vivo* de crecimiento hacia adentro de hueso nuevo y material residual de cementos de injerto óseo de la invención se compararon con un material de sulfato de calcio comercialmente disponible. El grupo experimental para todos los experimentos fue una realización de la invención actual incluyendo un cemento que consistió en 74,906 por ciento en peso de sulfato de calcio hemihidratado, 0,094 por ciento en peso de acelerador (sulfato de calcio dihidratado recubierto de sacarosa), 6,7 por ciento en peso de fosfato monocálcico monohidratado, 8,3 por ciento en peso de polvo de beta-fosfato tricálcico, 10 por ciento en peso de pastillas de beta-fosfato tricálcico y una disolución acuosa de ácido glicólico 0,6 molar neutralizada a un pH de 7,00 con disolución de hidróxido de sodio 10 normal (de ahora en adelante "SR."). Se usó sulfato de calcio MIIIG[®]X3 Bone Graft Substitute (de ahora en adelante "X3") (Wright Medical, Arlington, TN) como control para todos los experimentos. El material SR se formuló para fraguar en 14-19 minutos, mientras que el

material X3 se formuló para fraguar en 7-10 minutos.

También se evaluó un intermedio que reabsorbe sulfato de calcio, cemento de material compuesto de fosfato de calcio en este estudio. Las propiedades de disolución, resistencia a la compresión y evaluación *in vivo* de crecimiento hacia adentro de hueso nuevo y material residual se evaluaron para este material. Este material es también una realización de la presente invención y comprendía 84,999 por ciento en peso de sulfato de calcio hemihidratado, 6,7 por ciento en peso de fosfato monocálcico monohidratado, 8,3 por ciento en peso de polvo de beta-fosfato tricálcico, 0,0013 por ciento en peso de acelerador (sulfato de calcio dihidratado recubierto de sacarosa) y un componente acuoso de agua. Este material intermedio se formuló para endurecer en 11-16 minutos.

La resistencia a la compresión se midió en muestras mixtas de vacío moldeadas de la manera explicada anteriormente. Se curaron las muestras (n=6) durante 1 h en aire ambiente. Las muestras (n=3) se curaron durante 24 h en aire ambiente. Las muestras se cargaron en sentido longitudinal usando un sistema de ensayo MTS 858 Bionix a una velocidad constante de 0,333 mm/s. La resistencia a la compresión en MPa se calculó usando la fórmula $(P_{\max})/(\pi \cdot R^2)$.

La resistencia a la tracción diametral (DTS) se midió en muestras mixtas de vacío moldeadas en la manera explicada anteriormente. Los lados de los bloques de espuma se retiraron previamente al ensayo. Las muestras (n=4) se curaron durante 1 y 24 h en aire atmosférico a temperatura ambiente. Las muestras se cargaron de manera transversal para romperse en la compresión usando un sistema de ensayo MTS 858 Bionix a una velocidad constante de 5 mm/min. Se calculó DTS a partir de la fórmula $DTS = (2 \cdot P_{\max})/(\pi \cdot L \cdot H)$.

Se realizaron ensayos de disolución en gránulos cilíndricos de D. E. de 4,8 mm X 3,3 mm (n=5). Se pusieron las muestras en 275 ml de agua destilada a 37°C. Las disoluciones se cambiaron a diario. Se secaron las muestras y se pesaron a diario durante los primeros 30 días y cada 5 días después hasta que se consiguió una masa residual de <5%. Se usó difracción de Rayos X (XRD) para identificar el material residual.

Resultados:

La Fig. 3 muestra los resultados de DTS. Se realizó un ANOVA de una vía usando el programa informático JMP (SAS, Cary, NC). Se observó una diferencia significativa entre tiempos de curado de 1 y 24 h para SR curado al aire ($p < 0,001$) y sin diferencia para el X3 ($p = 0,508$). Es evidente a partir de los datos de curado al aire que la reacción SR es incompleta a 1 h mientras que la reacción de fraguado de X3 es esencialmente completa. Este resultado se esperó basándose en las diferencias en el tiempo de fraguado.

Se determinaron los valores de la resistencia a la compresión promedio, máxima y mínima para el material intermedio. Los datos de tiempo de curado de 1 h produjeron una resistencia promedio de 19,4 MPa, un mínimo de 16,2 MPa y un máximo de 21,4 MPa. Los datos de curado a las 24 h produjeron una resistencia promedio de 69,9 MPa, un mínimo de 61,4 MPa y un máximo de 77,3 MPa.

Los resultados de la disolución se muestran en la Fig. 4. La regresión lineal de los días 0 a 4 de las curvas se usaron para estimar las velocidades de disolución. La velocidad de SR promedio fue 10,7%/día, mientras que la velocidad de X3 fue 17,8%/día. La velocidad promedio para el material intermedio fue 13,5%/día. Después de la disolución del 95% del material de cemento sustituto de injerto óseo, XRD de material SR residual mostró que era beta-fosfato tricálcico, un material bioresorbible y osteoconductor conocido.

Se realizó un estudio piloto *in vivo* de 6 semanas bajo un protocolo homologado del Comité Institucional del Cuidado y Uso de los Animales (IACUC, por sus siglas en inglés). En cada uno de los 3 perros, se crearon dos defectos que medían 9 mm X 15 mm en cada húmero proximal. Cada sitio se llenó con un bolo inyectado de SR (1-1,5 cc), pastillas de D. E. de 4,8 mm X 3,3 mm de SR, pastillas de D. E. de 4,8 mm X 3,3 mm de X3 o un bolo inyectado del intermedio que reabsorbe sulfato de calcio, cemento de material compuesto de fosfato de calcio. Se esterilizaron los implantes con radiación gamma. Cada perro recibió un implante de cada material. La curación de los defectos y la resorción de las pastillas y los bolos se evaluaron a partir de radiografías obtenidas después de 0, 2 y 4 semanas y radiografías de contacto después de 6 semanas. Se evaluó la formación de hueso nuevo y el material implantado residual en los defectos usando microscopía de luz de secciones histológicas embebidas en plástico, no descalcificadas, teñidas con fuchsina alcalina y azul de toluidina. Se determinó la fracción del área de hueso nuevo y el material residual en los defectos usando histomorfometría.

En el estudio *in vivo*, los datos radiográficos e histológicos indicaron que ambos tipos de pastillas y bolos se reemplazaron con osteoide recién formado, tejido y hueso lamelar que se había formado en lamelas concéntricas en los sitios de implante previos. A las 6 semanas, la fracción del área de formación de hueso nuevo fue $35,9 \pm 6,1\%$ para defectos implantados con pastillas de SR y $26,7 \pm 10,0\%$ para defectos implantados con pastillas de X3. A las 6 semanas, la mayoría de los materiales de las pastillas implantadas se había reabsorbido, pero había material de implante ligeramente más residual en los defectos de las pastillas de SR comparado con los defectos de las pastillas de X3. Para los implantes de bolo de SR la formación de hueso nuevo fue $15,6 \pm 5,6\%$ con $29,9 \pm 11,9\%$ de material de implante residual. Para el bolo de intermedio que reabsorbe sulfato de calcio el cemento de material compuesto de fosfato de calcio, la formación de hueso nuevo fue $23,4 \pm 7,1\%$ con $19,3 \pm 8,0\%$ de material de implante residual. Se

pueden esperar menores fracciones de formación de hueso nuevo para materiales de bolo en un tiempo más temprano debido a porcentajes mayores de material residual y menores superficies para implantar relaciones en volumen cuando se compara con las de las pastillas.

