

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 571**

51 Int. Cl.:

A61L 24/02 (2006.01)

A61L 27/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2010 E 10188032 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2450064**

54 Título: **Fórmula de cemento óseo y materiales compuestos de cemento óseo endurecidos biorresorbibles preparados con la misma**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.06.2014

73 Titular/es:

**NATIONAL CHENG KUNG UNIVERSITY (100.0%)
1, University Road
Tainan City 701, TW**

72 Inventor/es:

**LIN, JIIN-HUEY CHERN y
JU, CHIEN-PING**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 465 571 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

Fórmula de cemento óseo y materiales compuestos de cemento óseo endurecidos biorresorbibles preparados con la misma.

Campo

- 5 La(s) realización/realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención se refiere(n) a una sustancia de reparación ósea para medicamentos. Más específicamente, la(s) realización/realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención se refiere(n) a una fórmula de cemento óseo.

Antecedentes

- 10 Las composiciones de cemento óseo se usan ampliamente para unión, llenado y/o reparación de hueso natural dañado. El cemento óseo se usa normalmente en procedimientos dentales, ortopédicos y/u otras aplicaciones médicas. A pesar de las muchas ventajas tales como excelente biocompatibilidad, osteoconductividad superior y resistencia física o mecánica mejorada, la mayoría de los fosfatos de calcio presentan tasas de biorresorción clínicamente bajas. Por otro lado, los compuestos de sulfatos de calcio también muestran tasas de disolución superiores, lo que, para muchas aplicaciones, es normalmente una tasa de disolución demasiado alta como para
15 permitir que crezcan rápidamente nuevas células óseas en una cavidad ósea. El material compuesto que incluye sulfatos de calcio generalmente tiene resistencias física y/o mecánica menores que los fosfatos de calcio.

El documento US2007/178171 A1 da a conocer cementos óseos que forman brushita que comprenden los polvos beta-fosfato de tricalcio (TCP), fosfato de monocalcio monohidratado (MCP) y sulfato de calcio semihidratado (CSH). En los que al menos el 50% de la composición es una fuente de sulfato. El líquido puede comprender sales.

- 20 El documento WO03/024316 A2 da a conocer un cemento óseo que comprende los polvos de: TTCP, DCP y hasta el 50% de CSH. Sin embargo, la razón de líquido con respecto a polvo no es de 0,20 – 0,50 ml/g y el líquido no comprende iones amonio. Además, no se revela la razón de TTCP:DCP.

- Otro problema asociado con la pasta de cemento óseo convencional es un tiempo de fraguado prolongado por el que se dificulta la aplicabilidad para diversas aplicaciones. Por ejemplo, la pasta de fosfato de calcio (CPC), que se describe en la patente estadounidense n.º 4.612.053, normalmente necesita un tiempo de fraguado prolongado.
25

Sumario

La(s) realización/realizaciones de la presente invención da(n) a conocer un método para proporcionar un material compuesto de fosfato de calcio-sulfato de calcio que presenta resistencia mejorada, excelente biocompatibilidad, osteoconductividad superior, tasa de biorresorción ajustable y apropiada.

- 30 Los objetivos de las realizaciones son proporcionar una fórmula de cemento óseo, una pasta de cemento óseo, un material compuesto de cemento óseo endurecido a partir de la pasta, un material compuesto de cemento óseo endurecido con resistencia mejorada presurizando la pasta mientras se deja escapar disolución de la pasta y material compuesto de cemento óseo endurecido poroso de la pasta.

- 35 Las realizaciones de la presente invención proporcionan métodos para proporcionar una fórmula de cemento óseo, pasta de cemento óseo, material compuesto de cemento óseo endurecido, material compuesto de cemento óseo endurecido con resistencia mejorada y material compuesto de cemento óseo endurecido poroso.

- 40 La presente invención proporciona una fórmula de cemento óseo que incluye un componente en polvo y un componente líquido de fraguado con una razón de líquido con respecto a polvo de 0,20 cc/g a 0,50 cc/g (cc es centímetro cúbico y g es gramo), preferiblemente de 0,25 cc/g a 0,35 cc/g. El componente en polvo, en un aspecto, incluye una fuente de sulfato de calcio y una fuente de fosfato de calcio. El componente líquido de fraguado incluye ión amonio (NH_4^+) en una concentración de aproximadamente 0,5 M a 4 M. La fuente de fosfato de calcio incluye fosfato de tetracalcio (TTCP) y fosfato de dicalcio en una razón molar de TTCP con respecto a fosfato de dicalcio de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5, preferiblemente de aproximadamente 1,0, y la fuente de sulfato de calcio es sulfato de calcio semihidratado (CSH), sulfato de calcio deshidratado (CSD) o sulfato de calcio anhidro, y
45 preferiblemente, CSH.

- Ha de observarse que, para diferentes indicaciones médicas, las tasas de resorción requeridas pueden ser diferentes. De este modo, cemento más deseable debe poder proporcionar un intervalo de tasas de resorción ósea sin cambiar sustancialmente su fórmula primaria, rendimiento y tiempos de fraguado/trabajo. Por ejemplo, una tasa de resorción de material compuesto de cemento endurecido implantado puede ser ajustable debido a la coexistencia de una fuente de sulfato de calcio y una fuente de fosfato de calcio. El estudio con animales demuestra que la tasa de resorción del material compuesto de cemento de sulfato-fosfato endurecido puede ajustarse ajustando la razón de sulfato/fosfato.
50

La razón en peso de la fuente de sulfato de calcio del componente en polvo es del 5% al 55%, basándose en el peso total del polvo de fuente de sulfato de calcio y la fuente de fosfato de calcio.

5 Tal como se ilustra o demuestra en los ejemplos de control 1-4, discusión detallada en la sección de procedimientos experimentales a continuación, la combinación de TTCP, DCPA y CSH es esencial. Como TTCP, DCPA y CSH pueden combinarse o mezclarse en un determinado intervalo de razón en peso, se obtienen diversos resultados únicos e irremplazables. Por otra parte, diversos experimentos de mezclas de dos compuestos, tales como TTCP/CSH y DCPA/CSH, dan como resultado resultados no satisfactorios.

