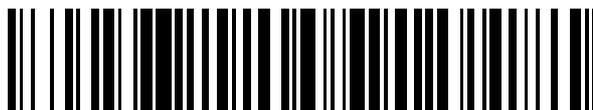


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 871**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/12** (2006.01)

**A61L 24/02** (2006.01)

**A61L 27/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2006 E 08103261 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 1938844**

54 Título: **Cemento de fosfato de calcio**

30 Prioridad:

**08.04.2005 US 102254**

**20.12.2005 US 312094**

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

**12.05.2014**

73 Titular/es:

**HOWMEDICA OSTEONICS CORP. (100.0%)**

**325 Corporate Drive  
Mahwah, NJ 07430, US**

72 Inventor/es:

**MURPHY, MATTHEW E.;**

**CLEERE, CILLIN P.;**

**HESS, BRIAN J.;**

**INSLEY, GERARD M.;**

**SUN WAI, ADRIAN;**

**O'MAHONY, DONAL y**

**HIGHAM, PAUL**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 459 871 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 de fosfato de calcio.

5 **Antecedentes de la invención**

El campo de la presente invención pertenece a los minerales de fosfato de calcio para cementos óseos o aplicaciones de relleno óseo y a la preparación de dichos cementos. Más específicamente, la presente invención se refiere a un cemento óseo de fosfato de calcio que comprende una mezcla de fosfato tetracálcico y fosfato dicálcico en una solución acuosa, en la que a continuación la mezcla se endurece a fin de formar un cemento óseo en el que una parte sustancial es hidroxiapatita.

La hidroxiapatita es la principal unidad estructural natural de los huesos y los dientes. Se ha puesto de manifiesto que los cementos óseos, que se forman mediante la combinación de calcio y precursores de fosfato en una solución acuosa, con lo que primero se forma una pasta que a continuación se endurece dando lugar a un cemento óseo de hidroxiapatita, resultan útiles en la reparación de fracturas y defectos óseos. La hidroxiapatita tiene una proporción de calcio con respecto a fósforo de aproximadamente 1,67, que por lo general es la misma proporción de fosfato de calcio presente en las estructuras óseas naturales.

Estas pastas se pueden colocar en el lugar pertinente antes de endurecerse en situaciones en las que el hueso se ha roto, se ha destruido, se ha degradado, se ha vuelto demasiado frágil o ha sufrido otros efectos del deterioro. Se han propuesto numerosos cementos óseos de fosfato de calcio, tales como los dados a conocer por Brown y Chow en las patentes reemitidas US nº 33.161 y 33.221, por Chow y Takagi en la patente US nº 5.522.893 y por Constantz en las patentes US nº 4.880.610 y nº 5.047.031.

Desde las primeras aplicaciones de los cementos de fosfato de calcio se ha sabido que la adición de soluciones de fosfato de sodio, soluciones de fosfato de potasio o soluciones de carbonato de sodio a la solución acuosa de endurecimiento de los precursores de fosfato de calcio puede acelerar el periodo de endurecimiento. Este hecho está documentado en Chow y otros, abril de 1991, IADR Resumen nº: 2410 y AADR, 1992, Resumen nº: 666, y era conocido por los expertos en la materia antes de estas publicaciones.

Habitualmente, los componentes en polvo, que pueden ser una combinación de fosfato tetracálcico y fosfato dicálcico, se suministran en una forma estéril en un blíster o una ampolla, por ejemplo, con un contenido comprendido entre 2 y 50 g. El líquido, por ejemplo una solución molar de fosfato de sodio, agua destilada o una solución de cloruro de sodio, se presenta generalmente en un recipiente estéril de vidrio, habitualmente una jeringa desechable con un volumen de 10 cm<sup>3</sup>. Por lo general, los componentes en polvo y líquido se mezclan en un recipiente y se utilizan desde el mismo, por ejemplo mediante una jeringa o similar.

Es importante que estos componentes de los cementos óseos presenten una estabilidad prolongada durante su almacenamiento, ya que pueden guardarse durante semanas o meses antes de su utilización, cuando el componente en polvo se mezcla con el componente acuoso a fin de formar un material endurecible. No obstante, la estabilidad a largo plazo de estos componentes no se ha estudiado con detalle, ya que los expertos en la materia han supuesto que se mantienen estables y sufren pocos o ningún cambio en sus propiedades.

Sin embargo, a pesar de la suposición general de la industria, según Uwe Ghureck y otros, en Factors Influencing Calcium Phosphate Cement Shelf-life, Biomaterials (Elsevier Ltd. 2004), se ha puesto de manifiesto que algunas mezclas en polvo de fosfato de calcio según la técnica anterior pierden su capacidad de endurecerse tras sólo 7 días de almacenamiento a pesar de guardarse en recipientes sellados. Posteriormente, se ha puesto de manifiesto que el deterioro de las mezclas en polvo según la técnica anterior estaba relacionado con su conversión con el paso del tiempo a monetita en estado seco.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un cemento óseo de endurecimiento rápido que resuelva los problemas de desestabilización de la técnica anterior.

Además, existe también la necesidad de desarrollar un cemento óseo inyectable y de endurecimiento rápido que se pueda utilizar de un modo mínimamente invasivo. La cirugía mínimamente invasiva se lleva a cabo con frecuencia a través de orificios naturales del cuerpo o pequeñas incisiones de "ojo de cerradura", a veces de no más de un cuarto de pulgada de longitud. Cuando se trabaja a través de una abertura de estas dimensiones, a menudo resulta conveniente o necesario utilizar un cemento óseo que se puede inyectar por medio de una jeringa, por ejemplo, en la zona fracturada.

Los cementos inyectables comercializados actualmente, tales como Synthes Norian SRS<sup>®</sup>, Synthes Norian CRS<sup>®</sup> y Wright Medical MIG X3<sup>®</sup>, se formulan de modo que sean fácilmente inyectables. Sin embargo, presentan unos tiempos de endurecimiento más largos, lo que obliga al cirujano a esperar a que endurezcan, prolongándose de este modo la duración de la intervención.

Otros cementos óseos comercializados, como Synthes Fast Set Putty® o Lorenz Mimix® son de endurecimiento rápido, pero no son fácilmente inyectables a través de una jeringa o una aguja, inutilizando el producto en aplicaciones mínimamente invasivas.

- 5 Por consiguiente, existe la necesidad persistente de desarrollar un cemento óseo de endurecimiento rápido con estabilidad a largo plazo y que sea a la vez fácilmente inyectable, lo que proporcionaría al cirujano un tiempo óptimo de trabajo y una disminución del tiempo total de endurecimiento en el transcurso de una intervención mínimamente invasiva.
- 10 La invención que se describe en la presente memoria resuelve todas las ventajas de los productos comerciales disponibles en la actualidad que se han descrito anteriormente.

### Sumario de la invención

- 15 Un aspecto de la presente invención consiste en dar a conocer un cemento óseo de fosfato de calcio de endurecimiento rápido con un período de conservación prolongado, un método para preparar dicho cemento óseo y el suministro del mismo en forma de kit.

20 Otro aspecto de la presente invención consiste en dar a conocer un cemento de fosfato de calcio que comprende un primer componente en polvo que comprende fosfato dicálcico dihidrato estabilizado que contiene de aproximadamente 10 ppm a aproximadamente 60 ppm de magnesio, un segundo componente en polvo que comprende por lo menos un mineral de fosfato de calcio distinto de dicho fosfato dicálcico dihidrato estabilizado y un tercer componente líquido que comprende agua.

- 25 Además, un aspecto de la presente invención consiste en dar a conocer un cemento óseo de fosfato de calcio inyectable y de endurecimiento rápido, preferentemente con un período de conservación prolongado.

30 Otro aspecto de la presente invención consiste en dar a conocer un cemento óseo de fosfato de calcio que proporciona una combinación óptima de inyectabilidad y endurecimiento rápido a fin de satisfacer las necesidades del cirujano. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el cemento según la presente invención se puede moldear fácilmente *in vivo* (intraoperatoriamente).

35 Otro aspecto de la presente invención consiste en dar a conocer un producto de cemento óseo completamente inyectable sin separación de líquido y polvo cuando se mezclan.

40 Otro aspecto de la presente invención consiste en dar a conocer un cemento óseo de fosfato de calcio con unas propiedades de resistencia mecánica significativamente mejoradas. Por ejemplo, poco después de mezclar los minerales de cemento óseo según la presente invención y aplicarlos a la zona defectuosa, se puede perforar el cemento y colocarle tornillos sin que se produzcan fisuras, lo que suele presentar dificultad en los productos comercializados actualmente.

Además, otro aspecto de la presente invención consiste en dar a conocer un método para fabricar un cemento óseo de fosfato de calcio tal como se ha descrito anteriormente y suministrarlo en forma de kit.

45 Todavía en otro aspecto de la invención, un cemento de fosfato de calcio inyectable comprende un componente en polvo que comprende (1) un mineral de fosfato dicálcico que contiene de aproximadamente 10 ppm a aproximadamente 60 ppm de un agente estabilizante, (2) un mineral de fosfato tetracálcico, (3) y un agente retardante de la reacción; y un componente líquido que comprende (1) por lo menos un agente aglutinante, (2) por lo menos un fosfato de sodio, y (3) un disolvente.

50 Todavía otro aspecto de la invención es un kit para formar un cemento óseo de fosfato de calcio que comprende: (a) un primer recipiente que comprende una mezcla en polvo de fosfato dicálcico dihidrato estabilizado que contiene de aproximadamente 10 ppm a aproximadamente 60 ppm de magnesio, un segundo mineral de fosfato de calcio, y por lo menos un agente retardante de la reacción, y (b) un segundo recipiente que comprende un disolvente que comprende por lo menos un agente aglutinante, y por lo menos un compuesto de fosfato de sodio.

### Breve descripción de los dibujos

60 La figura 1 es un diagrama característico de difracción de rayos X de muestra en polvo de DCPD que contiene 40 ppm de magnesio antes del ensayo de envejecimiento acelerado.

La figura 2 es un diagrama característico de difracción de rayos X de muestra en polvo de DCPD que contiene 40 ppm de magnesio tras el ensayo de envejecimiento acelerado (es decir, tras su almacenamiento a 50°C durante 77 días).

65 La figura 3 es un diagrama característico de difracción de rayos X de muestra en polvo de DCPD que contiene

60 ppm de magnesio antes del ensayo de envejecimiento acelerado.

La figura 4 es un diagrama característico de difracción de rayos X de muestra en polvo de DCPD que contiene 60 ppm de magnesio tras el ensayo de envejecimiento acelerado (es decir, tras su almacenamiento a 50°C durante 90 días).