5 El cemento de material compuesto de la invención demostró características de fraguado y resistencia consistentes similares a las del control. Se consiguió el objetivo de disminuir la velocidad de disolución y el crecimiento de hueso *in vivo* temprano fue equivalente o superior al control de sulfato de calcio puro.

Ejemplo 2

Materiales y Método:

10 Bajo un protocolo homologado de IACUC, 10 perros macho, esqueléticamente maduros (25-32 kg) presentaron un defecto axial medular de tamaño crítico (13 mm día X 50 mm) creados de manera bilateral en el húmero proximal y se estudiaron durante 13 (n=5) y 26 (n=5) semanas. Se inyectó el defecto en un húmero con 6 cc del material de ensayo (cemento de SR según el Ejemplo 1). Un defecto idéntico en el húmero contralateral recibió un volumen igual de pastillas de CaSO₄ (pastillas OSEOSET®, Wright Medical). Se obtuvieron radiografías a las 0, 2, 6, 13 y 26 semanas. Se prepararon secciones teñidas no descalcificadas, transversales, de los huesos. Las fracciones del área de hueso nuevo y los materiales residuales implantados en los defectos se cuantificaron usando técnicas de recuento en el momento estándar. También se examinaron las secciones usando radiografías de contacto de alta resolución. Se determinó el límite elástico y el módulo de un cilindro de ensayo de 8 mm día X 20 mm sacado el núcleo del nivel medio de cada defecto en ensayos de compresión uniaxiales, no confinados a una velocidad de corredera de 0,5 mm/min. Se analizaron los datos de histomorfometría y biomecánicos usando los ensayos de Friedman y Mann-Whitney. Los datos se presentan como la media y la desviación estándar.

Resultados:

25 Las radiografías clínicas y postmortem revelaron velocidades de resorción muy diferentes de los sustitutos de injerto óseo y sustitución con hueso en los defectos. La resorción de las pastillas de CaSO₄ fue aparente empezando a las 2 semanas y se completó sustancialmente por 6 semanas. Hubo resorción más lenta del cemento de SR, empezando también a las 2 semanas, pero algo de cemento persistió a las 26 semanas.

30 En todas las secciones histológicas teñidas, hubo restauración de los defectos por hueso y médula con áreas sólo focales de tejido fibroso y volúmenes relativamente bajos de material implantado residual. La fracción del área de hueso mineralizado nuevo a las 13 semanas fue 2 veces mayor en los defectos tratados con cemento de SR (39,4±4,7%) comparado con los defectos tratados con pastillas de CaSO₄ convencionales (17,3±4,3%) (p=0,025). A las 26 semanas, el hueso se había remodelado a una arquitectura más normal, pero aún había más hueso en los defectos tratados con cemento (18,0±3,4%) comparado con las pastillas (11,2±2,6%) (p=0,025).

35 Se incorporó matriz residual y gránulos de β-FTC en trabécula ósea. Las superficies de los materiales no cubiertas por hueso pareció que estaban experimentando remodelación por células de tipo osteoclasto, algunas de las cuales contenían partículas diminutas. La fracción del área de matriz residual fue mayor en los defectos tratados con cemento a las 13 semanas (2,9±2,8%) y a las 26 semanas (0,6±0,8%) comparado con los defectos tratados con pastillas (0,0% a las 13 y 26 semanas) (p=0,025 y 0,083, respectivamente). La matriz residual disminuyó con el tiempo en los defectos tratados con cemento (p=0,047). La fracción del área de las pastillas de β-FTC residual también disminuyó a partir de las 13 semanas (3,6±1,0%) a 26 semanas (0,8±1,4%) (p=0,016). La dimensión máxima de los gránulos de β-FTC disminuyó desde 348±13 μm a las 13 semanas a 296±29 μm a las 26 semanas (p=0,008).

40 Las muestras de hueso sin núcleo de los defectos tratados con el cemento fueron considerablemente más fuertes y más rígidas que las tratadas con pastillas de CaSO₄ tanto a las 13 como a las 26 semanas (Tabla 1 a continuación). Para comparación, las muestras de hueso trabecular sin núcleo similares de 8 húmeros proximales normales presentaron un límite elástico de 1,4±0,66 MPa y un módulo de 117±72 MPa.

45

Tabla 1

	Tiempo (sem.)	Cemento de SR	Pastillas de CaSO ₄
Límite Elástico (MPa)	13	5,3 (2,6)*	0,90 (0,44)
Límite Elástico (MPa)	26	2,2 (0,41)**	0,47 (0,46)
Módulo (MPa)	13	283 (217)	40,8 (35,6)
Módulo (MPa)	26	150 (73)*	15,8 (23,6)

*p = 0,025, **p=0,046, diferente de las pastillas

Conclusión:

Se combinaron con éxito varios materiales a base de Ca con diferentes velocidades de resorción combinados para producir un cemento con un perfil de resorción más retardada, adaptado. En este cemento, la mayoría de la matriz de sulfato de calcio y fosfato de dicalcio dihidratado se reabsorbe temprano, activando la formación de hueso profunda en el bolo de cemento, mientras que los gránulos de β -FTC distribuidos proporcionan un almacén, se incorporan en hueso nuevo y se reabsorben más lentamente después. El cemento de ingeniería aumentó la cantidad, resistencia y rigidez del hueso restaurado cuando se compara con pastillas de CaSO_4 convencionales después de 13 y 26 semanas. Este cemento mantiene el compromiso para aplicaciones clínicas donde sería ventajoso un sustituto de injerto óseo fuerte, inyectable y muy biocompatible.

10 **Ejemplo 3**

Materiales y Método:

Se crearon 250 ml de la disolución de mezcla, ácido glicólico 0,6 M neutralizados con hidróxido de sodio y se anotó el pH con un pH-metro calibrado. Se preparó la disolución usando ácido glicólico cristalino (Alfa Aesar Parte # A12511; Ward Hill, MA), disolución de hidróxido de sodio 10 N (EMD Chemicals Parte # SX0607N-6; Darmstadt, Alemania) y agua USP para irrigación (Baxter Healthcare Corporation Parte # 2F7112; Deerfield, IL).

Después se dividió la disolución en dos alícuotas de ~125 ml y después se volvió a embotellar individualmente. Uno de los botes se envió para esterilización por radiación gamma volumétrica, dosis de 25-32 kGy y el otro se retuvo como un control no esterilizado. A la vuelta de la disolución esterilizada el pH de las dos disoluciones la esterilizada y la no esterilizada se comprobó con un pH-metro calibrado y se anotó.

Se usó una única ranura de polvo de SR del tipo utilizado en el Ejemplo 1 en este estudio para evitar la variabilidad lote a lote en el tiempo de fraguado y las fuerzas de inyección.

Se llenaron tres viales con 6,9 ml de la disolución no esterilizada y se acopló con tres viales de polvo de SR no esterilizado conteniendo 30 g por vial. Este grupo sirvió como un control.

Se preparó otro grupo para representar la opción de llenado aséptico de las unidades individuales de ácido glicólico neutralizado. Este grupo consistió en tres viales de 6,9 ml de ácido glicólico llenos con los 125 ml de disolución esterilizada volumétrica y tres viales de polvo de SR llenos a 30 g. Se enviaron los viales de polvo para esterilización por radiación gamma. Esto representa esterilización de la disolución volumétrica seguido por llenado aséptico y acoplamiento en un estuche que contiene la unidad de polvo ya esterilizada.