10 Aunque el amonio se considera generalmente como un componente bastante tóxico, el experimento, mostrado a continuación, ilustra que el amonio proporciona no sólo una fórmula de cemento citotóxicamente aceptable, sino también una fórmula de cemento con un rendimiento sin precedentes. Cuando la concentración de iones amonio es demasiado baja, la pasta de cemento puede o bien dispersarse justo tras entrar en contacto con un líquido, tal como agua o fluido corporal (es decir, sangre), o bien tener una resistencia mecánica inicial que es demasiado baja para mantener la integridad de la pasta de cemento lo que puede provocar una fractura prematura de la pasta de cemento. Por otro lado, cuando la concentración de ión amonio es demasiado alta, la pasta de cemento pasa a ser demasiado tóxica para usarse como implante.

15 En una realización, el componente líquido de fraguado comprende ión amonio (NH_4^+) en una concentración de aproximadamente 1,0 M a 2,0 M, y más preferiblemente de aproximadamente 1,2 M.

20 El componente líquido de fraguado, en un ejemplo, es una disolución de $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ o una mezcla de los mismos. Preferiblemente, el componente líquido de fraguado es una disolución acuosa. Selectivamente, el componente líquido de fraguado comprende además ácido cítrico o ácido tartárico disuelto en el mismo. El componente líquido de fraguado preferiblemente tiene un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,0.

25 En una realización, el componente en polvo comprende un agente formador de poros que va a disolverse en una disolución cuando se sumerge en la disolución el material compuesto de cemento óseo endurecido. Preferiblemente, el agente formador de poros se selecciona del grupo que consiste en LiCl, KCl, NaCl, MgCl_2 , CaCl_2 , NaIO_3 , KI, Na_3PO_4 , K_3PO_4 , Na_2CO_3 , sal de sodio de aminoácido, sal de potasio de aminoácido, glucosa, polisacárido, sal de sodio de ácido graso, sal de potasio de ácido graso, bitartrato de potasio ($\text{KHC}_4\text{H}_4\text{O}_6$), carbonato de potasio, gluconato de potasio ($\text{KC}_6\text{H}_{11}\text{O}_7$), tartrato de sodio y potasio ($\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), sulfato de potasio (K_2SO_4), sulfato de sodio, lactato de sodio y manitol. La cantidad de agente formador de poros usada es proporcional a la porosidad del material compuesto de cemento óseo endurecido que debe conseguirse.

30 En una realización, la fuente de fosfato de calcio es una mezcla de TTCP y DCPA. La fórmula de cemento óseo, en un aspecto, permite una la pasta de cemento óseo que tiene un tiempo de trabajo y un tiempo de fraguado deseables, de modo que el cirujano tiene un período de tiempo suficiente para llenar el orificio o cavidad con la pasta antes de que la pasta se endurezca. Ha de observarse que la pasta llenada desarrollará la resistencia mínima requerida por el tratamiento dentro de un período de tiempo corto aceptable.

35 El material compuesto de cemento óseo endurecido, en una realización, presenta una baja toxicidad por lo cual es seguro aplicarlo a un paciente, por ejemplo. Obsérvese que el cemento óseo endurecido tiene una característica de resistencia inicial alta con una tasa biorresorbible mejorada.

Rasgos característicos y beneficios adicionales de la presente invención resultarán evidentes a partir de la descripción detallada, figuras y reivindicaciones expuestas a continuación.

Descripción detallada

40 En el presente documento se describen realizaciones de la presente invención en el contexto de método, fórmula, sistema y/o procedimiento para preparar un material compuesto de cemento óseo endurecido que tiene una tasa biorresorbible mejorada para medicamentos. Los expertos en la técnica constatarán que la siguiente descripción detallada de la(s) realización/realizaciones es únicamente ilustrativa y no pretende ser limitativa en modo alguno. A los expertos en la técnica que tengan el beneficio de esta descripción se les ocurrirán fácilmente otras realizaciones de la presente invención.

45 Las referencias a “una realización”, “una realización”, “realización de ejemplo”, “diversas realizaciones”, “realización a modo de ejemplo”, “un aspecto”, “aspecto a modo de ejemplo”, “diversos aspectos”, etc., indican que la(s) realización/realizaciones de la invención así descrita(s) puede(n) incluir un rasgo característico, estructura o característica particular, pero no todas las realizaciones incluyen necesariamente el rasgo característico, estructura o característica particular. Además, el uso repetido de la frase “en una realización” no se refiere necesariamente a la misma realización, aunque puede ser así.

55 Por motivos de claridad, no se muestran ni describen todos los rasgos característicos rutinarios de las implementaciones y/o los procedimientos descritos en el presente documento. Se apreciará, por supuesto, que en el desarrollo de cualquier implementación real de este tipo, se tomarán numerosas decisiones específicas de la implementación con el fin de conseguir los objetivos específicos del desarrollador, tales como cumplir con limitaciones relacionadas con restricciones comerciales y de aplicación, y que esos objetivos específicos variarán de una implementación a otra y de un desarrollador a otro. Además, se apreciará que tal esfuerzo de desarrollo puede

ser complejo y conllevar mucho tiempo, pero no obstante será rutinario para los expertos habituales en la técnica que tengan el beneficio de esta descripción.

5 La(s) realización/realizaciones de la presente invención es/son cemento(s) óseo(s) biorresorbible(s) aplicable(s) a diversos campos médicos, tales como cirugías de canal radicular, espinal y ortopédica. Las características o propiedades de la fórmula o el cemento óseo biorresorbible tienen entorno(s) de trabajo y tiempos de fraguado convenientes para formar un bloque endurecido con alta resistencia, excelente biocompatibilidad y osteoconductividad superior, y una tasa de biorresorción ajustable (o flexible).

10 Para preparar o realizar el cemento óseo biorresorbible que tiene propiedades de tiempos de fraguado y entorno (o tiempo) de trabajo flexibles (o convenientes) para formar materiales compuestos de cemento óseo endurecido con compatibilidad biológica y resistencia deseable, una realización de la presente invención da a conocer una fórmula de cemento óseo que se describe en más detalle a continuación. En un aspecto, un método o procedimiento para preparar material compuesto de cemento óseo endurecido implica producir pasta de cemento óseo y situar la pasta en un entorno en el que la pasta pueda fraguar.

15 Un procedimiento para preparar pasta de cemento óseo, en una realización, comprende mezclar componente en polvo con componente líquido de fraguado mediante un mecanismo de mezclado tal como agitación. El componente en polvo puede incluir, por ejemplo, mezcla de fuente de sulfato de calcio y fuente de fosfato de calcio. Alternativamente, la fuente de sulfato de calcio y la fuente de fosfato de calcio pueden ser polvos separados. En este caso, la fuente de sulfato de calcio y la fuente de fosfato de calcio se combinan en primer lugar para formar una mezcla en polvo antes del mezclado con un componente líquido de fraguado.