### Descripción detallada

A lo largo de toda la presente memoria, incluidas las reivindicaciones, la palabra “comprenden” y variaciones de la misma, tales como “que comprenden” y “comprende”, así como “presentan”, “que presentan”, “incluye”, “incluyen” y “que incluyen”, y variaciones de las mismas, significan que las etapas, los elementos o los materiales a los que se hace referencia son esenciales, pero que se pueden añadir otras etapas, otros elementos o materiales y conformar un objeto comprendido dentro del alcance de las reivindicaciones o de la descripción. Cuando se utilizan en la descripción de la invención o en una reivindicación, significan que la invención y lo que se reivindica comprende lo que sigue y potencialmente más. Estos términos, especialmente cuando se utilizan en las reivindicaciones, son inclusivos o de límite indefinido, y no excluyen otros elementos o pasos no mencionados. En la presente memoria, el término “cemento” se utiliza indistintamente junto con pasta, suspensión, masilla, formulación de cemento y composición de cemento. El término “entre”, utilizado haciendo referencia a un intervalo, incluye los límites del mismo, a menos que el contexto dé a entender lo contrario. En la presente memoria, el término “período de conservación prolongado” significa que el mineral o minerales de fosfato de calcio se endurecen cuando se mezclan con un disolvente a fin de formar un cemento después de que el polvo se haya almacenado en un recipiente sellado con o sin los demás componentes en polvo, tales como un agente retardante de la reacción, durante un período predeterminado, preferentemente durante por lo menos 1,5 meses, más preferentemente 3 meses y todavía más preferentemente durante como mínimo 6 meses o más, según el ensayo de envejecimiento acelerado que se describe con detalle en el ejemplo 9. Tal como se utiliza en la presente invención, el término “inyectable” significa que cuando el mineral o minerales de fosfato de calcio se mezclan con un disolvente a fin de formar una pasta de cemento y dicha pasta se transfiere a una jeringa provista de una cánula de calibre 10, la fuerza de inyección medida tras 4 minutos y 30 segundos desde el mezclado inicial de la mezcla a una temperatura ambiente comprendida entre 18°C y 22°C, tal como se describe en el ejemplo 12, no es superior a 200 N, más preferentemente de 150 N. Tal como se utiliza en la presente invención, el término “endurecimiento rápido” significa que el mineral o minerales de fosfato de calcio, una vez que se mezclan con un disolvente a fin de formar un cemento, se endurecen al cabo de aproximadamente 10 minutos, preferentemente al cabo de aproximadamente 9 minutos, todavía más preferentemente al cabo de aproximadamente 8 minutos, cuando se aplican a una zona de defecto, siendo la temperatura de dicho defecto de aproximadamente 32°C. Tal como se utiliza en la presente invención, el término “duro” significa que la fuerza de penetración, medida según el ensayo de resistencia a la penetración en húmedo que se describe con detalle en el ejemplo 10, es mayor de 3.500 pst (24,1 MPa).

### AGENTE RETARDANTE DE LA REACCIÓN

El agente retardante de la reacción según la presente invención puede ser cualquier material que actúa para retrasar la formación de hidroxiapatita cuando los minerales de fosfato de calcio se mezclan con un disolvente a fin de formar hidroxiapatita. Si los minerales de fosfato de calcio se endurecen demasiado rápido, se obtiene una matriz de cemento heterogénea y porosa, proporcionando una resistencia a la compresión baja. Por consiguiente, se utiliza un agente retardante de la reacción para disminuir la velocidad de disolución de los minerales de fosfato de calcio durante el mezclado y la inyección del cemento.

El agente retardante de la reacción según la presente invención se puede suministrar al usuario final como componente en polvo o disuelto en un componente líquido con un disolvente. Sin embargo, en una forma de realización preferida, el agente retardante de la reacción es un componente en polvo.

Los ejemplos de agente retardante de la reacción que se pueden utilizar en la presente invención comprenden de manera no limitativa, el citrato tripotásico, el pirofosfato de sodio, el EDTA (etilendiaminotetraacetato de sodio), el ácido cítrico y/o una mezcla de los mismos. El agente retardante de la reacción preferido es el citrato trisódico.

Además, el tamaño de partícula y/o la cantidad de agente retardante de la reacción se pueden ajustar a fin de modificar la velocidad de la rápida disolución de los minerales de fosfato de calcio durante el mezclado y la inyección del cemento. Por ejemplo, la cantidad y/o el tamaño de partícula del agente retardante de la reacción se pueden variar a fin de formular la composición de cemento óseo para que se pueda administrar a una zona fracturada a través de un sistema de administración largo antes de endurecerse.

El tamaño de partícula del agente retardante de la reacción (así como de todos los demás componentes en polvo) se midió con un analizador del tamaño de partícula de la serie LS 13320 de Beckman Coulter. Se preparó una muestra para analizar mediante la introducción de 0,03 gramos de polvo y 2,5 ml de un vehículo (en este caso se utilizó etanol) en un vaso de precipitados. La suspensión se mezcló enérgicamente durante 15 segundos y a continuación se transfirió a un módulo de pequeño volumen del analizador de Coulter. Antes de analizar la muestra, se llevó a cabo un recuento de fondo limpiando en primer lugar el módulo de pequeño volumen dos veces con etanol y

llenando a continuación la cubeta con etanol. La velocidad del agitador se ajustó al 50% y se llevó a cabo la medición del fondo. Si es necesario, la cubeta se puede limpiar adicionalmente con etanol.

5 Para el análisis de la muestra, se introdujo una suspensión de un agente retardante de la reacción y etanol en la cubeta hasta obtener un valor de oscurecimiento de aproximadamente el 10%. Este procedimiento de muestreo se llevó a cabo con la agitación de la cubeta ajustada al 50% para evitar la sedimentación de la suspensión durante el muestreo.

10 A continuación, se obtuvieron distribuciones de volumen. Al finalizar la medición, la cubeta se vació, se lavó y se llenó de nuevo con la suspensión de agente retardante de la reacción y etanol, tras lo cual se repitió el procedimiento un total de tres veces.

15 Debe apreciarse que los valores de tamaño de partícula mencionados en la presente memoria se refieren a valores de diámetro medio de volumen. La distribución de tamaños de partícula se puede medir con un analizador de tamaño de partícula de la serie LS 13 3220 de Becton Coulter, tal como es conocido por los expertos en la materia y como se ha mencionado y descrito anteriormente.

20 Según la presente invención, el tamaño de partícula del agente retardante de la reacción está comprendido entre aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 1.000  $\mu\text{m}$ , preferentemente entre aproximadamente 170  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 220  $\mu\text{m}$ . Esto significa que por lo menos aproximadamente 25%, preferentemente aproximadamente 50%, más preferentemente aproximadamente el 75% en peso del agente retardante de la reacción está comprendido dentro de este intervalo, medido por tamizado.

25 Según la presente invención, el agente retardante de la reacción se puede presentar como componente en polvo o puede estar disuelto en un disolvente y presentarse en forma de componente líquido.

30 Con respecto a la cantidad de agente retardante de la reacción, el mismo puede estar presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 3% y aproximadamente 20%, más preferentemente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 10% con respecto al peso total de la formulación.

35 En una forma de realización preferida de la presente invención, el agente retardante de la reacción según la presente invención se suministra al usuario final como parte del componente en polvo, pudiendo estar presente dicho agente retardante de la reacción en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 15%, más preferentemente entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 12,5% con respecto al peso total de la formulación.

#### AGENTE AGLUTINANTE

40 El agente aglutinante según la presente invención se utiliza para proporcionar cohesión al material en polvo y para mejorar las propiedades de flujo libre. El agente aglutinante también facilita que la mezcla de cemento fluya bien a través de una jeringa y/o cánula. El agente aglutinante mantiene los componentes unidos y, de este modo, proporciona un producto de cemento óseo totalmente inyectable sin separación de líquido y polvo, lo que supone una dificultad habitual en los productos comercializados actualmente.

45 El agente aglutinante según la presente invención se puede suministrar al usuario final como componente en polvo o disuelto en un componente líquido con un disolvente. Sin embargo, en una forma de realización preferida, el agente aglutinante se disuelve en un disolvente y se suministra en forma de componente líquido.

50 Resulta preferido que el agente aglutinante se suministre como parte del componente líquido, ya que algunos agentes aglutinantes se pueden disociar o reticular cuando se utiliza radiación gamma para la esterilización del componente en polvo del producto final. Además, si se utiliza el agente aglutinante como parte del componente líquido, el mismo ya está disuelto y, por consiguiente, da lugar a un cemento óseo mucho más homogéneo cuando se combina con el componente en polvo. Además, la cantidad necesaria de agente aglutinante se reduce en una forma líquida, requiriéndose la utilización de menos líquido en la formulación y obteniéndose un cemento con una mayor resistencia mecánica.

También resulta preferido que el agente aglutinante según la presente invención sea soluble en agua.

60 Entre los ejemplos de agente aglutinante que se pueden utilizar en la presente invención, sin limitación, se incluyen la polivinilpirrolidona, un copolímero de N-vinilpirrolidona y ésteres de vinilo, un derivado de la celulosa, tal como hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, gelatina, goma de xantano, escleroglucano (actigum), alginato de sodio y/o una mezcla de los mismos.

65 Además, el tamaño de partícula y/o la cantidad de agente aglutinante se pueden ajustar a fin de modificar la inyectabilidad (o viscosidad) de la formulación de cemento.

Según la presente invención, el tamaño de partícula del agente aglutinante está comprendido entre aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y 2.500  $\mu\text{m}$ , preferentemente entre aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 1.000  $\mu\text{m}$  y más preferentemente entre 10  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ . Esto significa que por lo menos aproximadamente el 25%, preferentemente aproximadamente el 50%, más preferentemente aproximadamente el 75% en peso del agente aglutinante está comprendido dentro de este intervalo, medido por tamizado.

Con respecto a la cantidad de agente aglutinante, el mismo puede estar presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 15%, más preferentemente entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 3% con respecto al peso total de la formulación.

En una forma de realización preferida de la presente invención, el agente aglutinante según la presente invención se suministra al usuario final como componente líquido disuelto en un disolvente. En dicha forma de realización, el agente aglutinante puede estar presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 15%, más preferentemente entre aproximadamente el 7% y aproximadamente el 12% con respecto al peso total de componente líquido.

#### MINERALES DE FOSFATO DE CALCIO

Dicha por lo menos una fuente de fosfato de calcio útil según la presente invención incluye en términos generales numerosos minerales de fosfato de calcio conocidos en la técnica, tales como los mencionados por Brown y Chow en las patentes reemitidas US nº 33.161 y 33.221, por Chow y Takagi en las patentes US nº 5.522.893, nº 5.542.973, nº 5.545.294, nº 5.525.148, nº 5.695.729 y nº 6.375.992 y por Constantz en las patentes US nº 4.880.610 y nº 5.047.031, cuyo contenido se incorpora a la presente memoria como referencia.

Por ejemplo, la fuente de como mínimo un mineral de fosfato de calcio según la presente invención incluye fosfato tetracálcico, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, fosfato monocálcico, fosfato  $\beta$ -tricálcico, fosfato  $\alpha$ -tricálcico, oxiapatita o hidroxiapatita y/o una mezcla de los mismos.

En una forma de realización preferida, se utilizan dos minerales de fosfato de calcio diferentes según la presente invención, siendo más preferentemente uno de dichos dos minerales de fosfato de calcio el fosfato tetracálcico.

En otra forma de realización preferida, dicho por lo menos un mineral de fosfato de calcio incluye fosfato dicálcico y fosfato tetracálcico, más preferentemente fosfato dicálcico dihidrato (conocido también como fosfato dicálcico dihidratado) ("DCPD") y fosfato tetracálcico ("TTCP").

En otra forma de realización preferida, la como mínimo una fuente de mineral de fosfato de calcio incluye dos minerales de fosfato de calcio, estabilizándose uno de los dos minerales de fosfato de calcio con un agente estabilizante.

Un agente estabilizante es cualquier material (con por lo menos un mineral de fosfato de calcio) que permite que el mineral de fosfato de calcio se endurezca cuando se hace reaccionar después de que el fosfato de calcio se haya almacenado durante un período predeterminado, preferentemente durante como mínimo 5 meses, más preferentemente durante como mínimo 3 meses y de la forma más preferente durante como mínimo 6 meses o más según el ensayo de envejecimiento acelerado descrito con detalle a continuación.

Por ejemplo, la fuente de mineral de fosfato de calcio que se puede utilizar con un agente estabilizante según la presente invención incluye fosfato tetracálcico, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, fosfato monocálcico, fosfato  $\beta$ -tricálcico, fosfato  $\alpha$ -tricálcico, oxiapatita o hidroxiapatita y/o una mezcla de los mismos.

En una forma de realización preferida, el agente estabilizante se añade durante el proceso de elaboración del mineral de fosfato de calcio a fin de obtener un mineral de fosfato de calcio estabilizado.