Los grupos tercero y final representan una situación de fabricación preferida: esterilización por radiación gamma de la disolución volumétrica por esterilización por radiación gamma de las unidades individuales. Tres viales de disolución se llenaron a 6,9 ml con la disolución volumétrica esterilizada. Se llenaron otros tres viales con 30 g del polvo de SR. Los seis de estos viales se enviaron para esterilización. Esto representa el llenado de la disolución a partir de una disolución volumétrica esterilizada, estuches de envasado que contienen polvo no esterilizado con disolución volumétrica esterilizada y enviando después el estuche para una esterilización final.

A la vuelta de todos los grupos se realizó el ensayo siguiente. En todas las disoluciones, incluyendo el resto de la disolución volumétrica se comprobó el pH con un pH-metro calibrado y se anotó. Las nueve series de unidades (tres unidades de disolución no esterilizada y polvo no esterilizado, tres unidades de una disolución esterilizada volumétrica una vez y polvo esterilizado unidad y tres unidades de disolución esterilizada dos veces (una vez en volumen seguido por una vez como una unidad) y polvo esterilizado unidad una vez) se mezclaron para formar una pasta homogénea a vacío. Los tiempos de fraguado de una alícuota de aprox. 0,64 cm ($\frac{1}{4}$ pulg.) de espesor de pasta en una copa de plástico de 25 ml se determinaron por el uso de una aguja de Vicat de 300 g. La fuerza de inyección a partir de una jeringa de 3 cc unida a una aguja de tipo jamshidi controlada, no terminada en punta de calibre 11 de 6 cm se determinó a los 3 y 5 minutos después de que el polvo y las disoluciones se hubieran puesto en contacto entre sí. Se indicaron las fuerzas de inyección como las fuerzas observadas a 15 mm de desplazamiento del tapón que se está desplazando a 4,4 mm/s. Se realizó ensayo de inyección usando un almacén de ensayo de materiales en el control de desplazamiento y se tomó adquisición de datos a 50 Hz de fuerza y desplazamiento.

Resultados:

Se observó deriva del pH para todas las disoluciones. Los resultados fueron consistentes dentro de un grupo aunque la disolución esterilizada dos veces produjo un pH diferente del del control y el grupo esterilizado una vez. Específicamente, la disolución esterilizada dos veces produjo un pH medio de aproximadamente 6,3, mientras que los otros grupos de disolución presentaron un pH de aproximadamente 5,5.

Las fuerzas de inyección para todos los grupos fueron las mismas. En el instante de tiempo 3 minutos la fuerza de inyección fue aproximadamente 25 N y para el instante de tiempo de 5 minutos la fuerza de inyección fue aproximadamente 40 N.

El tiempo de fraguado para el grupo no esterilizado y el grupo esterilizado una vez fue consistentemente alrededor de 18,5 minutos, excepto para una unidad del grupo esterilizado una vez que fue a los 19,75 minutos. Las medidas del tiempo de fraguado para el grupo esterilizado en disolución dos veces y el polvo esterilizado una vez presentaron desplazamientos consistentemente a aproximadamente 22 minutos.

5 Conclusión:

El pH y los desplazamientos del tiempo de fraguado en el grupo de disolución esterilizada dos veces muestran degradación de la disolución de ácido glicólico neutralizada por esterilización por radiación gamma. Aunque los efectos no eran pronunciados en la disolución esterilizada una vez, debe tener lugar degradación en ese grupo ya que la degradación de la radiación es un proceso aditivo.

10 Ejemplo 4

Materiales y Método:

Primero, se examinó el efecto de la esterilización gamma de ácido glicólico (GA, por sus siglas en inglés) cristalino sobre la curva de valoración ácido-base del material usando una disolución patrón de hidróxido de sodio 0,6 M (NaOH). Después, se hicieron comparaciones de propiedades físicas entre muestras esterilizadas por radiación de un polvo de cemento con glicolato de sodio sólido (Na-GA) mezclado con el polvo de precursor y un material no irradiado. Se hicieron comparaciones de la resistencia a la tracción diametral, la fuerza de inyección, el tiempo de endurecimiento de Vicat y comparaciones morfológicas (SEM) de los cementos endurecidos de cada configuración. Adicionalmente, se hicieron comparaciones del tiempo de fraguado de Vicat entre muestras no esterilizadas de cada configuración del producto.

20 Se sometieron aproximadamente 50 g de GA (GLYPURE® disponible en Dupont) a esterilización por radiación gamma (dosis de 25-32 kGy). Se crearon dos disoluciones ~1 M de GA en volúmenes iguales, una con el GA gamma-irradiado y la otra con GA no irradiado del mismo lote de fabricación. Para evitar pérdida de material durante las transferencias de líquido y a partir de la evaporación, se prepararon las disoluciones inmediatamente antes de usarse por disolución de 3,803 g de GA con 50,000 g de agua DI en un vaso de precipitados de 250 ml.

25 Se creó una disolución madre de NaOH 0,6 M de 500 ml por dilución de 30 ml del NaOH 10 N con agua DI en un matraz volumétrico de 500 ml. Esta disolución madre se usó como valorante para las dos disoluciones de GA.

30 Se usó una bureta de 50 ml (incrementos de 0,1 ml) provista de llave de paso para dispensar la disolución madre de NaOH en varios incrementos directamente a los vasos de precipitados de 250 ml que contenían las disoluciones de GA ~1 M. Durante la valoración se agitaron las disoluciones de GA usando una barra de agitación magnética recubierta de politetrafluoroetileno y placa. El volumen de patrón de NaOH dispensado se controló y se registró por las valoraciones. El pH de la disolución de GA también se controló y se registró con cada incremento de NaOH patrón añadido. Las mediciones de pH se determinaron por el uso de un pH-metro (VWR Scientific; Modelo 8000) y electrodo (VWR Scientific, P/N 14002-780) calibrado entre pH = 4,00 y 7,00 usando disoluciones tampón estándar (VWR Scientific, P/N 34170-130 y 34170-127, respectivamente). Se realizó valoración hasta que se observaron cambios mínimos de pH en el intervalo alcalino con adiciones consecutivas de la disolución patrón. Las curvas de valoración (pH de disolución de GA frente a ml de NaOH 0,6 M) se representaron gráficamente y se hicieron comparaciones para detectar los efectos de la irradiación gamma sobre GA cristalino.

40 Se mezcló un lote de 300 g de un material de SR como se describe en el Ejemplo 1 (Configuración 1 con NA-GA en disolución) durante 20 min en una carcasa en V acrílica de 0,95 l (1 qt) usando un mezclador de 60 Hz P-K Twin-Shell Yoke (Patterson-Kelley Co.; East Stroudsburg, PA). Todas las pastas creadas con la Configuración 1 fueron producidas usando disolución de Na-GA 0,6 M a un valor de la relación de peso de líquido a peso de polvo (L/P) de 0,23.

45 Se prepararon veinticinco (25) estuches inyectables de 15 cc de un material de SR modificado (Configuración 2 que comprende 1,290 % en peso de polvo de Na-GA de $\leq 45 \mu\text{m}$) (35,00 g \pm 0,01 g de polvo y 7,59 g \pm 0,01 g de agua estéril para irrigación) a partir de un lote de 1.013,071 g mezclado durante 20 min en una carcasa en V inoxidable de 1,89 l (2 qt) usando un mezclador de 60 Hz P-K Twin-Shell Yoke. Se sobrecargó el agua por 0,10 g para justificar la pérdida de disolución en el vial durante la transferencia. Se sometieron los estuches a esterilización por radiación gamma (dosis de 25-32 kGy). Se usaron cuatro de estos estuches para este estudio.

50 El valor de L/P para la Configuración 2 es 0,214. La diferencia en los valores de L/P para las dos configuraciones se debe al movimiento del Na-GA de la disolución al polvo.