20 La fuente de sulfato de calcio y la fuente de fosfato de calcio comentadas anteriormente pueden ser polvos de fosfato de tetracalcio (TTCP) y/o fosfato de dicalcio anhidro (DCPA). Ha de observarse que pueden usarse otros tipos de fuentes siempre y cuando tengan características o propiedades químicas similares al TTCP y/o DCPA.

25 La pasta de cemento óseo, en una realización, se endurece o cura dentro de un período de tiempo de fraguado bajo un entorno atmosférico o un entorno rodeado por fluido corporal tal como sangre. Durante una operación, un cirujano o médico sitúa pasta de cemento óseo en el interior de un orificio o cavidad en un hueso dañado mediante una herramienta adecuada a través de una incisión. Por ejemplo, para un tratamiento de canal radicular, espinal u ortopédico, cuando la pasta de cemento óseo se convierte o cura para dar material compuesto de cemento óseo endurecido *in situ*, el cuerpo del sujeto resorberá el cemento óseo endurecido a lo largo del tiempo según una tasa de biorresorción predefinida. Dependiendo de las aplicaciones, la pasta de cemento óseo, en una realización, puede conformarse como bloque rígido o semirrígido de material compuesto de cemento óseo antes de implantarse en el cuerpo del sujeto para reparar partes dañadas tales como huesos o dientes.

30 La pasta de cemento óseo, en una realización, puede inyectarse en un orificio o cavidad ósea con una herramienta ortopédica de administración de pasta tal como un instrumento médico convencional descrito en el documento US 7.325.702 B2 o conformado mediante un molde, en el que la pasta formará un bloque de material compuesto de cemento óseo endurecido. Ha de observarse que una herramienta ortopédica de administración puede administrar de manera continua la pasta en una cavidad ósea hasta que se llene la cavidad.

35 Dependiendo de las aplicaciones, si el componente en polvo no contiene los agentes formadores de poros apropiados puede formarse un bloque denso de cemento. El bloque denso puede formarse, por ejemplo, presurizando la pasta de cemento óseo en un molde antes de que la pasta fragüe con el fin de drenar o extraer una porción de líquido de la pasta mediante lo cual disminuye una razón líquido/polvo de la pasta. En un aspecto, la presión aplicada a la pasta en el molde tiene un intervalo de desde aproximadamente 1 megapascal ("MPa") hasta 500 MPa, preferiblemente desde 100 MPa hasta 500 MPa. Se observa que el bloque denso tiene una resistencia a la compresión superior lo que puede usarse como implante médico. Debe observarse además que se impregna un bloque denso rígido o sólido de cemento de fosfato de calcio con un líquido de impregnación durante un período de tiempo predefinido, de modo que la resistencia a la compresión global del bloque impregnado resultante aumenta en comparación con un bloque que no se ha sometido a tal tratamiento de impregnación. El líquido de impregnación, en una realización, es disolución que contiene fosfato. La disolución acuosa a modo de ejemplo puede incluir, pero no se limita a, $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, K_3PO_4 , K_2HPO_4 , KH_2PO_4 , Na_3PO_4 , Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 o H_3PO_4 . La disolución que contiene fosfato, en un ejemplo, tiene una concentración de fosfato de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 6 M, preferiblemente desde aproximadamente 1 M hasta aproximadamente 3 M.

40 Un bloque poroso puede utilizarse como estructura de soporte diseñada por ingeniería tisular cuando el componente en polvo de la fórmula de cemento óseo contiene agente formador de poros. El agente formador de poros puede extraerse de un bloque moldeado sumergiendo el bloque moldeado en líquido de inmersión de modo que el agente formador de poros se disuelve en el líquido de inmersión. El agente formador de poros puede añadirse durante el mezclado del componente en polvo y el componente líquido de fraguado, o puede añadirse a la pasta resultante antes de situarse en un molde. El líquido de inmersión puede ser, por ejemplo, una disolución acuosa ácida, una disolución acuosa básica, una disolución fisiológica, un disolvente orgánico o agua sustancialmente pura. En una realización, el líquido de inmersión es el mismo que el líquido de impregnación mencionado anteriormente. En una realización, el líquido de inmersión es agua. En un aspecto, el bloque poroso tiene una porosidad del 50-90% en

5 volumen. El bloque denso o bloque poroso preparado según la fórmula de cemento óseo, en una realización, puede depositarse dentro de células vivas, un factor de crecimiento y/o un fármaco impregnando el bloque en una suspensión de células vivas o una disolución del factor de crecimiento y/o fármaco. El bloque denso y el bloque poroso preparados en la presente invención pueden descomponerse adicionalmente en gránulos para otras aplicaciones médicas.

Los siguientes ejemplos a través de procedimientos experimentales son ilustrativos y pretenden demostrar realizaciones de la presente invención, lo que, sin embargo, no debe entenderse como que limita las realizaciones de la invención a las realizaciones específicas, sino que son sólo para explicación y comprensión, ya que numerosas modificaciones y variaciones resultarán evidentes para los expertos en esta técnica.

10 Procedimientos experimentales

Abreviaturas

TTCP: fosfato de tetracalcio

DCPA: fosfato de dicalcio anhidro

CSH: sulfato de calcio semihidratado

15 WT: Tiempo de trabajo

ST: Tiempo de fraguado

Razón L/P: Razón de líquido/polvo

CS: Resistencia a la compresión

Símbolos usados en las tablas

20 #: La pasta no puede formarse mezclando polvo y líquido durante 2 minutos.

*: Tras extraerse del molde (30 minutos desde la mezcla de polvo y líquido), los bloques de cemento endurecido se colapsan y se disgregan en forma de polvo cuando se sumergen en solución de Hank durante 1 día.

□: Los bloques de cemento endurecido se rompen (se fracturan/agrietan pero no se dispersan en forma de polvo) tras sumergirse en solución de Hank durante 1 día.

25 Preparación de polvo de TTCP

El polvo de TTCP se fabricó de manera interna a partir de la reacción de pirofosfato de dicalcio ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$) (Sigma Chem. Co., St. Louis, MO, EE.UU.) y carbonato de calcio (CaCO_3) (Katayama Chem. Co., Tokio, Japón) usando el método sugerido por Brown y Epstein [*Journal of Research of the National Bureau of Standards- A Physics and Chemistry* 6 (1965) 69A 12].

30 El polvo de TTCP se preparó mezclando polvo de $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ con polvo de CaCO_3 uniformemente durante 12 horas. La razón de mezclado de polvo de $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ con respecto a polvo de CaCO_3 fue de 1:1,27 (razón en peso) y se calentó la mezcla de polvo hasta 1400°C para permitir que los dos polvos reaccionaran para formar TTCP.