La fuente preferente para elaborar el fosfato de calcio estabilizado es el fosfato dicálcico, más preferentemente DCPD.

Los ejemplos de agente estabilizante que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención comprenden de manera no limitativa  $\text{MgO}$ ,  $\text{MgO}_2$ ,  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ,  $\text{MgHPO}_4$ ,  $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MgHPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 22\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MgCO}_3$ ,  $\text{MgCO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MgCO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $3\text{MgCO}_3 \cdot \text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MgCO}_3 \cdot \text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Mg}(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MgC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MgC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Mg}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MgCO}_3 \cdot \text{CaCO}_3$ ,  $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ,  $\text{Mg}(\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_2)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Mg}(\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_2)_2$ ,  $\text{Mg}(\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2)_2$  o  $\text{Mg}(\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_2)_2$  y/o una mezcla de los mismos. El agente estabilizante más preferido es el óxido de magnesio.

En otra forma de realización preferida, se disponen un agente estabilizante en una cantidad comprendida entre aproximadamente 10 ppm y aproximadamente 60 ppm, preferentemente entre aproximadamente 30 ppm y aproximadamente 50 ppm, más preferentemente de aproximadamente 40 ppm con respecto al peso total de mineral de fosfato de calcio al que se incorpora dicho agente estabilizante a fin de obtener el mineral de fosfato de calcio

estabilizado.

En una forma de realización preferida, cuando dicho por lo menos un fosfato de calcio incluye DCPD y TTCP, se dispone un agente estabilizante, tal como óxido de magnesio, en una cantidad comprendida entre aproximadamente 10 ppm y aproximadamente 60 ppm, preferentemente entre aproximadamente 30 ppm y aproximadamente 50 ppm, más preferentemente de aproximadamente 40 ppm con respecto al peso total de DCPD.

Además, el tamaño de partícula de dicho por lo menos un fosfato de calcio se puede ajustar a fin de modificar la velocidad de la rápida disolución de los minerales de fosfato de calcio durante el mezclado y la inyección del cemento.

Según la presente invención, el tamaño de partícula de dicho por lo menos un fosfato de calcio está comprendido entre aproximadamente 0,4  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , preferentemente entre aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 175  $\mu\text{m}$  y más preferentemente entre 25  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 70  $\mu\text{m}$ , medido con un analizador de tamaño de partícula de la serie LS 13 3220 de Becton Coulter, tal como se ha mencionado anteriormente, pero utilizando alcohol isopropílico (IPA) como vehículo. Esto significa que por lo menos aproximadamente el 25%, preferentemente aproximadamente el 50%, y más preferentemente aproximadamente el 75% en peso de dicho por lo menos un fosfato de calcio está comprendido dentro de estos límites, medido por tamizado.

En una forma de realización preferida, en la que dicho por lo menos un fosfato de calcio incluye DCPD y TTCP, el tamaño de partícula del DCPD está comprendido entre aproximadamente 0,4  $\mu\text{m}$  y 200  $\mu\text{m}$ , preferentemente entre aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 70  $\mu\text{m}$  y más preferentemente entre aproximadamente 40  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ , y el tamaño de partícula del TTCP está comprendido entre aproximadamente 0,4  $\mu\text{m}$  y 200  $\mu\text{m}$ , preferentemente entre aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ .

En otra forma de realización preferida de la presente invención, dicho por lo menos un fosfato de calcio según la presente invención se suministra al usuario final como componente en polvo. En dicha forma de realización, dicho por lo menos un fosfato de calcio puede estar presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 90%, más preferentemente entre aproximadamente el 60% y aproximadamente el 80% con respecto al peso total de componente en polvo.

En otra forma de realización preferida, en la que dicho por lo menos un mineral de fosfato de calcio incluye dos minerales de fosfato de calcio, más preferentemente DCPD y TTCP, el DCPD estabilizado puede estar presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 15% y aproximadamente el 40%, más preferentemente entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 30% con respecto al peso total de componente en polvo, y el TTCP puede estar presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 45% y aproximadamente el 75%, más preferentemente entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 70% con respecto al peso total de componente en polvo.

#### COMPUESTO O COMPUESTOS DE FOSFATO DE SODIO

Según la presente invención, dicho por lo menos un compuesto de fosfato de sodio se utiliza para acelerar el tiempo de endurecimiento del cemento óseo.

Entre los ejemplos de fosfatos de sodio que se pueden utilizar en la presente invención, sin limitación, se incluyen hidrogenofosfato disódico anhidro, dihidrogenofosfato sódico monohidrato, fosfato de sodio monobásico monohidrato, fosfato de sodio monobásico dihidrato, fosfato sódico dibásico dihidrato, fosfato trisódico dodecahidrato, fosfato de sodio dibásico heptahidrato, tripolifosfato pentasódico, metafosfato de sodio y/o una mezcla de los mismos.

En una forma de realización preferida, dicho por lo menos un compuesto de fosfato de sodio es dos compuestos de fosfato de sodio, más preferentemente hidrogenofosfato disódico dibásico anhidro y fosfato de sodio monobásico hidrato.

El tamaño de partícula de dicho por lo menos un compuesto de fosfato de sodio está comprendido entre aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 2.500  $\mu\text{m}$ , preferentemente entre aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 1.000  $\mu\text{m}$ . Esto significa que por lo menos aproximadamente el 25%, preferentemente aproximadamente el 50% y más preferentemente aproximadamente el 75% en peso del compuesto o compuestos de fosfato de sodio está comprendido dentro de estos límites, medido por tamizado.

Según la presente invención, el agente retardante de la reacción se puede presentar como componente en polvo o puede estar disuelto en un disolvente y presentarse en forma de componente líquido.

El compuesto de fosfato de sodio puede estar presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 5%, más preferentemente entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 2,5%

con respecto al peso total de la formulación total.

5 En otra forma de realización preferida, en la que el compuesto de fosfato de sodio se suministra al usuario final como componente líquido, el compuesto de fosfato de sodio puede estar presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 20%, más preferentemente entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 10% con respecto al peso total del componente líquido.

#### DISOLVENTE

10 Los ejemplos de disolventes que se pueden utilizar en la presente invención comprenden de manera no limitativa, el agua, la sangre, una solución salina, PBS (tampón fosfato salino) y similares, así como una mezcla de los mismos. El disolvente más preferente es el agua.

15 El disolvente puede estar presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 15% y aproximadamente el 30%, más preferentemente entre aproximadamente el 18% y aproximadamente el 25% con respecto al peso total de la formulación total.

20 En otra forma de realización preferida, el disolvente puede estar presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 95%, más preferentemente entre aproximadamente el 75% y aproximadamente el 90% con respecto al peso total de componente líquido.

#### ADITIVO O ADITIVOS

25 Se pueden incorporar diversos aditivos en los cementos, suspensiones y pastas según la presente invención a fin de ajustar sus propiedades y las de los productos de hidroxiapatita que se obtienen a partir de los mismos. Por ejemplo, se pueden incorporar proteínas, materiales osteoinductivos y/o osteoconductivos, agentes opacificantes de rayos X, medicamentos, materiales de relleno de soporte o refuerzo, ajustadores del crecimiento cristalino, modificadores de la viscosidad, agentes formadores de poros y otros aditivos sin apartarse del alcance de la presente invención.

30 El cemento según la presente invención se puede suministrar al usuario en una variedad de formas, por ejemplo en polvo o como una mezcla en polvo que luego se mezcla con un disolvente para obtener una suspensión o masilla; o como una masilla premezclada que puede contener un diluyente no acuoso, por ejemplo glicerina y/o propilenglicol.

35 El mismo se puede suministrar con o en la instrumentación que se utiliza para introducir el cemento en el cuerpo, por ejemplo, una jeringa, un dispositivo percutáneo, una cánula, un envase biocompatible, un léntulo, un escariador, una lima u otras formas conocidas por los expertos en la materia.

40 Se contempla el hecho de que el cemento, en cualquiera de estas formas, se puede poner a disposición del cirujano, veterinario o dentista mediante un kit que contiene uno o más de sus componentes clave.

Habitualmente, el cemento se suministra o se utiliza en condiciones de esterilización. Dicha esterilización se puede alcanzar, por ejemplo, mediante esterilización por radiación (por ejemplo con rayos gamma), esterilización por calor húmedo, esterilización por calor seco, esterilización química en frío y filtración.

45 Además, como apreciarán los expertos en la materia, se pueden utilizar muchas otras técnicas específicas para la preparación de cada componente (por ejemplo por lo menos un mineral de fosfato de calcio, preferentemente el mineral de fosfato de calcio estabilizado, como mínimo un agente retardante de la reacción y como mínimo un agente aglutinante, etc.) del cemento según la presente invención.

50 Por ejemplo, se pueden utilizar métodos convencionales de precipitación y cristalización en la preparación de los minerales de fosfato de calcio. El secado de los precipitados y/o cristales se puede alcanzar mediante métodos convencionales de secado, tales como liofilización, secado al horno, secado al vacío y similares.

55 Además, todos los componentes descritos en la presente memoria con respecto a la presente invención (por ejemplo, como mínimo un agente retardante de la reacción, como mínimo un agente aglutinante, disolventes y aditivos, etc.) se pueden adquirir si se encuentra comercializado el producto correspondiente.

60 Análogamente, la reducción del tamaño de partícula de estos elementos se puede llevar a cabo, por ejemplo, con mano y mortero, un molino de bolas, un molino de rodillos, un molino centrífugo de impacto y una criba, una fresa, un triturador por rozamiento, un molino chileno, un molino de energía fluida y/o un pulverizador centrífugo de impacto.

65 La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, aunque no se limita a los mismos. Aunque los siguientes ejemplos pueden describir un determinado orden de los pasos para llevar a cabo la invención, la misma no se limita en modo alguno al orden descrito.

**Ejemplo 1: Preparación de DCPD con 40 ppm de magnesio**

(1) Preparación de una solución de ácido fosfórico al 30% con adición de 40 ppm de magnesio

5 Para alcanzar la concentración necesaria del 30% de ácido ortofosfórico (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), en un vaso de precipitados inoxidable de 5 litros se añadieron 261 +/- 2 ml de ácido ortofosfórico al 85% a 737 +/- 2 ml de agua desionizada y el vaso se colocó encima de una placa caliente con la temperatura fijada a 45°C. A continuación, la sonda de temperatura se introdujo en el vaso para medir la temperatura de la solución de ácido y la placa caliente se encendió a fin de calentar la solución a 45°C. A continuación, la solución se agitó a una velocidad de 200 +/- 10 rpm para asegurar que la sonda medía una representación fiel del contenido del vaso de precipitados. Mientras la solución de ácido se calentaba a 45°C, se añadieron 0,0413 gramos de óxido de magnesio (MgO) (equivalentes a unas 40 ppm de contenido de magnesio o aproximadamente un 0,006883% con respecto al peso de DCPD) a la solución, a la que en la presente memoria se denomina también solución "inyectada" con magnesio o ácido ortofosfórico "inyectado" con magnesio. A continuación, las sondas de pH y de temperatura se calibraron y se introdujeron en la solución de ácido.

(2) Preparación de una solución de carbonato de calcio

20 Se introdujeron 0,45 kg de carbonato de calcio (CaCO<sub>3</sub>) en un vaso de precipitados de acero inoxidable de 5 kg y se añadió 1 litro de agua desionizada. A continuación, el vaso se colocó sobre una placa caliente con la temperatura fijada a 40°C. Luego se introdujo la sonda de temperatura en la suspensión de carbonato de calcio y se conectó la placa caliente. A continuación, la solución de carbonato de calcio se agitó a una velocidad de 575 +/- 50 rpm para asegurar que la sonda medía una representación fiel del contenido del vaso de precipitados.