Resultados:

55 Los resultados del tiempo de fraguado de Vicat mostraron que la Configuración 2 había desplazado el tiempo de fraguado de Vicat por una pequeña cantidad. Otra distinta de la posición del Na-GA en las dos configuraciones, la otra única variable es que los estuches de la Configuración 2 se irradiaron, mientras que los materiales de la Configuración 1 no. Para estudiar estas dos variables, se tomó el tiempo de fraguado de Vicat de dos muestras

adicionales para cada configuración; sin embargo, las muestras de la Configuración 2 no fueron sometidas a esterilización.

5 En las dos unidades de 35 g de polvo de la Configuración 1 se ensayó el tiempo de fraguado de Vicat. La mezcla completa se transfirió a una copa de un vaso de precipitados de poliestireno de 50 ml (VWR Scientific P/N 13916-015); se niveló la pasta y se retiraron las bolsas de aire principales por el golpeteo suave de la copa sobre una mesa. Se determinó el tiempo de fraguado de Vicat por el mismo método que se realizó anteriormente en las dos muestras.

10 Se ensayaron las dos unidades de polvo de la Configuración 2 y se usó la mezcla completa para determinar los tiempos de fraguado Vicat como se realizó en el párrafo previo. Se realizó una de las mezclas con 30 g de polvo debido a la falta de material.

Los nuevos datos obtenidos para la Configuración 1 se combinaron con los resultados del ensayo de Vicat previo puesto que no hubo diferencia en el tratamiento de las muestras más que el volumen. Los nuevos datos para la Configuración 2 se usaron de manera independiente para comparar frente a los resultados de la Configuración 1.

15 La Figura 5 muestra las curvas superpuestas de las valoraciones de las disoluciones de GA 1 M producidas a partir de GA cristalino con y sin esterilización gamma. Las curvas resultantes son indistinguibles. Como se observó en el Ejemplo 3, las disoluciones de Na-GA usadas en la fabricación de los estuches de la Configuración 1 mostraron un desplazamiento de pH post esterilización por radiación gamma. Sin embargo, este cambio en el pH no se observó para una disolución creada con GA gamma irradiado en la forma cristalina. Este resultado es indicativo de que la degradación vía irradiación gamma del ión glicolato está muy aliviada, si no completamente, por exposición en la forma cristalina. Esta es una prueba fuerte de que el componente de Na-GA cristalino en la Configuración 2 también estará menos afectado por irradiación gamma.

20 La Tabla 2 a continuación muestra los resultados promedio del ensayo de DTS seco de 24 h de cada configuración. Las dos configuraciones presentaron valores de DTS próximos a 9 MPa con menos de un coeficiente del 10% de varianza dentro de cada grupo. Aunque la Configuración 2 presentaba un valor de la resistencia promedio ligeramente mayor de 9,29 MPa, la diferencia entre las dos configuraciones no fue estadísticamente significativa ($p=0,25$). La diferencia observada se puede atribuir a un error inherente de la metodología de ensayo. Estos resultados muestran que el cemento de fraguado final de ambas configuraciones presenta las mismas resistencias mecánicas.

Tabla 2

DTS 24 h (MPa), n=6	
Configuración	Prom. [SD]
1	8,80 [0,62]
2	9,29 [0,75]

30 La Tabla 3 a continuación muestra los resultados medios del ensayo de disolución del día cuatro de cada configuración. Las dos configuraciones presentaron resultados de disolución casi idénticos con los valores restantes de porcentaje en peso promedio de 63% después de cuatro días. La similitud en las mediciones mostradas para cada configuración es justificada además de los dos sistemas que resultan de las mismas químicas de reacción y extensión de las reacciones.

Tabla 3

Disolución Día 4 (% en peso restante), n=5	
Configuración	Prom. [SD]
1	63,24 [3,72]
2	62,55 [1,94]

40 Se revisaron las micrografías SEM de características típicas observadas por todo el volumen de los cementos fraguados tomadas de la superficie de la rotura de una muestra de DTS hecha de cada una de las configuraciones. Los productos finales de cada configuración son sustancialmente idénticos basándose en esta evaluación microscópica.

La Tabla 4 a continuación muestra la fuerza de inyección promedio y los resultados del tiempo de fraguado de Vicat para cada configuración. Las dos configuraciones presentaron resultados de la fuerza de inyección muy similares con promedios que difieren por menos de 10 N, que es menor que 3% del promedio total. Los coeficientes de la varianza para ambas medidas están por debajo de 6%, que demuestra buena reproducibilidad en la metodología. La fuerza de inyección promedio de la Configuración 2, 336,9 N, fue ligeramente menor (2,6%) que la de la Configuración 1. Estos resultados muestran equivalencia en las viscosidades y características de flujo de las pastas hechas a partir de ambas configuraciones.

Tabla 4

Fuerza de Inyección y Tiempo de Fraguado de Vicat, n=3		
Configuración	Fuerza de Inyec. Prom. (N) [SD]	Tiempo de Fraguado Prom. (mm:ss) [SD]
1	346,0 [19,6]	15:00 [00:30]
2	336,9 [13,4]	17:40 [01:26]

Las dos configuraciones presentaron una diferencia en las medidas del tiempo de fraguado de Vicat. El tiempo de fraguado de Vicat promedio para la Configuración 2 fue 17:40 (mm:s), que es 2:40 más prolongado que el observado para la Configuración 1. Con una desviación estándar de 30 s, las medidas de la Configuración 1 dieron como resultado una extensión de datos muy estrecha en comparación con los datos de la Configuración 2, la desviación estándar de la cual fue 1:26. Hay claramente una diferencia entre el tiempo de fraguado de Vicat de la Configuración 1 y la Configuración 2 gamma esterilizada.

Para estudiar el desplazamiento en el desplazamiento del tiempo de fraguado de Vicat observado para los estuches de la Configuración 2 irradiada, se tomaron dos medidas de tiempo de fraguado de Vicat adicionales de cada configuración. El polvo de la Configuración 2 retenido previamente a la esterilización se usó para determinar si el desplazamiento era inducido por la radiación o del traslado del Na-GA. La Tabla 5 a continuación muestra los resultados del tiempo de fraguado de Vicat promedio para las dos configuraciones. Los resultados presentados para la Configuración 1 son los resultados combinados de las dos unidades adicionales así como las tres medidas presentadas anteriormente.

Tabla 5

Tiempo de fraguado de Vicat para Configuraciones No Esterilizadas, Config. 1 n=5; Config. 2 n=2	
Configuración	Tiempo de Fraguado Prom. (mm:ss) [SD]
1	14:18 [01:02]
2	14:45 [00:21]

En este contexto, los tiempos de fraguado de Vicat de cada configuración se igualaron muy bien con la diferencia entre los promedios que están bajo 30 s, a diferencia de lo que se observó anteriormente para los datos de la Configuración 2 irradiada. Esto muestra que la cinética de la reacción para las dos configuraciones dio como resultado tiempos de fraguado de Vicat muy similares y demuestra además equivalencia entre las dos configuraciones. El desplazamiento en el tiempo de fraguado de Vicat observado en los datos presentados anteriormente fue el resultado de irradiación gamma y no diferencias entre las dos configuraciones.

La observación de que la irradiación gamma induce un desplazamiento del fraguado Vicat para la Configuración 2 no se esperaba. Esta observación es consistente con el Ejemplo 3, donde una mezcla de tipo Configuración 1 de polvo mostró un tiempo de fraguado Vicat promedio creciente con dosis consecutivas de irradiación gamma de la disolución de Na-GA, en el mismo intervalo de dosis.