Preparación de una pasta de material compuesto de TTCP/DCPA/CSH

35 Se mezclaron uniformemente cantidades apropiadas de polvos de TTCP y DCPA en un molino de bolas, seguido por un mezclado uniforme con una cantidad apropiada de polvo de CSH. Se mezclaron uniformemente los polvos mezclados de TTCP/DCPA/CSH resultantes con una disolución de fraguado deseable (por ejemplo, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,6 M) a una razón L/P deseable (por ejemplo, 0,28 ml/g (cc/g)) para formar una pasta de TTCP/DCPA/CSH.

Productos químicos usados para el estudio

Producto químico	Fórmula	Fabricante	Ubicación
Fosfato de tetracalcio (TTCP)	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	Fabricación interna	Taiwán
Fosfato de dicalcio anhidro (DCPA)	CaHPO_4	ACROS	Nueva Jersey, EE.UU.
Sulfato de calcio semihidratado (CSH)	$\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$	Showa	Tokio, Japón
Hidrogenofosfato de diamonio	$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$	Showa	Tokio, Japón
Dihidrogenofosfato de diamonio	$\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$	Showa	Tokio, Japón
Hidrogenofosfato de dipotasio	K_2HPO_4	Showa	Tokio, Japón
Ácido tartárico	$\text{C}_2\text{H}_2(\text{OH})_2(\text{COOH})_2$	Katayama	Osaka, Japón
Ácido cítrico	$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$	Pantreac	Barcelona, España
Ácido málico	$\text{C}_2\text{H}_3(\text{OH})(\text{COOH})_2$	Pantreac	

Ensayo de resistencia a la compresión del cemento de material compuesto

5 Para medir la CS de un cemento endurecido, tras mezclarse durante 1 min., se empaquetó la pasta de cemento en un molde de acero inoxidable cilíndrico de 6 mm de diámetro y 12 mm de profundidad a una presión de 1,4 MPa durante 30 min. Tras extraerse del molde, se sumergieron las muestras de cemento endurecido en solución fisiológica de Hank que se mantuvo a 37°C y agitó diariamente para ayudar a mantener concentraciones de iones uniformes. Tras la inmersión, se extrajeron las muestras de la disolución para realizar un ensayo de la CS mientras las muestras estaban aún húmedas (“ensayo en condiciones húmedas”). El ensayo de la CS se llevó a cabo usando una máquina de ensayo mecánico de sobremesa (Shimadzu AG-10kNX, Tokio, Japón) a una velocidad de cruceta de 1,0 mm/min. El método de ensayo es según el método ASTM 451-99a.

10 Medición del tiempo de trabajo/tiempo de fraguado

Se determinó el tiempo de trabajo de la pasta de cemento mediante el tiempo tras el cual ya no se podía trabajar con la pasta de cemento. Se midió el tiempo de fraguado de la pasta de cemento según el método normalizado expuesto en la norma ISO 1566 para cementos dentales de fosfato zinc. El cemento se considera fraguado cuando un peso de 400 g cargado sobre una aguja de Vicat con una punta de 1 mm de diámetro no logra hacer una hendidura circular perceptible en la superficie del cemento.

Medición del pH

20 Se determinó la variación del pH en la fase inicial (durante el proceso de fraguado) usando un pH-metro (Suntex Instruments SP2000, Taipéi, Taiwán) que se introdujo en la pasta de cemento inmediatamente después de mezclar el polvo y el líquido de fraguado. Se tomó la primera lectura 1 minuto tras el mezclado. Se continuó la medición hasta que la pasta casi fraguó. Se tomaron lecturas cada 30 segundos hasta 30 minutos después del mezclado. Tras esto, se tomaron cada 60 segundos.

25 Se monitorizó la variación del valor de pH de la solución de Hank en la que se sumergió la muestra de pasta de cemento usando el mismo pH-metro. Tras mezclar el polvo y la disolución de fraguado durante 5 minutos se tomaron 2 g de pasta de cemento y se sumergieron en 20 ml de solución de Hank con un valor de pH de 7,05 para el ensayo. Se mantuvo la disolución a 37°C a lo largo del ensayo y se agitó continuamente para ayudar a mantener concentraciones de iones uniformes de la disolución.

Ensayo de citotoxicidad

30 Se llevó a cabo el ensayo de citotoxicidad según la norma ISO 10993-5. Se usó el método de extracción. Se precultivaron fibroblastos NIH/3T3 (densidad de sembrado de 5000 por pocillo) durante 24 h en medio esencial modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado con suero bovino (10%) y PSF (1%). Se preparó un extracto sumergiendo una pasta de cemento endurecida en el medio de cultivo a una razón de 0,1 (g/ml) a 37°C durante 24 h y recogiendo entonces el líquido mediante centrifugación. Se añadió el extracto a la microplaca de 96 pocillos (100 µl por pocillo) incubada en una atmósfera humidificada al 5% de CO₂ a 37°C. Tras 24 h, se extrajo el extracto por aspiración y entonces se añadió a los pocillos una mezcla del medio de cultivo (100 µl) y WST-1 (10 µl) y se incubaron durante 1 h a 37°C. Se midió la viabilidad celular usando el ensayo WST-1. Esto es un ensayo colorimétrico de la actividad deshidrogenasa mitocondrial en el que la absorbancia a 450 nm es proporcional a la cantidad de actividad deshidrogenasa en la célula. Tras 1 h de incubación, se transfirió la mezcla de medio y WST-1 a una microplaca de 96 pocillos y se midió la absorbancia a 450 nm con un lector ELISA. También se sometió a ensayo polvo de Al₂O₃ como control. Se sometieron a ensayo cuatro barras para cada muestra (n=4).