25 (3) Precipitación química en húmedo

Una vez que el ácido ortofosfórico inyectado con magnesio alcanzó la temperatura de 45°C y la suspensión de carbonato de calcio la temperatura de 40°C, se montó un sistema de bomba peristáltica modelo 323u/D de Watson-Marlow a fin de suministrar la suspensión de carbonato al ácido ortofosfórico inyectado con magnesio a una velocidad de 48 +/- 2 ml/min. Se activó la sonda de pH para obtener los datos de temperatura/pH/tiempo en el instante inicial. A continuación se introdujo la suspensión de carbonato en la solución de ácido. Una vez que el pH de la solución de ácido alcanzó un valor de ~3,6, se detuvo la velocidad de alimentación de la suspensión de carbonato y se controló el pH de la solución. Se registraron los datos de pH desde el inicio hasta el final del suministro de carbonato. Una vez que el pH alcanzó un valor de 4,75, se registraron los datos finales de temperatura/pH/tiempo para el precipitado y se retiraron todas las sondas de temperatura y pH, así como el tubo peristáltico, de la solución. La reacción de magnesio, ácido fosfórico y carbonato de calcio dio lugar al precipitado de DCPD estabilizado.

40 (4) Lavado del precipitado

Se colocó un papel de filtro Whatman nº 5 (tamaño de poro de 2,5 µm) en todos los embudos Buckner unidos a un matraz de Buckner. Se necesitaron cinco (5) embudos de Buckner unidos a matraces de Buckner para la precipitación. A continuación, la solución de precipitado (aproximadamente 300 ml) se vertió en cada embudo de Buckner unido a un matraz de Buckner y se conectó una bomba de vacío. La bomba generó vacío, permitiendo la extracción del agua del precipitado mientras el papel de filtro mantenía dicho precipitado dentro del embudo de Buckner. Tras un mínimo de dos minutos de succión, todos los embudos de Buckner se llenaron hasta el borde con agua desionizada (aprox. 200-300 ml) con el fin de lavar cualquier reactivo en exceso presente en el precipitado. El precipitado se mantuvo bajo vacío durante un periodo mínimo de 5 minutos a fin de asegurar la eliminación de cualquier humedad libre en exceso.

50 (5) Liofilización

A continuación, se colocaron un máximo de 300 gramos (aproximadamente la mitad de un rendimiento de producción de precipitado) en las bandejas de liofilización de tal modo que se garantizó que el precipitado quedaba distribuido homogéneamente sobre las mismas. A continuación, se introdujeron las bandejas llenas en el liofilizador modelo VirTis Genesis 25 Super ES de Biopharma Process System. Cada bandeja contenía una sonda de temperatura a fin de controlar la temperatura/humedad del precipitado durante el secado. A continuación, se ajustó el ciclo de liofilización al programa que se indica a continuación y se conectó el liofilizador.

60 Tabla 1 Indicaciones de liofilización para DCPD

Paso	Temperatura (°C)	Tiempo (minutos)	Vacío (mTorr)
*R	-15	1	100
**H	-15	120	100
R	-5	120	200

## ES 2 459 871 T3

Paso	Temperatura (°C)	Tiempo (minutos)	Vacío (mTorr)
H	-5	240	200
R	0	120	1.000
H	0	600	1.000
R	10	60	1.000
H	10	30	1.000
R	20	60	1.000
H	20	30	1.000

\*R = sección de rampa del ciclo de liofilización.

\*\*H = sección de retención del ciclo de liofilización.

5 Una vez secado el precipitado mediante el ciclo de liofilización indicado en la tabla 1, el mismo requirió trituración con el fin de reducir el tamaño medio de partícula y mejorar de este modo el manejo del cemento obtenido y sus propiedades de endurecimiento. Dicha trituración se llevó a cabo con el molino de rodillos modelo BM-6 de Glen Creston Ltd.

### 10 (6) Trituración con molino de bolas

Se colocaron 3.000 +/- 30 gramos de medio de molienda de alúmina (13,0 mm de diámetro x 13,2 mm de altura) en cada matraz de molienda por bolas. A continuación, se incorporaron 500 +/- 25 gramos de los precipitados de DCPD secos a cada matraz de molienda y se colocaron en los rodillos de molienda por bolas. El molino se ajustó a 170 rpm y un tiempo de molienda de 30 minutos y se puso en marcha.

Se controló la velocidad del matraz de molienda para asegurar que la rotación era de 85 rpm. Una vez transcurridos los 30 minutos de molienda, el medio de molienda se separó por tamizado del polvo triturado a través del tamiz de 8 mm suministrado.

20 A continuación, los polvos molidos y tamizados se colocaron en las bandejas de liofilización y se repitió el procedimiento de liofilización detallado en la sección anterior.

25 Como comprenderá el experto en la materia, se pueden utilizar otras técnicas específicas para la preparación del componente de fosfato dicálcico estabilizado del cemento según la presente invención.

Por ejemplo, se pueden utilizar los siguientes parámetros de liofilización y trituración por bolas en la preparación de DCPD estabilizado con 40 ppm de magnesio.

### 30 (7) Liofilización

Se colocaron un máximo de 500 gramos por bandeja de liofilización de modo que se garantizó que el precipitado quedaba distribuido uniformemente en las bandejas. A continuación, se introdujeron las bandejas llenas en el liofilizador modelo VirTis Genesis 25 Super ES de Biopharma Process System. Cada bandeja contenía una sonda de temperatura a fin de controlar la temperatura/humedad del precipitado durante el secado. A continuación, el ciclo de liofilización se ajustó a uno de los programas preferidos indicados a continuación y se puso en marcha.

Tabla 2 1<sup>os</sup> parámetros de liofilización para DCPD

Paso	Temperatura (°C)	Tiempo (minutos)	Vacío (mTorr)
*R	-5	1	100
**H	-5	480	100
R	0	120	1.000
H	0	600	1.000
R	10	60	1.000
H	10	90	1.000
R	25	60	1.000
H	25	90	1.000

40

\*R = sección de rampa del ciclo de liofilización.

\*\*H = sección de retención del ciclo de liofilización.

45 Una vez secado el precipitado mediante el ciclo de liofilización indicado en la tabla 1, el mismo requirió una trituración con el fin de reducir el tamaño medio de partícula y mejorar de este modo el manejo del cemento obtenido y sus propiedades de endurecimiento. Dicha trituración se llevó a cabo con el molino de rodillos modelo BM-6 de Glen Creston Ltd.

(8) Trituración con molino de bolas

Se colocaron 3.000 +/- 25 gramos de medio de molienda de alúmina (13,0 mm de diámetro x 13,2 mm de altura) en cada matraz de molienda por bolas. A continuación, se incorporaron 560 +/- 10 gramos de los precipitados de DCPD secos a cada matraz de molienda y se colocaron en los rodillos de molienda por bolas. El molino se ajustó a 170 rpm y un tiempo de molienda de 25 +/- 2 minutos y se puso en marcha.

Se controló la velocidad del matraz de molienda para asegurar que la rotación era de 87 +/- 5 rpm. Una vez transcurridos los 25 +/- 2 minutos de molienda, el medio de molienda se separó por tamizado del polvo triturado a través del tamiz de 8 mm suministrado.

El tamaño de partícula de los componentes en polvo (que incluyen DCPD y TTCP) se midieron con el analizador de tamaño de partícula de la serie LS 13320 de Beckman Coulter mencionado anteriormente.

A continuación, los polvos molidos y tamizados (peso máximo de 375 g) se colocaron en las bandejas de liofilización y se llevó a cabo el procedimiento de liofilización detallado en la tabla 3 siguiente.

Tabla 3 2<sup>os</sup> parámetros de liofilización para DCPD

Paso	Temperatura (°C)	Tiempo (minutos)	Vacío (mTorr)
*R	-5	1	200
**H	-5	60	200
R	0	60	1.000
H	0	120	1.000
R	10	60	1.000
H	10	30	1.000
R	20	60	1.000
H	20	60	1.000
R	30	60	1.000
H	30	300	1.000

\*R = sección de rampa del ciclo de liofilización.

\*\*H = sección de retención del ciclo de liofilización.

**Ejemplo 2: Preparación de DCPD con 60 ppm de magnesio**

(1) Preparación de una solución de ácido fosfórico al 30% con adición de 60 ppm de magnesio

Para alcanzar la concentración necesaria del 30% de ácido ortofosfórico (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), en un vaso de precipitados inoxidable de 5 litros se añadieron 261 +/- 2 ml de ácido ortofosfórico al 85% a 737 +/- 2 ml de agua desionizada y el vaso se colocó encima de una placa caliente con la temperatura fijada a 47°C. A continuación, la sonda de temperatura se introdujo en el vaso para medir la temperatura de la solución de ácido y la placa caliente se encendió a fin de calentar la solución a 47°C. A continuación, la solución se agitó a una velocidad de 200 +/- 10 rpm para asegurar que la sonda medía una representación fiel del contenido del vaso de precipitados. Mientras la solución de ácido se calentaba a 47°C, se añadieron 0,0620 gramos de óxido de magnesio (MgO) (equivalentes a unas 60 ppm de contenido de magnesio o aproximadamente un 0,0085% con respecto al peso de DCPD) a la solución. A continuación, las sondas de pH y de temperatura se calibraron y se introdujeron en la solución de ácido.

(2) Preparación de una solución de carbonato de calcio

Se introdujeron 0,45 kg de carbonato de calcio (CaCO<sub>3</sub>) en un vaso de precipitados de acero inoxidable de 5 kg y se añadió 1 litro de agua desionizada. A continuación, el vaso se colocó sobre una placa caliente con la temperatura fijada a 42°C. Luego se introdujo la sonda de temperatura en la suspensión de carbonato de calcio y se conectó la placa caliente. A continuación, la solución de carbonato de calcio se agitó a una velocidad de 575 +/- 50 rpm para asegurar que la sonda medía una representación fiel del contenido del vaso de precipitados.

(3) Precipitación química en húmedo

Una vez que el ácido ortofosfórico inyectado con magnesio alcanzó la temperatura de 47°C y la suspensión de carbonato de calcio alcanzó la temperatura de 42°C, se montó un sistema de bomba peristáltica modelo 323u/D de Watson-Marlow a fin de suministrar la suspensión de carbonato al ácido ortofosfórico inyectado con magnesio a una velocidad de 48 +/- 2 ml/min. A continuación, se activó la sonda de pH para obtener los datos de temperatura/pH/tiempo en el instante inicial. A continuación se introdujo la suspensión de carbonato en la solución de ácido. Una vez que el pH de la solución de ácido alcanzó un valor de ~3,6, se detuvo la velocidad de alimentación de la suspensión de carbonato y se controló el pH de la solución. Se registraron los datos de pH desde el inicio

hasta el final del suministro de carbonato. Una vez que el pH alcanzó un valor de 5,00, se registraron los datos finales de temperatura/pH/tiempo para el precipitado y se retiraron todas las sondas de temperatura y pH, así como el tubo peristáltico, de la solución. La reacción de magnesio, ácido fosfórico y carbonato de calcio dio lugar al precipitado de DCPD estabilizado.

5 (4) Lavado del precipitado

10 Se colocó un papel de filtro Whatman nº 5 (tamaño de poro de 2,5 µm) en todos los embudos Buckner unidos a un matraz de Buckner. Se necesitaron cinco (5) embudos de Buckner unidos a matraces de Buckner para la precipitación. A continuación, la solución de precipitado (aproximadamente 300 ml) se vertió en cada embudo de Buckner unido a un matraz de Buckner y se conectó una bomba de vacío. La bomba generó vacío, permitiendo la extracción del agua del precipitado mientras el papel de filtro mantenía dicho precipitado dentro del embudo de Buckner. Tras un mínimo de dos minutos de succión, todos los embudos de Buckner se llenaron hasta el borde con agua desionizada (aprox. 200-300 ml) con el fin de lavar cualquier reactivo en exceso presente en el precipitado. El precipitado se mantuvo bajo vacío durante un periodo mínimo de 5 minutos a fin de asegurar la eliminación de cualquier humedad libre en exceso.