Conclusión:

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre DTS, disolución y valores de fuerza de inyección entre las dos configuraciones de los productos. Se observó una diferencia estadística en los valores del tiempo de fraguado de Vicat cuando se evaluaron los datos de la Configuración 2 irradiada (valor p= 0,04), pero no se observó diferencia cuando se realizaron los análisis con los datos de la Configuración 2 no esterilizada (valor p= 0,59). Esta diferencia no se puede achacar a los cambios en la configuración ya que la segunda comparación del tiempo de

fraguado de Vicat habría dado como resultado una diferencia significativa también si el traslado del Na-GA fuera la causa. Así, este estudio muestra equivalencia química, física, mecánica y morfológica entre las dos configuraciones tanto en la pasta como en las formas de cemento fraguado.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de material en forma de partículas adaptada para formar un cemento sustituto de injerto óseo en la mezcla con una disolución acuosa, que comprende:
- 5 i) un polvo de sulfato de calcio hemihidratado con una distribución de partículas bimodal y un tamaño medio de partícula de 5 a 20 μm (micrómetros), en el que el sulfato de calcio hemihidratado está presente en una concentración de al menos 70 por ciento en peso basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas;
- ii) un polvo de fosfato monocálcico monohidratado y
- 10 iii) un polvo de β -fosfato tricálcico con un tamaño medio de partícula menor que 20 μm (micrómetros).
2. La composición de material en forma de partículas según la reivindicación 1, que comprende además gránulos de β -fosfato tricálcico con un tamaño medio de partícula de al menos 75 μm (micrómetros).
3. La composición de material en forma de partículas según la reivindicación 2, en la que los gránulos de β -fosfato tricálcico presentan un tamaño medio de partícula de 75 a 1.000 μm (micrómetros).
- 15 4. La composición de material en forma de partículas según la reivindicación 2, en la que los gránulos de β -fosfato tricálcico están presentes en una concentración de hasta 20 por ciento en peso basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas.
5. La composición de material en forma de partículas según la reivindicación 4, en la que los gránulos de β -fosfato tricálcico están presentes en una concentración de hasta 12 por ciento en peso basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas.
- 20 6. La composición de material en forma de partículas según la reivindicación 1, en la que el sulfato de calcio hemihidratado es α -sulfato de calcio hemihidratado.
7. La composición de material en forma de partículas según la reivindicación 1, en la que el polvo de sulfato de calcio hemihidratado presenta una distribución de partículas bimodal que comprende 30 a 60 por ciento en volumen de partículas con un modo de 1,0 a 3,0 μm (micrómetros) y 40 a 70 por ciento en volumen de partículas con un modo de 20 a 30 μm (micrómetros) basado en el volumen total del polvo de sulfato de calcio hemihidratado.
- 25 8. La composición de material en forma de partículas según la reivindicación 1, en la que el sulfato de calcio hemihidratado está presente en una concentración de al menos 75 por ciento en peso.
9. La composición de material en forma de partículas según la reivindicación 1, en la que la concentración combinada del polvo de fosfato monocálcico monohidratado y el polvo de β -fosfato tricálcico es 3 a 30 por ciento en peso basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas.
- 30 10. La composición de material en forma de partículas según la reivindicación 1, en la que el polvo de β -fosfato tricálcico presenta una distribución de tamaño de partícula bimodal que comprende 30 a 70 por ciento en volumen de partículas con un modo de 2,0 a 6,0 μm (micrómetros) y 30 a 70 por ciento en volumen de partículas con un modo de 40 a 70 μm (micrómetros) basado en el volumen total del polvo de β -fosfato de tricalcio.
- 35 11. La composición de material en forma de partículas según la reivindicación 10, en la que el polvo de β -fosfato tricálcico presenta una distribución de tamaño de partícula bimodal que comprende 50 a 65 por ciento en volumen de partículas con un modo de 4,0 a 5,5 μm (micrómetros) y 35 a 50 por ciento en volumen de partículas con un modo de 60 a 70 μm (micrómetros) basado en el volumen total del polvo de β -fosfato tricálcico.
- 40 12. La composición de material en forma de partículas según la reivindicación 1, que comprende además un acelerante adaptado para acelerar la conversión de sulfato de calcio hemihidratado en sulfato de calcio dihidratado.
13. La composición de material en forma de partículas según la reivindicación 12, en la que el acelerante es seleccionado del grupo que consiste en partículas de sulfato de calcio dihidratado, partículas de sulfato de calcio dihidratado recubiertas con sacarosa, partículas de sulfato de potasio y partículas de sulfato de sodio.
- 45 14. La composición de material en forma de partículas según la reivindicación 12, en la que el acelerante está presente en una concentración de hasta 1 por ciento en peso basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas.
15. La composición de material en forma de partículas según la reivindicación 1, que comprende:
- i) un polvo de sulfato de calcio hemihidratado con una distribución de partículas bimodal y un tamaño medio de

partícula de 5 a 20 μm (micrómetros), en el que el sulfato de calcio hemihidratado está presente en una concentración de al menos 75 por ciento en peso basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas;

ii) un polvo de fosfato monocálcico monohidratado;

5 iii) un polvo de β -fosfato tricálcico con un tamaño medio de partícula menor que 20 μm (micrómetros), el polvo de fosfato monocálcico monohidratado y el polvo de β -fosfato tricálcico que está presente en una concentración combinada de 3 a 30 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas;

10 iv) gránulos de β -fosfato tricálcico con un tamaño medio de partícula de al menos 75 μm (micrómetros) y presente en una concentración de hasta 20 por ciento en peso basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas y

v) un acelerante adaptado para acelerar la conversión de sulfato de calcio hemihidratado en sulfato de calcio dihidratado, estando presente el acelerante en una concentración de hasta 1 por ciento en peso basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas.

15 16. La composición de material en forma de partículas según la reivindicación 1, que comprende:

20 i) un polvo de α -sulfato de calcio hemihidratado con una distribución de partículas bimodal y un tamaño medio de partícula de 5 a 20 μm (micrómetros), en el que el sulfato de calcio hemihidratado está presente en una concentración de al menos 75 por ciento en peso, basado en el peso total de composición del material en forma de partículas y en la que el polvo de sulfato de calcio hemihidratado presenta una distribución de partículas bimodal que comprende 30 a 60 por ciento en volumen de partículas con un modo de 1,0 a 3,0 μm (micrómetros) y 40 a 70 por ciento en volumen de partículas con un modo de 20 a 30 μm (micrómetros), basado en el volumen total del polvo de sulfato de calcio hemihidratado;

ii) un polvo de fosfato monocálcico monohidratado;

25 iii) un polvo de β -fosfato tricálcico con un tamaño medio de partícula menor que 20 μm (micrómetros), estando presente el polvo de fosfato monocálcico monohidratado y el polvo de β -fosfato tricálcico en una concentración combinada de 10 a 20 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas ;

30 iv) gránulos de β -fosfato tricálcico con un tamaño medio de partícula de 100 a 400 μm (micrómetros) y presente en una concentración de hasta 12 por ciento en peso basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas y

v) un acelerante adaptado para acelerar la conversión de sulfato de calcio hemihidratado en sulfato de calcio dihidratado, estando presente el acelerante en una concentración de hasta 1 por ciento en peso basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas.

35 17. La composición de material en forma de partículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende además un agente biológicamente activo.

18. La composición de material en forma de partículas según la reivindicación 17, en la que el agente biológicamente activo es seleccionado del grupo que consiste en: pequeños fragmentos de hueso esponjoso, factores de crecimiento, antibióticos, pesticidas, agentes antineoplásicos, agentes antivíricos, analgésicos y agentes antiinflamatorios.