40 Información de línea celular

Nombre de célula	NIH/3T3
Número de célula	BCRC 60008
Tipo	Ratón NIH/Embrión suizo
Propiedad de crecimiento	Adherente, el 5% de CO ₂ , 37°C
Morfología	Fibroblasto
Medio de cultivo celular	el 90% de medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) + el 10% de suero de ternera (CS)
Medio de congelación	el 93% de medio de cultivo + el 7% de DMSO

Control 1: Cemento de TTCP/CSH y disolución de fraguado de (NH₄)₂HPO₄

Tabla 1. TTCP/CSH mezclado con (NH₄)₂HPO₄ 0,25-0,75 M

TTCP/CSH (razón en peso)	Concentración de (NH ₄) ₂ HPO ₄ (M)	Razón L/P (cc/g) ml/g	WT (min.)	ST (min.)	1d-CS (MPa)
90/10	0,25	0,28	-	-	*
		0,33	-	-	□
		0,35	-	-	□
	0,50	0,28	7,4±0,6	9,0±0,7	3,23±0,53
		0,33	10,3±0,6	11,6±0,5	2,33±0,56
		0,35	11,0±0,3	12,9±0,2	2,40±0,71
	0,60	0,28	7,0±0,3	8,5±0,5	3,67±0,49
		0,33	10,1±0,5	11,5±0,6	3,06±0,44
		0,35	11,9±0,6	13,0±0,7	3,56±0,74
	0,75	0,28	5,8±0,2	7,1±0,5	4,07±1,02
		0,33	8,9±0,1	11,0±0,2	4,84 ±0,59
		0,35	10,4±0,5	12,2±0,2	3,74±0,19
75/25	0,25	0,28	-	-	*
		0,33	-	-	*
		0,35	-	-	*
	0,50	0,28	7,5±0,3	10,1±0,2	4,32±0,11
		0,33	9,7±0,3	11,7±0,3	7,01±0,42
		0,35	10,7±0,3	12,5±0,4	7,32±0,38
	0,60	0,28	6,5±0,3	8,2±0,2	5,92±0,42
		0,33	7,1±0,3	9,1±0,3	7,63±0,28
		0,35	9,0±0,2	10,4±0,1	8,32±0,31
	0,75	0,28	6,4±0,2	8,0±0,1	6,64±0,52
		0,33	7,5±0,3	9,0±0,4	9,55±0,25
		0,35	8,3±0,3	9,9±0,3	10,36±0,27
65/35	0,25	0,28	-	-	*
		0,33	-	-	*
		0,35	-	-	*
	0,50	0,28	7,1±0,3	9,8±0,3	3,37±0,27
		0,33	9,2±0,2	11,1±0,3	5,84±0,37
		0,35	10,5±0,3	12,2±0,4	6,10±0,26
	0,60	0,28	4,5±0,4	5,3±0,2	3,96±0,12
		0,33	7,0±0,3	9,0±0,4	5,44±0,14
		0,35	8,9±0,4	9,8±0,3	6,56±0,12
	0,75	0,28	6,3±0,2	7,8±0,2	4,41±0,24
		0,33	7,1±0,2	8,4±0,3	6,43±0,27
		0,35	8,2±0,3	9,3±0,2	7,55±0,34

En los casos en los que las pastas se prepararon con (NH₄)₂HPO₄ 0,25 M los trozos moldeados se colapsan y se disgregan cuando se sumergen en solución de Hank (*), o su resistencia a la compresión no puede medirse tras sumergirse en solución de Hank durante 1 día (□) tal como se muestra en la tabla 1. En cuanto a las pastas preparadas con disoluciones de fraguado de (NH₄)₂HPO₄ a concentración superior, los bloques de cemento endurecido dan una resistencia a la compresión muy baja tras sumergirse en solución de Hank durante 1 día (1d-CS) tal como se muestra en la tabla 1. Aparentemente el componente en polvo que sólo tiene fases de TTCP y CSH no da un resultado satisfactorio.

Control 2: Cemento de TTCP/CSH y disolución de fraguado de NH₄H₂PO₄

Tabla 2. TTCP/CSH mezclado con $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 0,25-0,75 M

TTCP/CSH (razón en peso)	Concentración de $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (M)	Razón L/P (cc/g) ml/g	WT (min.)	ST (min.)	1d-CS (MPa)
90/10	0,25	0,28	-	-	*
		0,33	-	-	*
		0,35	-	-	*
	0,50	0,28	7,4±0,6	9,0±0,7	3,23±0,53
		0,33	10,3±0,6	11,6±0,5	2,33±0,56
		0,35	11,0±0,3	12,9±0,2	2,40±0,71
	0,60	0,28	7,0±0,3	8,5±0,5	3,67±0,49
		0,33	10,1±0,5	11,5±0,6	3,06±0,44
		0,35	11,9±0,4	13,0±0,7	3,56±0,74
	0,75	0,28	5,8±0,2	7,1±0,5	4,07±1,02
		0,33	8,9±0,1	11±0,2	4,91±0,66
		0,35	10,4±0,5	12,12±0,2	3,74±0,19
75/25	0,25	0,28	-	-	*
		0,33	-	-	*
		0,35	-	-	*
	0,50	0,28	-	-	*
		0,33	-	-	*
		0,35	-	-	*
	0,60	0,28	-	-	*
		0,33	-	-	*
		0,35	-	-	*
	0,75	0,28	-	-	*
		0,33	-	-	*
		0,35	-	-	*
65/35	0,25	0,28	-	-	*
		0,33	-	-	*
		0,35	-	-	*
	0,50	0,28	-	-	*
		0,33	-	-	*
		0,35	-	-	*
	0,60	0,28	-	-	*
		0,33	-	-	*
		0,35	-	-	*
	0,75	0,28	-	-	*
		0,33	-	-	*
		0,35	-	-	*

La tabla 2 muestra que la disolución de fraguado de $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ usada en el control 2 no puede mejorar la disolución de fraguado de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ usada en el control 1 en cuanto a tiempos de trabajo/fraguado y a 1d-CS. Aparentemente el componente en polvo que sólo tiene fases de TTCP y CSH no da un resultado satisfactorio.

- 5 Control 3: Cemento de DCPA/CSH y disolución de fraguado de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$

Tabla 3. DCPA/CSH mezclado con $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,25-0,75 M

DCPA/CSH (razón en peso)	Concentración de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (M)	Razón L/P (cc/g) ml/g	WT (min.)	ST (min.)	1d-CS (MPa)
90/10	0,25	0,28	-	-	*
		0,33	-	-	*
		0,35	-	-	*
	0,50	0,28	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,33	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,35	-	-	<input type="checkbox"/>
	0,60	0,28	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,33	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,35	-	-	<input type="checkbox"/>
	0,75	0,28	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,33	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,35	-	-	<input type="checkbox"/>
75/25	0,25	0,28	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,33	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,35	-	-	<input type="checkbox"/>
	0,50	0,28	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,33	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,35	-	-	<input type="checkbox"/>
	0,60	0,28	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,33	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,35	-	-	<input type="checkbox"/>
	0,75	0,28	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,33	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,35	-	-	<input type="checkbox"/>
65/35	0,25	0,28	-	-	*
		0,33	-	-	*
		0,35	-	-	*
	0,50	0,28	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,33	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,35	-	-	<input type="checkbox"/>
	0,60	0,28	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,33	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,35	-	-	<input type="checkbox"/>
	0,75	0,28	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,33	-	-	<input type="checkbox"/>
		0,35	-	-	<input type="checkbox"/>

Los trozos moldeados preparados a partir de cemento de DCPA/CSH se colapsan y se disgregan cuando se sumergen en solución de Hank (*), o su resistencia a la compresión no puede medirse tras sumergirse en solución de Hank durante 1 día () tal como se muestra en la tabla 3. Aparentemente el componente en polvo que sólo tiene fases de DCPA y CSH no da un resultado satisfactorio.