(5) Liofilización

20 A continuación, se colocaron un máximo de 300 gramos (aproximadamente la mitad de un rendimiento de producción de precipitado) en cada bandeja de liofilización de tal modo que se garantizó que el precipitado quedaba distribuido homogéneamente sobre las mismas. A continuación, se introdujeron las bandejas llenas en el liofilizador modelo VirTis Genesis 25 Super ES de Biopharma Process System. Cada bandeja contenía una sonda de temperatura a fin de controlar la temperatura/humedad del precipitado durante el secado. A continuación, se ajustó el ciclo de liofilización al programa que se indica a continuación y se conectó el liofilizador.

Tabla 4 Parámetros de liofilización para DCPD

Paso	Temperatura (°C)	Tiempo (minutos)	Vacío (mTorr)
*R	-15	1	100
**H	-15	120	100
R	-5	120	200
H	-5	240	200
R	0	120	1.000
H	0	600	1.000
R	10	60	1.000
H	10	30	1.000
R	20	60	1.000
H	20	30	1.000

30 \*R = sección de rampa del ciclo de liofilización.  
 \*\*H = sección de retención del ciclo de liofilización.

35 Una vez secado el precipitado mediante el ciclo de liofilización indicado en la tabla 4, el mismo requirió trituración con el fin de reducir el tamaño medio de partícula y mejorar de este modo el manejo del cemento obtenido y sus propiedades de endurecimiento. Dicha trituración se llevó a cabo con el molino de rodillos modelo BM-6 de Glen Creston Ltd.

(6) Trituración con molino de bolas

40 Se colocaron 3.000 +/- 30 gramos de medio de molienda de alúmina (13,0 mm de diámetro x 13,2 mm de altura) en cada matraz de molienda por bolas. A continuación, se incorporaron 500 +/- 25 gramos de los precipitados de DCPD secos a cada matraz de molienda y se colocaron en los rodillos de molienda por bolas. El molino se ajustó a 180 rpm y un tiempo de molienda de 32 minutos y se puso en marcha.

45 Se controló la velocidad del matraz de molienda para asegurar que la rotación era de 95 rpm. Una vez transcurridos los 32 minutos de molienda, el medio de molienda se separó por tamizado del polvo triturado a través del tamiz de 8 mm suministrado. Los polvos molidos y tamizados tienen un tamaño de partícula comprendido en términos generales entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 200 µm, preferentemente de aproximadamente 35 +/- 20 µm, medido con el analizador de tamaño de partícula de la serie LS 13320 de Beckman Coulter, tal como se ha explicado anteriormente. A continuación, los polvos molidos y tamizados se colocaron en las bandejas de liofilización y se repitió el procedimiento de liofilización detallado en la sección anterior.

50 Como apreciará el experto en la materia, se pueden utilizar otras técnicas específicas para la preparación del componente de fosfato dicálcico estabilizado del cemento según la presente invención.

Por ejemplo, se pueden utilizar los siguientes parámetros de liofilización y trituración por bolas en la preparación de DCPD estabilizado con 60 ppm de magnesio.

5 (7) Liofilización

Se colocaron un máximo de 500 gramos por bandeja de liofilización de modo que se garantizó que el precipitado quedaba distribuido uniformemente en las bandejas. A continuación, se introdujeron las bandejas llenas en el liofilizador modelo VirTis Genesis 25 Super ES de Biopharma Process System. Cada bandeja contenía una sonda de temperatura a fin de controlar la temperatura/humedad del precipitado durante el secado. A continuación, se ajustó el ciclo de liofilización al programa que se indica a continuación y se conectó el liofilizador.

Tabla 5 1<sup>os</sup> parámetros de liofilización para DCPD

Paso	Temperatura (°C)	Tiempo (minutos)	Vacío (mTorr)
*R	-5	1	100
**H	-5	480	100
R	0	120	1.000
H	0	600	1.000
R	10	60	1.000
H	10	90	1.000
R	25	60	1.000
H	25	90	1.000

\*R = sección de rampa del ciclo de liofilización.

\*\*H = sección de retención del ciclo de liofilización.

Una vez secado el precipitado mediante el ciclo de liofilización indicado en la tabla 5, el mismo requirió trituración con el fin de reducir el tamaño medio de partícula y mejorar de este modo el manejo del cemento obtenido y sus propiedades de endurecimiento. Dicha trituración se llevó a cabo con el molino de rodillos modelo BM-6 de Glen Creston Ltd.

25 (8) Trituración con molino de bolas

Se colocaron 3.000 +/- 25 gramos de medio de molienda de alúmina (13,0 mm de diámetro x 13,2 mm de altura) en cada matraz de molienda por bolas. A continuación, se incorporaron 560 +/- 10 gramos de los precipitados de DCPD secos a cada matraz de molienda y se colocaron en los rodillos de molienda por bolas. El molino se ajustó a 180 rpm y un tiempo de molienda de 25 +/- 2 minutos y se puso en marcha.

Se controló la velocidad del matraz de molienda para asegurar que la rotación era de 87 +/- 5 rpm. Una vez transcurridos los 25 +/- 2 minutos de molienda, el medio de molienda se separó por tamizado del polvo triturado a través del tamiz de 8 mm suministrado. Los polvos molidos y tamizados tienen un tamaño de partícula comprendido en términos generales entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 200 µm, preferentemente de aproximadamente 47 +/- 22,5 µm, medido con el analizador de tamaño de partícula de la serie LS 13320 de Beckman Coulter, tal como se ha explicado anteriormente. A continuación, los polvos molidos y tamizados (peso máximo de 375 g) se colocaron en las bandejas de liofilización y se llevó a cabo el procedimiento de liofilización detallado en la tabla 6 siguiente.

Tabla 6 2<sup>os</sup> parámetros de liofilización para DCPD

Paso	Temperatura (°C)	Tiempo (minutos)	Vacío (mTorr)
*R	-5	1	200
**H	-5	60	200
R	0	60	1.000
H	0	120	1.000
R	10	60	1.000
H	10	30	1.000
R	20	60	1.000
H	20	60	1.000
R	30	60	1.000
H	30	300	1.000

\*R = sección de rampa del ciclo de liofilización.

\*\*H = sección de retención del ciclo de liofilización.

**Ejemplo 3: Preparación de fosfato tetracálcico (TTCP)****(1) Preparación de la torta de TTCP**

5 Para formar el TTCP preferido, la suspensión de TTCP debe comprender una solución al 50% p/p de sólido a líquido en la que el componente sólido comprende un 60,15% de fosfato dicálcico anhidro (DCPA) y un 39,85% de  $\text{CaCO}_3$  y el componente líquido comprende agua purificada. Para preparar un lote de "tortas" de TTCP para la sinterización en el horno, es decir, 3.500 gramos de tortas de TTCP, se pesaron con precisión 2.105,25 +/- 0,5 gramos de DCPA en un matraz de Buckner limpio de 5 litros. A continuación, se añadieron 1.394,75 +/- 0,5 gramos de  $\text{CaCO}_3$ . A esta  
10 mezcla en polvo se le incorporaron 3,5 litros de agua desionizada. La tabla 7 muestra las cantidades y los porcentajes específicos de estos componentes.

Tabla 7. Peso de las materias primas para la preparación de tortas de TTCP

Material	Peso (g)	Proporción (%)
$\text{CaCO}_3$	1.394,75 ± 1	39,85
DCPA	2.105,25 ± 1	60,15
Agua	3.500,00 ± 10	100

15 A continuación, el matraz de Buckner se cerró herméticamente con un tapón de goma apropiado con accesorios de boquilla. El matraz de Buckner se colocó en el mezclador de turbulencia modelo T10-B de Glen Creston Ltd. durante 20 minutos a fin de obtener una mezcla homogénea. La tabla 8 muestra los parámetros de mezclado de turbulencia.

20 Tabla 8. Parámetros de turbulencia para la mezcla de materias primas de TTCP

Parámetro	Valor
Velocidad (rpm)	44 +/- 4
Tiempo (min)	20
Volumen del matraz de Buckner (%)	80

Mientras se mezclaba el matraz de Buckner, se conectó el tubo de vacío adecuado a un colector de cuatro puntos: un extremo se conectó a la bomba de vacío y los otros cuatro puntos se unieron a las conexiones de boquilla de cuatro matraces de Buckner. Se montó un embudo de Buckner de polipropileno de 9 cm de diámetro en cada uno de los cuatro matraces de Buckner, respectivamente, y se introdujo un papel de filtro de Whatman del nº 5 en cada embudo de Buckner. Se retiró la mezcla DCPA/ $\text{CaCO}_3$ /agua del mezclador de turbulencia y se extrajo el tapón de goma. A continuación, se llenaron completamente todos los embudos de Buckner de polipropileno con la suspensión de TTCP. Dicha suspensión se secó al vacío mediante la bomba de vacío, y el vacío se mantuvo durante un mínimo de 5 minutos hasta que las tortas formaron superficies sólidas. Si era necesario, se podía aplicar un secado por vacío adicional para formar las tortas sólidas. Una vez formadas las tortas, se retiró el vacío en los matraces de Buckner. Se extrajeron todos los embudos de su matraz y se golpearon suavemente colocados boca abajo a fin de extraer las tortas. Cada embudo dio lugar a una torta de aproximadamente 300 gramos.

35 A continuación se retiró el papel de filtro usado, se lavó el embudo con agua purificada y se colocó un nuevo filtro de papel. Las etapas anteriores se repitieron hasta tener toda la suspensión en forma de torta. La suspensión de TTCP se mezcló a mano cada cuatro o cinco tortas para asegurar la homogeneidad. Si, tras extraerla del embudo, la torta se rompió o presentó una superficie áspera, se roció con agua desionizada la superficie a fin de unir los fragmentos sueltos. Todos los fragmentos sueltos restantes se volvieron a introducir en la suspensión para formar nuevas tortas.

**(2) Sinterización**

45 Se colocaron todas las tortas sobre una bandeja de acero inoxidable y se secaron durante dos horas a 200°C en el horno de mufla modelo AWF 12/42 de Lenton a fin de eliminar el exceso de humedad antes de la sinterización. Tras ello, las tortas de TTCP estaban preparadas para ser sinterizadas mediante el programa de sinterización que se detalla en la tabla 9.

Tabla 9. Parámetros de sinterización de tortas de TTCP

Paso	Temperatura (°C)	Tiempo (minutos)	Velocidad de rampa (°C/min)
Rampa	800	100	8
Mantenimiento	800	≥ 120	n/a
Rampa	1.550	94	8
Mantenimiento	1.550	720	n/a
Enfriamiento	800	≤ 10	75
Enfriamiento	20	15	52

50

Las tortas sinterizadas se transfirieron a un matraz de Buckner de vacío antes de que la temperatura descendiera por debajo de los 150°C, a menos que el material se pretendiera triturar y moler inmediatamente.

(3) Trituración con trituradoras de mandíbulas

El TTCP se trató con una trituradora de mandíbulas Glen Creston para reducir los gránulos a un tamaño manejable, preferentemente comprendido entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 7,5 mm, antes de su procesamiento a través del comolino. Las tortas de TTCP sinterizadas se rompieron manualmente con mano y mortero hasta obtener tamaños de partícula de aproximadamente una pulgada de diámetro antes de introducir las en la trituradora de mandíbulas. En este caso, la separación de las mandíbulas de la trituradora se fijó en 5 mm.