40 19. La composición de material en forma de partículas según la reivindicación 17, en la que el agente biológicamente activo es un material osteoinductor.

20. La composición de material en forma de partículas según la reivindicación 19, en la que el material osteoinductor es la matriz ósea desmineralizada.

45 21. La composición de material en forma de partículas según la reivindicación 17, en la que el agente biológicamente activo es un factor de crecimiento seleccionado del grupo que consiste en: factores de crecimiento de fibroblastos, factores de crecimiento procedentes de plaquetas, proteínas morfogénicas óseas, proteínas osteogénicas, factores de transformación del crecimiento, proteínas de mineralización de LIM, factores inductores osteoides, angiogeninas, endotelinas; factores de crecimiento y diferenciación, ADMP-1, endotelinas, factor de crecimiento de hepatocitos y factor de crecimiento de queratinocitos, factores de crecimiento de unión a heparina, proteínas hedgehog, interleucinas, factores estimuladores de colonias, factores de crecimiento epitelial, factores de crecimiento de tipo
50 insulina, citocinas, osteopontina y osteonectina.

22. Un cemento sustituto de injerto óseo que comprende un producto de reacción formado por la mezcla de una

composición de material en forma de partículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, con una disolución acuosa, comprendiendo el producto de reacción sulfato de calcio dihidratado y brushita.

23. El cemento sustituto de injerto óseo según la reivindicación 22, en el que dicho cemento se moldea en una conformación predeterminada.
- 5 24. El cemento sustituto de injerto óseo según la reivindicación 23, en el que dicha conformación predeterminada es seleccionada del grupo que consiste en: pastillas, gránulos, cuñas, bloques y discos.
25. El cemento sustituto de injerto óseo según la reivindicación 24, en el que dicho cemento presenta una resistencia a la tracción diametral de al menos 4 MPa después de curado durante una hora en aire atmosférico después de la mezcla de la composición de material en forma de partículas con la disolución acuosa.
- 10 26. El cemento sustituto de injerto óseo según la reivindicación 25, en el que dicho cemento presenta una resistencia a la tracción diametral de al menos 6 MPa después de curado durante una hora en aire atmosférico.
27. El cemento sustituto de injerto óseo según la reivindicación 22, en el que dicho cemento presenta una resistencia a la tracción diametral de al menos 8 MPa después de curado durante 24 horas en aire atmosférico después de la mezcla de la composición de material en forma de partículas con la disolución acuosa.
- 15 28. El cemento sustituto de injerto óseo según la reivindicación 27, en el que dicho cemento presenta una resistencia a la tracción diametral de al menos 10 MPa después de curado durante 24 horas en aire atmosférico.
29. El cemento sustituto de injerto óseo según la reivindicación 22, en el que la disolución acuosa comprende un ácido carboxílico.
- 20 30. El cemento sustituto de injerto óseo según la reivindicación 29, en el que el ácido carboxílico es un ácido hidroxicarboxílico.
31. El cemento sustituto de injerto óseo según la reivindicación 30, en el que el ácido hidroxicarboxílico es ácido glicólico.
32. Un estuche sustituto de injerto óseo, que comprende uno o más envases incluyendo una composición de material en forma de partículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, un envase separado incluyendo una disolución acuosa estéril y un conjunto de instrucciones escritas describiendo un método para usar el estuche.
- 25 33. El estuche de sustituto de injerto óseo según la reivindicación 32, que comprende además un aparato de mezcla adaptado para la mezcla de la composición de material en forma de partículas y la disolución acuosa.
34. El estuche de sustituto de injerto óseo según la reivindicación 32, que comprende además un dispositivo de suministro adaptado para suministro de una mezcla de cemento de sustituto de injerto óseo en el sitio de un defecto óseo.
- 30 35. El estuche de sustituto de injerto óseo según la reivindicación 32, que comprende:
- i) un primer envase incluyendo un polvo de fosfato monocálcico monohidratado;
- ii) un segundo envase incluyendo un polvo de β -fosfato tricálcico;
- 35 iii) un polvo de sulfato de calcio hemihidratado incluido en un envase separado o mezclado con uno o ambos de, el polvo de fosfato monocálcico monohidratado y el polvo de β -fosfato tricálcico;
- iv) una disolución acuosa incluida dentro de un envase separado y
- v) un ácido carboxílico disuelto en la disolución acuosa o presente en la forma de un polvo cristalino, estando el polvo de ácido carboxílico cristalino incluido en un envase separado o mezclado con uno o más cualesquiera de, el polvo de fosfato monocálcico monohidratado, el polvo de β -fosfato tricálcico y el polvo de sulfato de calcio hemihidratado, con la condición de que cuando el ácido carboxílico se disuelve en la disolución acuosa, se añade a la disolución después de esterilización por radiación de la disolución acuosa.
- 40 36. El estuche de sustituto de injerto óseo según la reivindicación 35, donde se esteriliza el estuche por exposición a radiación gamma.
37. El estuche de sustituto de injerto óseo según la reivindicación 35, en el que el ácido carboxílico está en la forma de una sal neutralizada seleccionada del grupo que consiste en: glicolato de sodio, glicolato de potasio, lactato de sodio y lactato de potasio.
- 45 38. El estuche de sustituto de injerto óseo según la reivindicación 35, en el que el polvo de ácido carboxílico cristalino está incluido en un envase separado de manera que el polvo de ácido carboxílico cristalino se puede

reconstituir por mezcla con la disolución acuosa previamente a la mezcla de la disolución acuosa con uno o más de, el polvo de fosfato monocálcico monohidratado, el polvo de β -fosfato tricálcico y el polvo de sulfato de calcio hemihidratado.

5 39. El estuche de sustituto de injerto óseo según la reivindicación 35, en el que el polvo de sulfato de calcio hemihidratado además incluye, en mezcla, un acelerante adaptado para acelerar la conversión de sulfato de calcio hemihidratado en sulfato de calcio dihidratado.

40. El estuche de sustituto de injerto óseo según la reivindicación 39, en el que el acelerante es seleccionado del grupo que consiste en: partículas de sulfato de calcio dihidratado, partículas de sulfato de calcio dihidratado recubiertas con sacarosa, partículas de sulfato de potasio y partículas de sulfato de sodio.

10 41. El estuche de sustituto de injerto óseo según la reivindicación 39, que comprende además gránulos de β -fosfato tricálcico en un envase separado o en mezcla con uno o más de, el polvo de fosfato monocálcico monohidratado, el polvo de β -fosfato tricálcico y el polvo de sulfato de calcio hemihidratado.

15 42. El estuche de sustituto de injerto óseo según la reivindicación 39, que comprende además un agente biológicamente activo incluido en un envase separado o mezclado con uno o más cualesquiera de, el polvo de fosfato monocálcico monohidratado, el polvo de β -fosfato tricálcico y el polvo de sulfato de calcio hemihidratado.

43. El estuche de sustituto de injerto óseo según la reivindicación 42, en el que el agente biológicamente activo es seleccionado del grupo que consiste en: pequeños fragmentos de hueso esponjoso, factores de crecimiento, antibióticos, pesticidas, agentes antineoplásicos, agentes antiviricos, analgésicos y agentes antiinflamatorios.