5

Control 4: Cemento de DCPA/CSH y disolución de fraguado de $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$

Tabla 4. DCPA/CSH mezclado con $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 0,25-0,75 M

DCPA/CSH (razón en peso)	Concentración de $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (M)	Razón L/P (cc/g) ml/g	WT (min.)	ST (min.)	1d-CS (MPa)
90/10	0,25	0,28	-	-	□
		0,33	-	-	□
		0,35	-	-	□
	0,50	0,28	-	-	□
		0,33	-	-	□
		0,35	-	-	□
	0,60	0,28	-	-	□
		0,33	-	-	□
		0,35	-	-	□
	0,75	0,28	-	-	□
		0,33	-	-	□
		0,35	-	-	□
75/25	0,25	0,28	-	-	□
		0,33	-	-	□
		0,35	-	-	□
	0,50	0,28	-	-	□
		0,33	-	-	□
		0,35	-	-	□
	0,60	0,28	-	-	□
		0,33	-	-	□
		0,35	-	-	□
	0,75	0,28	-	-	□
		0,33	-	-	□
		0,35	-	-	□
65/35	0,25	0,28	-	-	□
		0,33	-	-	□
		0,35	-	-	□
	0,50	0,28	-	-	□
		0,33	-	-	□
		0,35	-	-	□
	0,60	0,28	-	-	□
		0,33	-	-	□
		0,35	-	-	□
	0,75	0,28	-	-	□
		0,33	-	-	□
		0,35	-	-	□

La resistencia a la compresión de los trozos moldeados preparados a partir de cemento de DCPA/CSH no puede medirse tras sumergirse en solución de Hank durante 1 día (□) tal como se muestra en la tabla 4. Aparentemente el componente en polvo que sólo tiene fases de DCPA y CSH no da un resultado satisfactorio.

5 Para las tablas 5-14

TTCP/DCPA : CSH (razón en peso)	TTCP : DCPA : CSH (razón en peso)
90 : 10	2,69 : 1 : 0,41
85 : 15	2,69 : 1 : 0,65
80 : 20	2,69 : 1 : 0,92
75 : 25	2,69 : 1 : 1,23
65 : 35	2,69 : 1 : 1,99
55 : 45	2,69 : 1 : 3,02
45 : 55	2,69 : 1 : 4,51
35 : 65	2,69 : 1 : 6,85
25 : 75	2,69 : 1 : 11,07
10 : 90	2,69 : 1 : 33,21

Nota: TTCP y DCPA tienen una razón molar de 1:1 en todas las condiciones

Ejemplo 1: Cemento de (TTCP/DCPA)/CSH y diversas disoluciones de fraguado

Tabla 5. Cemento de material compuesto del 75% en peso de fosfato (TTCP/DCPA)/el 25% en peso de CSH

Disolución de fraguado	Conc. (M)	Valor de pH de la disolución	WT (min.)	ST (min.)	1d-CS (MPa)
K ₂ HPO ₄ (L/P=0,33)	1	9,27	1,53±0,21	2,72±0,26	15,35±0,85
	0,75	9,20	1,88±0,13	3,08±0,15	15,46±3,51
	0,5	9,17	2,85±0,13	3,93±0,16	18,39±1,53
	0,25	9,15	--	--	24,12±6,30
(NH ₄) ₂ HPO ₄ (L/P=0,33)	1	8,17	4,88±0,13	6,93±0,25	27,77±1,6
	0,75	8,09	5,47±0,13	7,45±0,16	25,37±0,69
	0,6	7,97	5,77±0,13	7,53±0,27	41,02±3,77
	0,5	7,95	7,85±0,32	10,05±0,33	21,58±1,82
	0,25	7,92	13,5±0,5	16,28±1,1	*
(NH ₄)H ₂ PO ₄ (L/P=0,33)	1	3,96	4,95±0,5	7,5±0,5	*
	0,75	3,99	6,63±0,38	8,93±0,33	*
	0,5	4,28	9,43±0,416	12,6±0,53	*
	0,25	4,30	11,42±0,5	15,18±0,27	*
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O (L/P=0,33)	1	3,89	6,5±0,43	9±0,33	23,82±3,23
	0,75	3,97	8,05±0,25	11,05±0,75	18,96±1,79
	0,5	4,13	10,72±0,25	14,68±0,28	*
	0,25	4,22	12,92±0,67	16,16±1,03	*

Puede resumirse a partir de los datos mostrados en la tabla 5 lo siguiente:

1. Los materiales compuestos de cemento endurecido derivados de K₂HPO₄ tienen WT/ST demasiado cortos y baja CS.
2. Los materiales compuestos de cemento endurecido derivados de (NH₄)₂HPO₄ tienen WT/ST razonables, pero se dispersan tras la inmersión en solución de Hank.
3. Los materiales compuestos de cemento endurecido derivados de NaH₂PO₄·2H₂O tienen WT/ST razonables, pero demasiada acidez y baja resistencia.
4. Entre todas las disoluciones de fraguado sometidas a ensayo, (NH₄)₂HPO₄ da como resultado la CS mayor.
5. Entre todas las concentraciones de (NH₄)₂HPO₄, 0,6 M da la CS mayor (41 MPa).

Ejemplo 2: TTCP/DCPA/CSH mezclado con (NH₄)₂HPO₄ 0,60 M

Tabla 6. TTCP/DCPA/CSH mezclado con (NH₄)₂HPO₄ 0,60 M.