(4) Comolienda de gránulos de TTCP

El TTCP se procesó a través de un comolino de Quadro Inc. (modelo Quadro Comil 197) a fin de reducir el material al tamaño de partícula final. La velocidad del molino se ajustó a 5.000 +/- 300 rpm. La separación del impulsor se fijó en 0,375" con arandelas de acero inoxidable. Para la comolienda del TTCP en polvo, el TTCP triturado en la trituradora de mandíbulas se suministró lentamente al comolino a una velocidad de aproximadamente 700 gramos/min para asegurar que el mismo no se obstruyera con el exceso de polvo. (Véase la tabla 10 para los parámetros de comolienda.)

Tabla 10. Parámetros para la comolienda de las tortas de TTCP sinterizadas y trituradas con la trituradora de mandíbulas

Parámetro	Valor
Tamiz n°	0,024"
Velocidad del impulsor	5.000 rpm

(5) Trituración con molino de bolas

Se utilizó el molino de rodillos modelo BM-6 de Glen Creston Ltd. para triturar el TTCP sinterizado y triturado con la trituradora de mandíbulas. Los parámetros de la molienda de bolas para la molienda en seco del TTCP sinterizado, triturado con la trituradora de mandíbulas y procesado con el comolino, se indican en la tabla 6. Para la molienda en seco del TTCP, se pesaron un total de 3.000 +/- 25 gramos de medio de molienda de alúmina (13,0 mm de diámetro x 13,2 mm de altura) en un matraz de molienda de alúmina a los que se añadieron 600 +/- 25 gramos de TTCP. Los parámetros del molino de bolas se describen en la siguiente tabla 11.

Tabla 11. Parámetros de molienda para la molienda de bolas en seco del TTCP

Parámetros de molienda de bolas de TTCP	
Velocidad (rpm)	87 +/- 5
Tiempo (min)	360 +/- 15
Peso del medio (gramos)	3.000 +/-25
Peso de TTCP (gramos)	600 +/- 25

Los polvos molidos y tamizados tienen un tamaño de partícula comprendido en términos generales entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 200 µm, preferentemente entre aproximadamente 10 y 30 µm. Se midió el tamaño de partícula tal como se ha explicado anteriormente con un analizador de tamaño de partícula de la serie LS 13 320 de Beckton Coulter.

**Ejemplo 4: Preparación de un agente retardante de la reacción (por ejemplo, citrato trisódico)**

Se trató citrato sódico (suministrado por ADM, Co., situada en Cork, Irlanda) a través de un comolino de Quadro Inc. (modelo Quadro Comil 197) a fin de reducir el material al tamaño de partícula final. La velocidad del molino se ajustó a 300 +/- 50 rpm. El tamaño del tamiz utilizado fue de 0,039". La separación del impulsor se fijó en 0,05" con arandelas de acero inoxidable. El citrato trisódico en polvo se suministró lentamente al comolino a una velocidad de aproximadamente 700 gramos/min para asegurar que el mismo no se obstruyera con el exceso de polvo.

**Ejemplo 5: Preparación de solución acuosa de fosfato sódico y citrato trisódico**

Se añadieron a un litro de agua de alta pureza 22,8 gramos de hidrogenofosfato de sodio anhidro, 45,5 gramos de dihidrogenofosfato monosódico monohidrato y 147,1 gramos de citrato trisódico y se agitó hasta que se disolvieron completamente. Los detalles de esta solución a base de agua se indican en la siguiente tabla 12.

Tabla 12. Componente líquido del cemento óseo

Nombre químico	Fórmula química	M <sub>w</sub>	Cantidad/litro	Molaridad
Hidrogenofosfato disódico anhidro	HNa <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P	141,96 gramos	22,8 g/l	0,1606 M
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato	H <sub>2</sub> NaO <sub>4</sub> P·H <sub>2</sub> O	137,99 gramos	45,5 g/l	0,3297 M
Citrato trisódico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Na <sub>3</sub> O <sub>7</sub> ·2H <sub>2</sub> O	294,10 gramos	147,1 g/l	0,500 M

**Ejemplo 6: Mezclado de los componentes en polvo con el componente líquido para obtener el cemento final**

Para la aplicación final del cemento, se combinaron el DCPD y el TTCP en una proporción equimolar (es decir, con una proporción de DCPD con respecto a TTCP de 31,97:68,03). Esta mezcla en polvo se mezcló para asegurar la formación de una mezcla homogénea. A continuación, se añadió el componente líquido del ejemplo 5 con una relación de líquido con respecto a polvo de 0,32 a fin de formar un producto final endurecible.

**Ejemplo 7: Ensayo de resistencia a la penetración**

Se determinó también la resistencia a la penetración en los cementos óseos preparados tal como se ha descrito en el ejemplo 6 después de los ensayos de envejecimiento acelerado. Los requisitos de resistencia a la penetración preferentes en la presente invención son una resistencia de 6,89 x 10<sup>6</sup> Pa (1.000 psi) a los 5 minutos del mezclado y una resistencia de 24,13 x 10<sup>6</sup> Pa (3.500 psi) a los 10 minutos. Las tablas 13 y 14 muestran los resultados de los ensayos de resistencia a la penetración con los cementos óseos preparados según el anterior ejemplo 6.

Tabla 13. Resultados de los ensayos de resistencia a la penetración  
Cemento óseo que contiene DCPD con 40 ppm de magnesio

Muestra n°	Resultados
1	23,54 x 10 <sup>6</sup> Pa (3.414 psi) @ 5 min 49,83 x 10 <sup>6</sup> Pa (7.227 psi) @ 10 min
2	25,67 x 10 <sup>6</sup> Pa (3.723 psi) @ 5 min 47,18 x 10 <sup>6</sup> Pa (6.843 psi) @ 10 min
3	16,63 x 10 <sup>6</sup> Pa (2.441 psi) @ 5 min 51,32 x 10 <sup>6</sup> Pa (7.444 psi) @ 10 min
4	18,03 x 10 <sup>6</sup> Pa (2.615 psi) @ 5 min 45,55 x 10 <sup>6</sup> Pa (6.606 psi) @ 10 min
5	15,12 x 10 <sup>6</sup> Pa (2.193 psi) @ 5 min 43,04 x 10 <sup>6</sup> Pa (6.243 psi) @ 10 min
6	16,14 x 10 <sup>6</sup> Pa (2.341 psi) @ 5 min 49,32 x 10 <sup>6</sup> Pa (7.153 psi) @ 10 min
Promedio de las muestras	19,22 x 10 <sup>6</sup> Pa (2.788 psi) @ 5 min 47,70 x 10 <sup>6</sup> Pa (6.919 psi) @ 10 min

Tabla 14. Resultados de los ensayos de resistencia a la penetración  
Cemento óseo que contiene DCPD con 60 ppm de magnesio

Muestra n°	Resultados
1	13,42 x 10 <sup>6</sup> Pa (1.947 psi) @ 5 min 32,18 x 10 <sup>6</sup> Pa (4.668 psi) @ 10 min
2	11,55 x 10 <sup>6</sup> Pa (1.675 psi) @ 5 min 27,21 x 10 <sup>6</sup> Pa (3.947 psi) @ 10 min
3	11,37 x 10 <sup>6</sup> Pa (1.649 psi) @ 5 min 31,49 x 10 <sup>6</sup> Pa (4.567 psi) @ 10 min
4	16,35 x 10 <sup>6</sup> Pa (2.371 psi) @ 5 min 21,01 x 10 <sup>6</sup> Pa (3.047 psi) @ 10 min
5	14,45 x 10 <sup>6</sup> Pa (2.096 psi) @ 5 min 40,49 x 10 <sup>6</sup> Pa (5.872 psi) @ 10 min
6	20,02 x 10 <sup>6</sup> Pa (2.903 psi) @ 5 min 37,80 x 10 <sup>6</sup> Pa (5.483 psi) @ 10 min
Promedio de las muestras	14,52 x 10 <sup>6</sup> Pa (2.106 psi) @ 5 min 33,99 x 10 <sup>6</sup> Pa (4.930 psi) @ 10 min

**Ejemplo 8: Preparación del componente en polvo que contiene DCPD, TTCP y citrato trisódico**

Se mezclaron un 28,6% en peso de DCPD estabilizado con 60 ppm de magnesio, un 61% en peso de fosfato tetracálcico y un 10,4% en peso de citrato trisódico a fin de formar una mezcla.

Tabla 15. Componente en polvo del cemento óseo

Nombre químico	Fórmula química	M <sub>w</sub> (gramos)	% en peso/peso total del componente en polvo
DCPD estabilizado con 40 ppm de magnesio	CaHPO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	172,05	28,6
Fosfato tetracálcico	Ca <sub>4</sub> O(PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	366,26	61
Citrato trisódico	Na <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O <sub>7</sub> ·2H <sub>2</sub> O	294,11	10,4
TOTAL			100

**Ejemplo 9: Preparación del componente líquido que comprende fosfatos de sodio y polivinilpirrolidona (PVP)**

Se añadieron a un litro de agua de alta pureza 29,8 gramos de hidrogenofosfato disódico dibásico anhidro, 85,6 gramos de dihidrogenofosfato de sodio monobásico hidrato y 90,0 gramos de PVP, y se agitó hasta que se disolvieron completamente. Todos los materiales mencionados anteriormente son productos comercializados y, en este caso particular, se adquirieron a los fabricantes.

Los detalles de esta solución preferente a base de agua se indican en la siguiente tabla 16.

Tabla 16. Componente líquido del cemento óseo

Nombre químico	Fórmula química	M <sub>w</sub> (gramos)	% en peso/peso total (peso (g))
Hidrogenofosfato disódico dibásico anhidro	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	141,96	2,5
Fosfato de sodio monobásico hidrato	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O	137,99	7,1
Polivinilpirrolidona	[-C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> NO-] <sub>n</sub>	(111,1) <sub>n</sub>	7,5
Agua	H <sub>2</sub> O	18	82,9

A continuación se describe otra forma de realización preferida del componente líquido según la presente invención utilizando carboximetilcelulosa como agente aglutinante.

Tabla 17. Componente líquido del cemento óseo

Nombre químico	Fórmula química	M <sub>w</sub> (gramos)	Porcentaje % p/p
Hidrogenofosfato disódico dibásico anhidro	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	141,96	2,7
Fosfato de sodio monobásico hidrato	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O	137,99	7,7
Carboximetilcelulosa sódica	[-Na <sub>2</sub> C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>14</sub> -] <sub>n</sub>	(484,14) <sub>n</sub>	2,2
Agua	H <sub>2</sub> O	18	87,4

**Ejemplo 10: Mezclado del componente en polvo con el componente líquido para obtener el cemento final**

Para la aplicación final del cemento, se combinaron DCPD estabilizado y TTCP en una proporción equimolar (es decir, con una proporción de DCPD con respecto a TTCP de 31,97:68,03). A continuación, se añadió citrato sódico a la mezcla de DCPD y TTCP a fin de obtener una relación final de DCPD:TTCP:citrato de sodio de 28,6:61:10,4. Esta mezcla en polvo se mezcló para asegurar la formación de una mezcla homogénea.

A continuación, se añadió el componente líquido a la mezcla en polvo con una relación de líquido con respecto a polvo de 0,32 a fin de formar un producto final endurecible.

Los cementos óseos preparados tal como se ha descrito en el ejemplo 10 se sometieron a una serie de pruebas de calificación para verificar si cumplían los requisitos de rendimiento. Se analizó en los cementos óseos de la presente invención, por ejemplo, (1) la estabilidad a largo plazo, (2) la resistencia a la penetración en húmedo (3), la resistencia a la compresión, (4) la evaluación de la mezcla, (5) la inyectabilidad, (6) el porcentaje de desprendimiento, (7) la extracción del material, (8) la conversión en hidroxiapatita y (9) la contracción, que se describen a continuación con más detalle.