44. El estuche de sustituto de injerto óseo según la reivindicación 32, que comprende:

20 i) un primer envase que incluye un polvo de fosfato monocálcico monohidratado;

ii) un segundo envase que incluye un polvo de β -fosfato tricálcico con un tamaño medio de partícula menor que 20 μm (micrómetros);

25 iii) un polvo de α -sulfato de calcio hemihidratado incluido en un envase separado o mezclado con el polvo de β -fosfato tricálcico en el segundo envase, el polvo de α -sulfato de calcio hemihidratado con una distribución de partículas bimodal y un tamaño medio de partícula de 5 a 20 μm (micrómetros);

iv) una disolución acuosa incluida dentro de un envase separado;

v) un ácido carboxílico en la forma de un polvo cristalino, estando incluido el polvo de ácido carboxílico cristalino dentro de un envase separado, en el que el ácido carboxílico está en la forma de una sal de metal alcalino neutralizada;

30 vi) un acelerante adaptado para acelerar la conversión de sulfato de calcio hemihidratado a sulfato de calcio dihidratado en mezcla con el polvo de α -sulfato de calcio hemihidratado y

vii) gránulos de β -fosfato tricálcico en un envase separado o en mezcla con uno o ambos de, el polvo de β -fosfato tricálcico y el polvo de sulfato de calcio hemihidratado, en los que los gránulos tienen un tamaño medio de partícula de al menos 75 μm (micrómetros).

35 45. Un método para mejorar la estabilidad en el almacenaje de un estuche que comprende una composición de material en forma de partículas y una disolución acuosa adaptada para formar un cemento de sustituto de injerto óseo en la mezcla, en el que el estuche incluye polvos de fosfato de calcio reactivos para formar brushita en presencia de agua y un ácido carboxílico, comprendiendo el método:

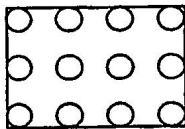
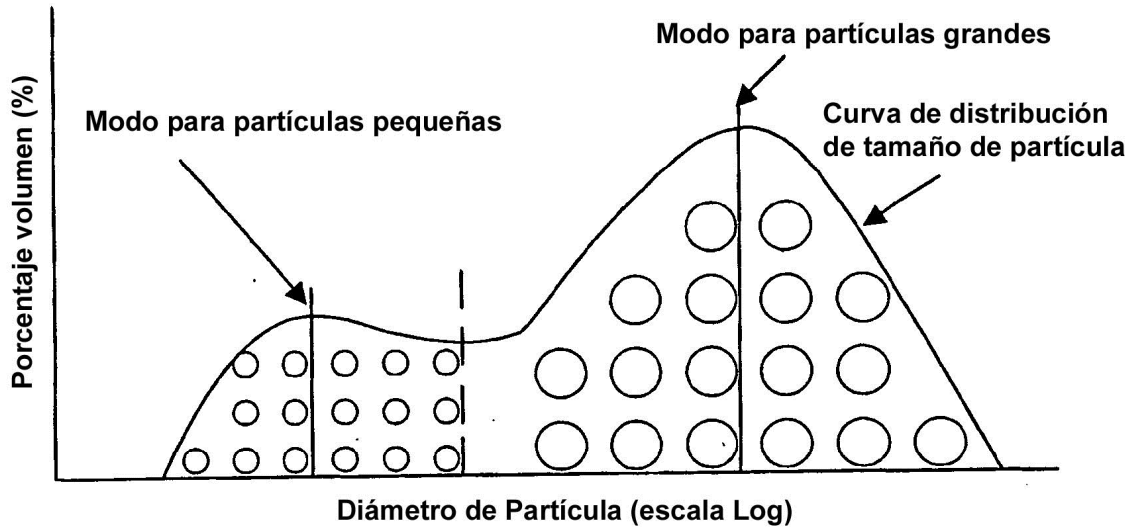
40 i) envasar un polvo de fosfato monocálcico monohidratado y un polvo de β -fosfato tricálcico en envases separados en el estuche;

45 ii) envasar un polvo de sulfato de calcio hemihidratado en un envase separado en el estuche o mezclado con uno o ambos de, el polvo de fosfato monocálcico monohidratado y el polvo de β -fosfato tricálcico, teniendo el sulfato de calcio hemihidratado una distribución de partículas bimodal y un tamaño medio de partícula de 5 a 20 micrómetros y estando presente en una cantidad de al menos 70 por ciento en peso basado en el peso total de la composición de material en forma de partículas y

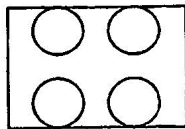
iii) envasar el ácido carboxílico en el estuche en la forma de un polvo cristalino o disuelto en la disolución acuosa, con la condición de que cuando el ácido carboxílico se disuelve en la disolución acuosa, se añade a la disolución después de esterilización por radiación de la disolución acuosa.

50 46. El método según la reivindicación 45, en el que el ácido carboxílico está en la forma de una sal neutralizada seleccionada del grupo que consiste en: glicolato de sodio, glicolato de potasio, lactato de sodio y lactato de potasio.

47. El método según la reivindicación 45, que comprende además irradiar los componentes del estuche con radiación gamma para esterilización.
48. El método según la reivindicación 45, en el que el polvo de ácido carboxílico cristalino se envasa por separado en un envase.
- 5 49. El método según la reivindicación 45, en el que el polvo de ácido carboxílico cristalino se envasa en el envase que contiene el polvo de fosfato monocálcico monohidratado o en el envase que contiene el polvo de β -fosfato tricálcico.