TTCP/DCPA : CSH (razón en peso)	Disolución de fraguado	Razón L/P (cc/g) ml/g	1d-CS (MPa)	WT/ST (min.)	D.O. de citotoxicidad (%) (Al ₂ O ₃ como control-100%)
90 : 10	(NH ₄) ₂ HPO ₄	0,28	45,10±3,50	6,1±0,1 / 7,1±0,1	86,40±2,20
85 : 15	(NH ₄) ₂ HPO ₄ 0,60 M	0,28	44,50±5,50	5,8±0,1 / 6,9±0,2	91,76±4,90
80 : 20	(NH ₄) ₂ HPO ₄ 0,60 M	0,28	40,93±3,98	6,6±0,3 / 7,7±0,3	89,32±0,28
75 : 25	(NH ₄) ₂ HPO ₄ 0,60 M	0,28	40,45±2,39	5,8±0,1 / 7,5±0,3	95,49±3,04
65 : 35	(NH ₄) ₂ HPO ₄ 0,60 M	0,28	26,53±1,57	5,5±0,3 / 7,5±0,4	84,94±2,98
55 : 45	(NH ₄) ₂ HPO ₄ 0,60 M	0,28	28,07±1,54	5,2±0,2 / 6,8±0,3	101,99±0,74
45 : 55	(NH ₄) ₂ HPO ₄ 0,60 M	0,28	27,02±1,29	5,5±0,2 / 6,9±0,1	89,29±10,44
35 : 65	(NH ₄) ₂ HPO ₄ 0,60 M	0,28	14,10±3,10	4,4±0,3 / 6,4±0,4	97,31±1,91
25 : 75	(NH ₄) ₂ HPO ₄ 0,60 M	0,28	13,80±1,61	5,1±0,1 / 6,1±0,4	85,97±3,94
10 : 90	(NH ₄) ₂ HPO ₄ 0,60 M	0,28	9,77±1,15	5,0±0,2 / 7,9±0,2	93,17±8,63

Resumen de los resultados mostrados en la tabla 6 (TTCP/DCPA/CSH mezclado con $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,60 M):

(1) Cuando los contenidos de CSH son mayores que aproximadamente el 65% en peso en el polvo de cemento de TTCP/DCPA/CSH, sus valores de CS pasan a ser demasiado bajos (< 15 MPa). El contenido de CSH apropiado en las condiciones de ensayo debe ser menor que aproximadamente el 65% en peso. Para obtener una resistencia mayor (CS > 30 MPa), el contenido de CSH debe ser menor que aproximadamente el 35% en peso.

(2) Todos los valores de citotoxicidad son aceptablemente mayores que el 80% para todos los contenidos de CSH (desde aproximadamente el 10% en peso hasta aproximadamente el 90% en peso) cuando se usa $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,60 M como disolución de endurecimiento.

Ejemplo 3: TTCP/DCPA/CSH mezclado con $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,20-3,0 M

10 Tabla 7. TTCP/DCPA/CSH (TTCP/DCPA : CSH = 90:10) mezclado con $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,20-3,00 M

Polvo	Concentración de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (M)	Razón L/P (cc/g) ml/g	1d-CS (MPa)	WT/ST (min.)	D.O. de citotoxicidad (%) (Al_2O_3 como control-100%)
TTCP/DCPA : CSH (90:10)	0,20	0,28	*	-	-
	0,25	0,28	*	8,1±0,2 / 9,9±0,2	104,95±6,46
	0,50	0,28	32,37±3,10	5,9±0,3 / 7,2±0,7	91,31±5,77
	0,60	0,28	45,11±3,50	6,1±0,2 / 7,1±0,1	91,61±6,06
	0,75	0,28	35,48±1,8	5,9±0,3 / 6,9±0,2	86,99±5,13
	1,00	0,28	35,79±2,60	5,7±0,1 / 6,3±0,1	74,09±3,44
	2,00	0,28	41,75±2,60	4,5±0,5 / 5,9±0,3	57,85±4,22
	3,00	0,28	42,68±2,60	4,7±0,2 / 6,0±0,1	46,80±5,04

Resumen de los resultados mostrados en la tabla 7 (TTCP/DCPA/CSH (TTCP/DCPA : CSH = 90:10) mezclado con $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,20-3,00 M):

(1) Cuando la concentración de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ es demasiado baja (0,25 M o menor en las presentes condiciones de ensayo), la pasta endurecida se dispersa tras la inmersión en solución de Hank y su resistencia no puede medirse.

15 (2) Aunque el amonio es un elemento crítico para la preservación de vida, la concentración de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ no puede ser demasiado alta (2 M o mayor en las presentes condiciones de ensayo) para reducir el nivel de citotoxicidad.

(3) La concentración de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ apropiada debe estar en el intervalo de 0,25 M-2,0 M, preferiblemente de 0,5 M-1,0 M (o la concentración de iones NH_4^+ en el intervalo de 0,50 M-4,0 M, preferiblemente de 1,0 M-2,0 M).

Ejemplo 4: TTCP/DCPA/CSH mezclado con $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,20-3,0 M

20

Tabla 8. TTCP/DCPA/CSH (TTCP/DCPA : CSH = 75:25) mezclado con $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,20-3,00 M

Polvo	Concentración de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (M)	Razón L/P (cc/g) ml/g	1d-CS (MPa)	WT/ST (min.)	D.O. de citotoxicidad (%) (Al_2O_3 como control-100%)
TTCP/DCPA : CSH (75:25)	0,20	0,28	*	-	-
	0,25	0,28	*	13,5±0,5 / 16,3±1,1	98,94±3,41
	0,50	0,28	21,58±1,82	7,9±0,3 / 10,1±0,3	90,83±6,02
	0,60	0,28	40,45±2,39	5,8±0,1 / 7,5±0,3	88,17±1,39
	0,75	0,28	25,37±0,69	5,5±0,1 / 7,5±0,2	93,32±5,01
	1,00	0,28	27,77±1,60	4,9±0,1 / 6,9±0,3	91,21±1,99
	2,00	0,28	24,53±1,80	3,6±0,5 / 4,8±0,3	74,42±3,25
	3,00	0,28	32,86±2,10	2,9±0,1 / 4,2±0,3	59,79±3,23

Resumen de los resultados mostrados en la tabla 8 (TTCP/DCPA/CSH (TTCP/DCPA : CSH = 75:25) mezclado con $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,20-3,00 M):

- 5 (1) Cuando la concentración de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ es demasiado baja (0,25 M o menor en las presentes condiciones de ensayo), la pasta endurecida se dispersa tras la inmersión en solución de Hank y su resistencia no puede medirse.
- (2) Aunque el amonio es un elemento crítico para la preservación de vida, la concentración de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ no puede ser demasiado alta (> 2 M en las presentes condiciones de ensayo) para reducir el nivel de citotoxicidad.
- (3) La concentración de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ apropiada debe estar en el intervalo de 0,25 M-2,0 M, preferiblemente de 0,5 M-1,0 M (o la concentración de iones NH_4^+ en el intervalo de 0,50 M-4,0 M, preferiblemente de 1,0 M-2,0 M).