**Ejemplo 11: Ensayo de estabilidad a largo plazo**

Se analizó la estabilidad a largo plazo en el DCPD en polvo preparado tal como se ha descrito en los ejemplos 1 y 2 mediante un difractor de rayos X. En primer lugar, tal como se muestra en las figuras 1 y 3, se obtuvieron los diagramas de difracción de rayos X de muestra en polvo del DCPD en polvo seco inicial de los ejemplos 1 y 2 con un

difractómetro de rayos X de Rigaku.

A continuación, se envasaron 5 gramos de DCPD en polvo en un recipiente de topacio y se termosellaron con una tapa Tyvek transpirable. A continuación, dicho recipiente se colocó en una bolsa de aluminio con 10 gramos de desecante de silicio. A continuación se termoselló la bolsa de aluminio. Luego se colocó la bolsa de aluminio sellada en un horno climático ajustado a 50°C y se envejeció durante un período predeterminado. Se ha determinado que el almacenamiento en estas condiciones durante 52 días equivale a 1 año de envejecimiento en tiempo real.

El DCPD en polvo estabilizado se almacenó en un horno climático ajustado a 50°C durante 77 días, y el DCPD en polvo del ejemplo 2 se almacenó en un horno climático ajustado a 50°C durante 91 días para llevar a cabo los ensayos de envejecimiento acelerado.

Tras la exposición a las condiciones del ensayo de envejecimiento acelerado, se registraron de nuevo los diagramas de difracción de rayos X de muestra en polvo del DCPD en polvo de los ejemplos 1 y 2 utilizando el mismo difractómetro de rayos X de Rigaku. Tal como se muestra en las figuras 2 y 4, dicho DCPD estabilizado que contiene magnesio mostró picos de difracción de rayos X característicos del DCPD. Más específicamente, tras la exposición a las condiciones de ensayo de envejecimiento acelerado mencionadas anteriormente, los diagramas de difracción de rayos X de muestra en polvo del DCPD en polvo de los ejemplos 1 y 2, dicho DCPD en polvo estabilizado mostró picos de difracción de rayos X en 11,605, 20,787, 23,391, 26,5, 29,16, 30,484, 31,249, 31,936, 33,538, 34,062, 35,45, 36,34 y 39,67 +/- 0,2 grados dos theta tras un ensayo de envejecimiento acelerado de 52 días a 50°C en un recipiente sellado.

Análogamente, se sometió a ensayo del modo descrito anteriormente un componente en polvo de la formulación final (por ejemplo, un componente en polvo que comprende DCPD estabilizado, TTCP o un componente en polvo que comprende DCPD estabilizado, TTCP y un agente retardante de la reacción tal como el citrato sódico) a fin de determinar su estabilidad a largo plazo.

Tras la exposición a las condiciones del ensayo de envejecimiento acelerado durante un período predeterminado, se puede determinar la estabilidad del componente en polvo mezclándolo con un disolvente para comprobar si se endurece y forma un cemento. Alternativamente, se puede determinar la estabilidad del componente en polvo con un difractómetro de rayos X a fin de comprobar si el diagrama de difracción de rayos X muestra los picos de difracción de rayos X característicos de los fosfatos de calcio originales del componente en polvo (tales como DCPD y TTCP).

Según la ecuación de Arrhenius tal como se define en la norma ASTM F 1980, los siguientes periodos de envejecimiento acelerado equivalen al período de conservación a temperatura ambiente en tiempo real:

Tabla 18

Tiempo real	Tiempo acelerado a 40°C	Tiempo acelerado a 50°C
1,5 meses	~13 días	~6,5 días
3 meses	~26 días	~13 días
6 meses	53 días	26 días
1 año	105 días	52 días
2 años	210 días	105 días

**Ejemplo 12: Ensayo de resistencia a la penetración en húmedo**

Los cementos óseos preparados tal como se ha descrito en el ejemplo 10 se sometieron también a ensayo para determinar su resistencia a la penetración en húmedo. Dicho ensayo consiste en disponer un aplicador de carga a través del cemento en determinados instantes. Dicho aplicador de carga se compone de una pequeña aguja cilíndrica de acero inoxidable con un diámetro de 1/16". Dos minutos y treinta segundos tras la mezcla inicial del componente en polvo y el componente líquido, el cemento se depositó en una ranura larga (1/4" de ancho x 1/4" de profundidad) de un bloque calentado a 32°C. Tres minutos después de la mezcla inicial, el cemento se sometió a un flujo constante de solución saturada de fosfato con una bomba peristáltica Watson Marlow 323 ajustada a 20 rpm. La solución se mantuvo constante a 32°C. Cuatro minutos después de la mezcla inicial, se hizo penetrar el aplicador de carga 1,5 mm en el cemento y se registró la fuerza resultante. El ensayo se repitió cada minuto durante 13 minutos. Al final del ensayo se obtuvo una curva de esfuerzo/desplazamiento a fin de mostrar el aumento de la resistencia del cemento a lo largo del tiempo. Los requisitos preferentes de resistencia a la penetración para la presente invención fueron mayores de 3.500 psi (24,1 MPa) 10 minutos después del mezclado. Aunque los siguientes resultados se midieron 10 minutos después del mezclado inicial, se puede llevar a cabo el mismo ensayo para determinar si el cemento se ha endurecido a los 8 o 9 minutos del mezclado inicial. La tabla 19 muestra los resultados de los ensayos de resistencia a la penetración con los cementos óseos preparados según el ejemplo 10.

Tabla 19. Resultados de los ensayos de resistencia a la penetración  
Cemento óseo que contiene DCPD con 40 ppm de magnesio (ejemplo 1)

Muestra nº	Resultados
1	4.416 psi (30,45 MPa) @ 10 min
2	4.587 psi (31,63 MPa) @ 10 min
3	4.559 psi (31,44 MPa) @ 10 min
4	4.649 psi (32,06 MPa) @ 10 min
5	4.155 psi (28,65 MPa) @ 10 min
6	4.549 psi (31,37 MPa) @ 10 min
Promedio de las muestras	4.486 psi (30,93 MPa) @ 10 min

5 **Ejemplo 13: Evaluación del mezclado**

10 Se facilitó el componente en polvo del ejemplo 1 y el componente líquido del ejemplo 9 de la formulación de cemento óseo según la presente invención a cinco usuarios de cementos óseos no experimentados escogidos al azar. Se pidió a dichos usuarios que mezclaran el cemento y lo transfirieran a una jeringa provista de una cánula de calibre 10 a una temperatura ambiente comprendida entre 18°C a 22°C cuando creyeran que la mezcla estaba preparada. Los tiempos requeridos para este mezclado y la transferencia posterior se midieron desde el mezclado inicial de los componentes en polvo y líquido, tal como se registra en la siguiente tabla.

15 Tabla 20

Usuario	Tiempo de mezclado	Fin del tiempo de transferencia
Usuario 1	35 s	1 min 24 s
Usuario 2	54 s	1 min 53 s
Usuario 3	53 s	2 min 5 s
Usuario 4	42 s	1 min 55 s
Usuario 5	45 s	1 min 52 s

A continuación, se llevaron las jeringas llenas a un dispositivo de ensayo a fin de llevar a cabo las pruebas de inyectabilidad y penetración en húmedo, que se describen con detalle a continuación.

20 **Ejemplo 14: Ensayo de inyectabilidad**

25 Tal como se ha explicado anteriormente en el ejemplo 13, se mezclaron los componentes en polvo y líquido para obtener una pasta de cemento que se transfirió a una jeringa equipada con una cánula de calibre 10. A continuación, se aplicó una fuerza descendente sobre el émbolo mediante un dispositivo mecánico de ensayo con la velocidad ajustada a 25 mm/min. Se aplicó una fuerza descendente 3 minutos y 30 segundos después del mezclado inicial de los componentes en polvo y líquido de la formulación de cemento. Se tomaron las lecturas de la curva de fuerza/desplazamiento para un desplazamiento de 25 mm, que equivale a 4 minutos y 30 segundos. Para este ensayo, la fuerza máxima en este instante no debe exceder los 200 N, preferentemente 150 N. Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

30 Tabla 21

Muestra de ensayo	Fuerza de inyección a los 3 minutos y 30 segundos (N)
1	73,1
2	73,3
3	77,3
4	111,6
5	67,2
Promedio	80,5

35 **Ejemplo 15: Ensayo de desprendimiento del cemento**

40 Este ensayo se llevó a cabo *in vivo* en el transcurso de un estudio con animales. Se utilizó un defecto craneal canino como sitio para la evaluación del desprendimiento del cemento. Se implantaron 5 cc de cemento en dicho defecto canino con una temperatura de 32°C y, a los 8 minutos, el cemento preparado según el ejemplo 10 se sometió a un lavado intermitente con una pistola de rociado intermitente Interpulse®. El nivel de desprendimiento se consideró aceptable, puesto que no se perdió una cantidad significativa del cemento.

**Ejemplo 16: Ensayo de extracción del material**

El cemento preparado según el ejemplo 10 se mezcló e inyectó en un material artificial de hueso esponjoso. Tres

5 minutos después del mezclado inicial de los componentes en polvo y líquido, el hueso esponjoso artificial con el cemento óseo (compuesto) inyectado se sumergió en una solución de fosfato a 32°C. Se extrajo el compuesto de la solución para perforarlo con el fin de alojar el tornillo a los 9 minutos. A los 10 minutos, el material (tornillo cortical de 4,5 mm) se atornilló en el compuesto perforado y se colocó en el banco de pruebas para su evaluación. A los 12 minutos, se extrajo el tornillo del compuesto con un dispositivo mecánico de ensayo. La fuerza de extracción del tornillo debe exceder los 100 N. Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

Tabla 22

Muestra de ensayo	Fuerza de extracción (N)
1	156,2
2	193,4
3	530
4	554
5	500
Promedio	386,72

10

**Ejemplo 17: Conversión en hidroxiapatita**

15 Se mezcló el cemento preparado según el ejemplo 10 y se dejó envejecer durante un tiempo apropiado en una solución de fosfato a 37°C. En el instante predeterminado se extrajo el cemento de la solución y se secó en un horno a 70°C. A continuación, el mismo se pulverizó con ayuda de mano y mortero y se colocó en un difractómetro de rayos X de Rigaku para llevar a cabo el XRD. Se realizó un barrido de la muestra entre 10 y 40 grados dos theta y los resultados se representaron en un gráfico de 2 theta en función de la intensidad. Los picos de la muestra se compararon con el patrón 9-432 de la JCPDS (para hidroxiapatita) y se registraron las intensidades de pico en 2 theta de 29,23, 29,81, 31,77 y 32,20 para calcular la conversión en HA. Los picos en 2 theta de 29,23 y 29,81 corresponden a TTCP y los picos de 31,77 y 32,20 corresponden a HA. A continuación, se calculó la conversión en HA y el resultado al cabo de 2 semanas debe ser una conversión en HA mayor del 60%. Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

20

Tabla 23

Muestra de ensayo	% de conversión en HA (2 semanas)
1	61,3
2	76,7
3	62,7
Promedio	66,9

25

**Ejemplo 18: Contracción**

30 El cemento preparado según el ejemplo 10 se inyectó en un molde (21,3 mm x 6,1 mm). Se prepararon un total de tres muestras. Las mismas se dejaron endurecer antes de extraerlas del molde. El volumen se calculó a partir del diámetro y la altura de cada muestra. A continuación, las muestras se incubaron a 37°C en una solución de fosfato durante 24 horas. Posteriormente se extrajeron de la misma y se secaron. Se midieron nuevamente las muestras con un nonio calibrado y se calculó el cambio de volumen a partir de las nuevas mediciones.