=> Fracción en volumen de partículas pequeñas



=> Fracción en volumen de partículas grandes

FIG. 1

Vista Superior y Fondo

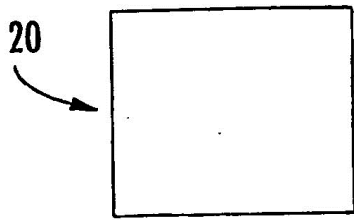


FIG. 2a

Vista Lateral

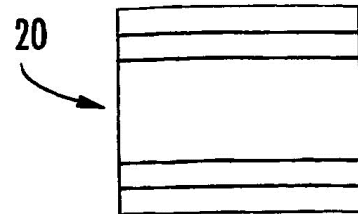


FIG. 2b

Vistas Frontal y Trasera

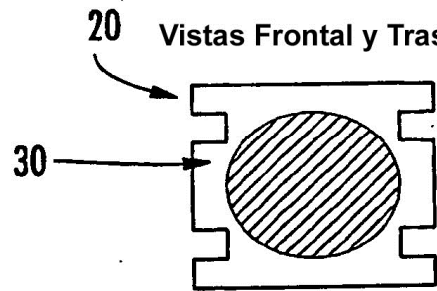
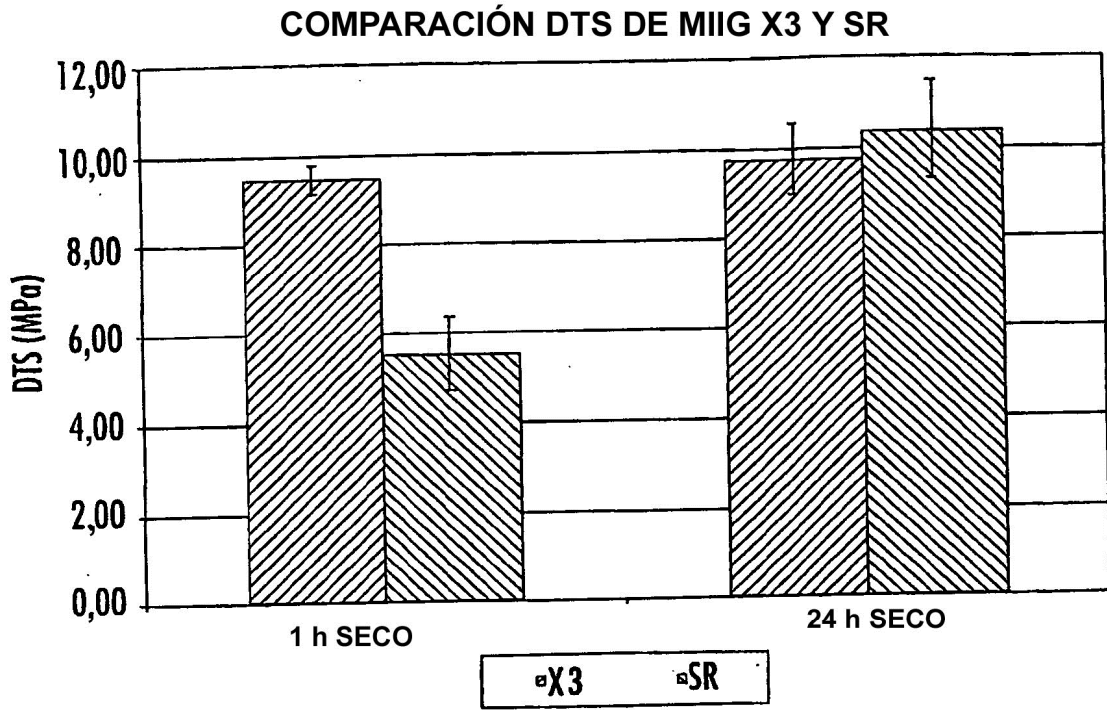
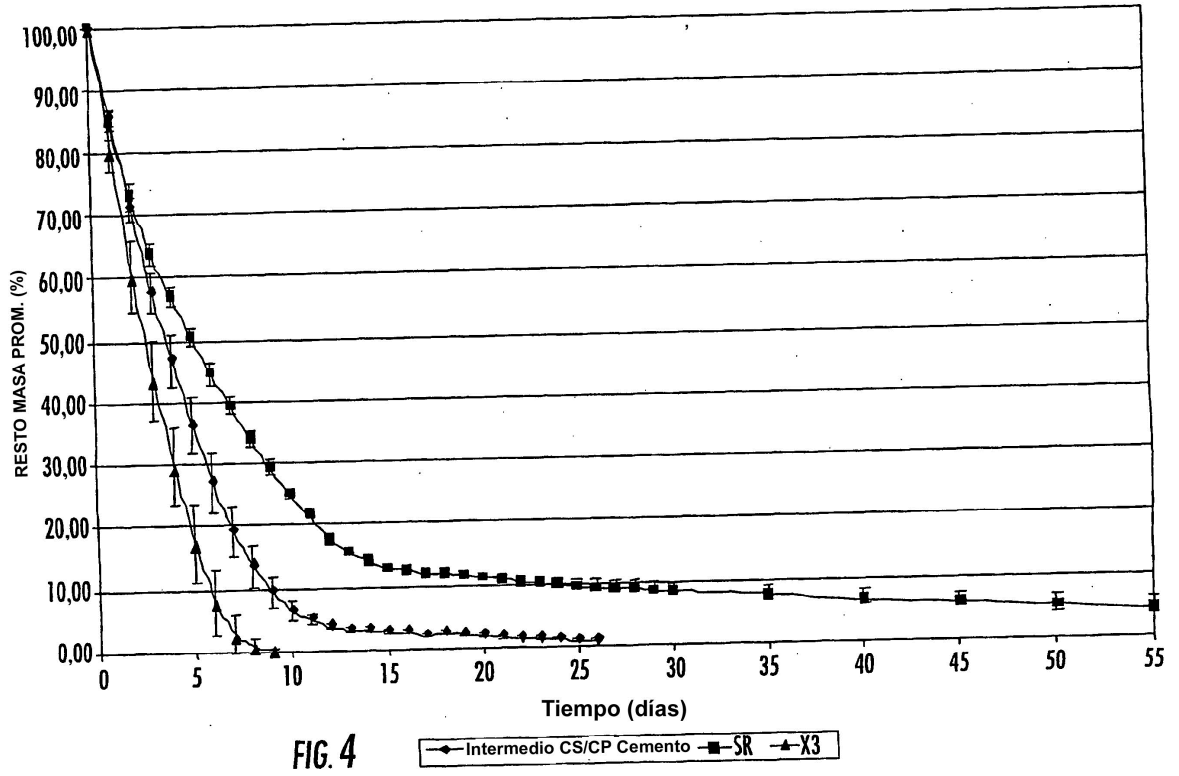


FIG. 2c





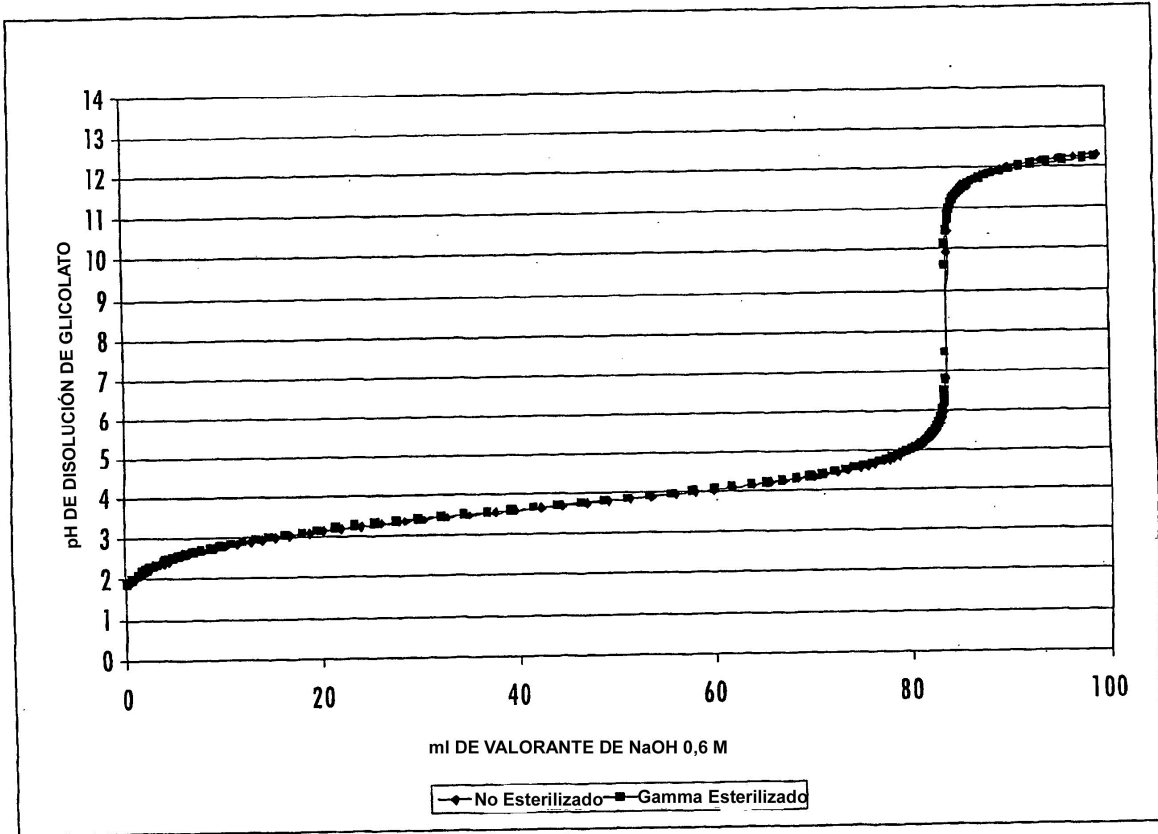


FIG. 5