35

Tabla 24

Muestra de ensayo	% de cambio de volumen
1	0,63
2	0,94
3	0,54
Promedio	0,70

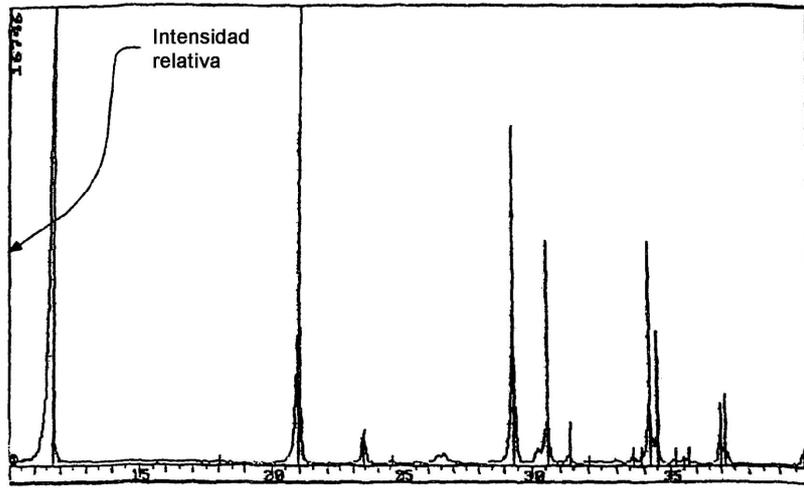
40

Estas y otras variaciones y combinaciones de las características expuestas anteriormente pueden utilizarse sin apartarse de la presente invención tal como es definida mediante las reivindicaciones, siendo proporcionada la descripción anterior de las formas de realización preferidas a título ilustrativo y no limitativo de la invención definida por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

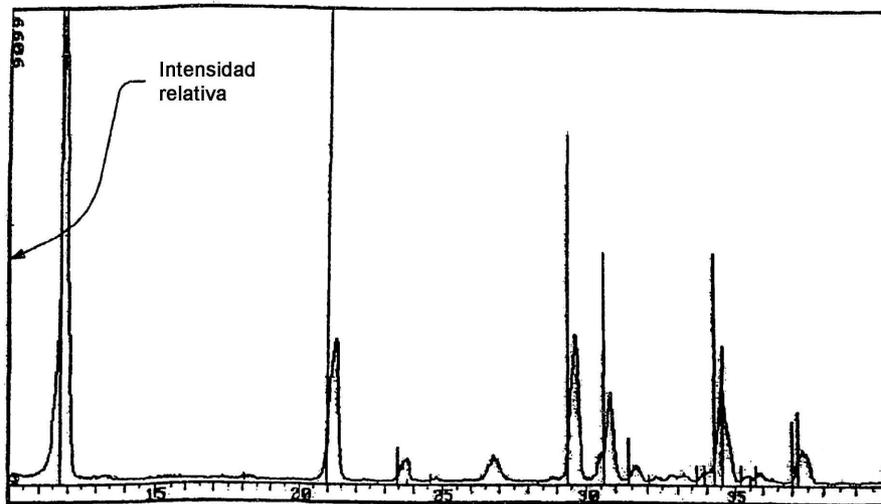
1. Cemento de fosfato de calcio, que comprende:
  - 5 (a) un primer componente en polvo que comprende fosfato dicálcico dihidrato estabilizado que contiene de 10 ppm a 60 ppm de magnesio,
  - (b) un segundo componente en polvo que comprende por lo menos un mineral de fosfato de calcio diferente a dicho fosfato dicálcico dihidrato estabilizado, y
  - 10 (c) un tercer componente líquido que comprende agua.
2. Cemento de fosfato de calcio según la reivindicación 1, en el que dicho fosfato dicálcico dihidrato estabilizado es producido utilizando un proceso de precipitación química en húmedo.
- 15 3. Cemento de fosfato de calcio según la reivindicación 1, en el que dicho magnesio se encuentra presente en una cantidad de 30 ppm a 50 ppm de magnesio.
4. Cemento de fosfato de calcio según la reivindicación 1, en el que dicho por lo menos un mineral de fosfato de calcio diferente a dicho fosfato dicálcico dihidrato estabilizado es fosfato tetracálcico, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, fosfato monocálcico, fosfato  $\beta$ -tricálcico, fosfato  $\alpha$ -tricálcico, oxiapatita o hidroxiapatita o una mezcla de los mismos.
- 20 5. Cemento de fosfato de calcio según la reivindicación 4, en el que dicho mineral de fosfato de calcio diferente a dicho fosfato dicálcico dihidrato estabilizado es el fosfato tetracálcico.
- 25 6. Cemento de fosfato de calcio según la reivindicación 1, en el que la fuente de dicho magnesio que se utiliza para estabilizar el fosfato dicálcico dihidrato es a partir de MgO, MgO<sub>2</sub>, Mg(OH)<sub>2</sub>, MgHPO<sub>4</sub>, MgHPO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O, MgHPO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O, Mg<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, Mg<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O, Mg<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O, Mg<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·22H<sub>2</sub>O, MgCO<sub>3</sub>, MgCO<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O, MgCO<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O, 3MgCO<sub>3</sub>Mg(OH)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O, MgCO<sub>3</sub>Mg(OH)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O, Mg(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O, MgC<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, MgC<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>6</sub>·5H<sub>2</sub>O, Mg(C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>6</sub>)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O, MgCO<sub>3</sub>·CaCO<sub>3</sub>, Mg<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, Mg(C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, Mg(C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, Mg(C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub> o Mg(C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub> o una mezcla de los mismos.
- 30 7. Cemento de fosfato de calcio según la reivindicación 6, en el que la fuente de dicho magnesio que se utiliza para estabilizar el fosfato dicálcico dihidrato es el óxido de magnesio.
- 35 8. Cemento de fosfato de calcio según la reivindicación 1, en el que dicho tercer componente líquido comprende además por lo menos un fosfato sódico.
- 40 9. Cemento de fosfato de calcio según la reivindicación 8, en el que dicho por lo menos un fosfato sódico es hidrogenofosfato disódico anhidro, dihidrogenofosfato sódico monohidrato, fosfato de sodio monobásico monohidrato, fosfato de sodio monobásico dihidrato, fosfato de sodio dibásico dihidrato, fosfato trisódico dodecahidrato, o fosfato de sodio dibásico heptahidrato, tripolifosfato pentasódico, metafosfato de sodio o una mezcla de los mismos.
- 45 10. Cemento de fosfato según la reivindicación 8, en el que dicho tercer componente líquido comprende además citrato trisódico.
- 50 11. Procedimiento para formar un cemento óseo de fosfato de calcio que comprende las etapas siguientes:
  - (a) producir un primer componente en polvo que comprende fosfato dicálcico dihidrato estabilizado que contiene de 10 ppm a 60 ppm de magnesio utilizando un proceso de precipitación química en húmedo,
  - (b) producir un segundo componente en polvo que comprende por lo menos un mineral de fosfato de calcio diferente a dicho fosfato dicálcico dihidrato estabilizado, y
  - 55 (c) hacer reaccionar dichos primer y segundo componentes en polvo con un componente líquido acuoso.
- 60 12. Procedimiento para formar un cemento óseo de fosfato de calcio según la reivindicación 11, en el que dicha reacción se realiza combinando inicialmente dichos primer y segundo componentes en polvo para formar una mezcla, mezclando a continuación dicha mezcla de dichos primer y segundo componentes en polvo con dicho componente líquido acuoso.
- 65 13. Procedimiento para formar un cemento óseo de fosfato de calcio según la reivindicación 11, en el que por lo menos dicho mineral de fosfato de calcio diferente a dicho fosfato dicálcico dihidrato estabilizado es el fosfato tetracálcico.

14. Procedimiento para formar un cemento óseo de fosfato de calcio según la reivindicación 11, en el que la fuente de dicho magnesio que se utiliza para estabilizar el fosfato dicálcico dihidrato es el óxido de magnesio.
- 5 15. Procedimiento para formar un cemento óseo de fosfato de calcio según la reivindicación 11, en el que dicho tercer componente líquido comprende además por lo menos un fosfato de sodio.
16. Procedimiento para formar un cemento óseo de fosfato de calcio según la reivindicación 15, en el que dicho tercer componente líquido comprende además citrato trisódico.
- 10 17. Kit para formar un cemento óseo de fosfato de calcio que comprende:
- (a) un primer recipiente que contiene una mezcla de un primer componente en polvo que comprende fosfato dicálcico dihidrato estabilizado que contiene de 10 ppm a 60 ppm de magnesio, y un segundo componente en
- 15 polvo que comprende fosfato tetracálcico; y
- (b) un componente líquido acuoso en un segundo recipiente, en el que dicho componente líquido acuoso comprende por lo menos un fosfato de sodio.
- 20 18. Kit para formar un cemento óseo de fosfato de calcio según la reivindicación 17, en el que dicho componente líquido acuoso comprende además citrato trisódico.



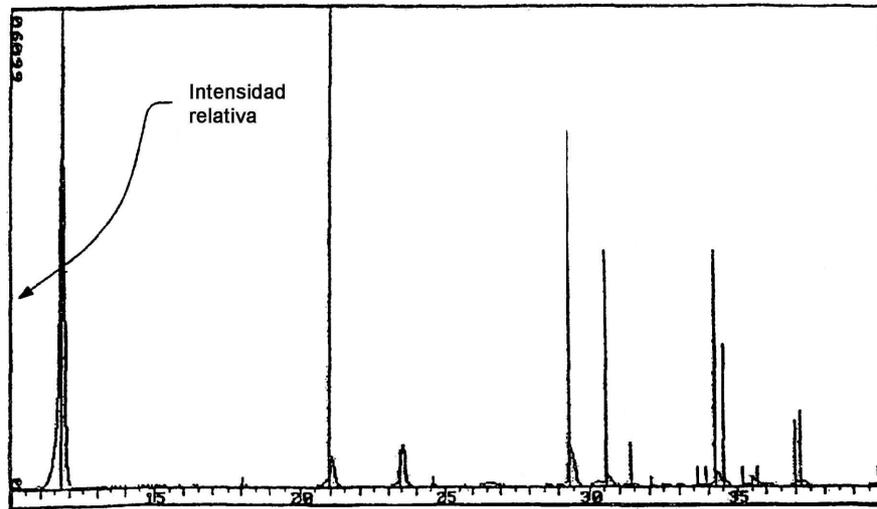
Dos theta (grados)

FIG. 1



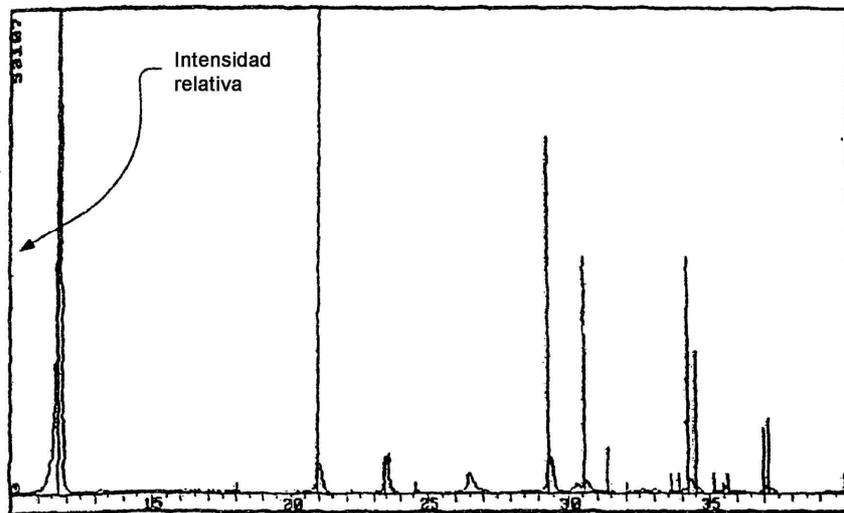
Dos theta (grados)

FIG. 2



Dos theta (grados)

**FIG. 3**



Dos theta (grados)

**FIG. 4**