10 Ejemplo 5: TTCP/DCPA/CSH mezclado con $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,25-1,0 M

Tabla 9. TTCP/DCPA/CSH (TTCP/DCPA : CSH = 65:35) mezclado con $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,25-1,0 M

Polvo	Concentración de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (M)	L/P (cc/g) ml/g	1-d-CS (MPa)
TTCP/DCPA : CSH (65:35)	1,00	0,35	21,24±1,82
		0,33	23,12±1,21
		0,30	23,33±1,38
		0,28	23,52±1,67
	0,75	0,35	24,32±1,56
		0,33	25,62±0,93
		0,30	24,36±1,62
		0,28	29,54±1,13
	0,50	0,35	18,36±1,45
		0,33	22,59±1,61
		0,30	26,75±1,51
		0,28	31,37±0,81
	0,45	0,35	34,23±0,61
		0,33	30,77±1,57
		0,30	25,01±0,56
		0,28	22,65±1,23
	0,40	0,35	27,32±1,45
		0,33	32,51±0,72
		0,30	28,77±1,22
		0,28	14,16±1,15
	0,25	0,35	*
		0,33	*
		0,30	*
		0,28	*

Resumen de los resultados mostrados en la tabla 9 (TTCP/DCPA/CSH (TTCP/DCPA : CSH = 65:35) mezclado con $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,25-1,0 M)

(NH₄)₂HPO₄ 0,25-1,0 M):

(1) Cuando la concentración de (NH₄)₂HPO₄ es demasiado baja (0,25 M o menor en las presentes condiciones de ensayo), la pasta endurecida se dispersa tras la inmersión en solución de Hank y su resistencia no puede medirse.

5 (2) Excepto en algunos casos, todos los valores de 1-d CS son mayores que 20 MPa y, en determinadas condiciones, mayores que 30 MPa.

Ejemplo 6: TTCP/DCPA/CSH mezclado con (NH₄)₂HPO₄ 0,40-1,0 M

Tabla 10. TTCP/DCPA/CSH (TTCP/DCPA : CSH = 55:45) mezclado con (NH₄)₂HPO₄ 0,40-1,00 M

Polvo	Concentración de (NH ₄) ₂ HPO ₄ (M)	Razón L/P (cc/g) ml/g	WT (min.)	ST (min.)	1-d-CS (MPa)
TTCP/DCPA : CSH (55:45)	0,40	0,35	10,3±0,3	11,9±0,1	28,87±2,52
		0,33	9,3±0,3	10,9±0,2	30,46±1,89
		0,30	7,9±0,5	9,4±0,3	26,62±2,23
		0,28	6,9±0,4	8,6±0,2	24,96±3,79
	0,45	0,35	8,9±0,1	10,8±0,2	27,93±2,69
		0,33	7,7±0,3	9,6±0,2	26,22±2,51
		0,30	6,6±0,2	8,5±0,3	26,71±1,41
		0,28	5,4±0,4	7,4±0,4	27,82±2,59
	0,50	0,35	9,2±0,1	11,2±0,2	24,67±2,23
		0,33	8,4±0,3	10,3±0,2	27,86±2,26
		0,30	7,2±0,2	9,2±0,3	32,05±3,02
		0,28	6,0±0,3	7,5±0,3	34,70±1,52
	0,60	0,26	5,4±0,2	7,4±0,1	30,50±3,77
		0,35	8,5±0,3	10,3±0,3	28,60±1,99
		0,33	7,3±0,3	9,2±0,2	27,10±1,28
		0,30	6,3±0,1	8,4±0,1	25,74±2,20
	0,75	0,28	5,2±0,2	6,8±0,3	28,07±1,54
		0,35	6,4±0,4	8,5±0,2	23,40±3,55
		0,33	5,3±0,3	7,5±0,4	29,25±1,45
		0,30	5,2±0,3	7,1±0,2	29,59±2,65
	1,00	0,28	4,7±0,3	6,5±0,3	30,00±2,83
		0,35	5,3±0,1	7,0±0,2	28,46±3,38
		0,33	4,5±0,2	6,2±0,2	30,71±2,76
		0,30	3,7±0,3	5,3±0,1	25,71±3,86
		0,28	2,9±0,3	4,2±0,3	29,58±1,24

Resumen de los resultados mostrados en la tabla 10 (TTCP/DCPA/CSH (TTCP/DCPA : CSH = 55:45) mezclado con (NH₄)₂HPO₄ 0,40-1,00 M):

10 (1) Todos los valores de 1-d CS son mayores que 20 MPa y, en determinadas condiciones, mayores que 30 MPa.

(2) Para una concentración mayor (1,0 M) y valores menores de L/P (menor que 0,33 cc/g), los WT/ST son un poco demasiado cortos.

Ejemplo 7: TTCP/DCPA/CSH mezclado con (NH₄)₂HPO₄ 0,40-0,60 M

Tabla 11. TTCP/DCPA/CSH (TTCP/DCPA : CSH = 45:55) mezclado con (NH₄)₂HPO₄ 0,40-0,60 M

Polvo	Concentración de (NH ₄) ₂ HPO ₄ (M)	Razón L/P (cc/g) ml/g	WT (min.)	ST (min.)	1-d-CS (MPa)
TTCP/DCPA : CSH (45:55)	0,40	0,35	8,2±0,3	10,7±0,2	21,1±1,0
		0,33	7,5±0,2	9,6±0,3	23,3±2,0
		0,30	6,1±0,3	8,3±0,2	27,1±2,2
	0,50	0,35	7,6±0,3	10,2±0,2	22,3±0,5
		0,33	7,0±0,5	9,1±0,2	22,1±2,2
		0,30	5,8±0,2	7,8±0,1	24,1±1,6
	0,60	0,35	7,9±0,3	10,0±0,2	21,4±2,0
		0,33	6,6±0,4	9,0±0,6	23,8±1,7
		0,30	5,5±0,1	7,5±0,2	23,8±1,7

15 Resumen de los resultados mostrados en la tabla 11 (TTCP/DCPA/CSH (TTCP/DCPA : CSH = 45:55) mezclado con

(NH₄)₂HPO₄ 0,40-0,60 M):

(1) Todos los valores de 1-d CS son mayores que 20 MPa

(2) Los tiempos de trabajo son mayores que 5,5 min. y los tiempos de fraguado son más largos de 7,5 min. en todas las condiciones de ensayo.

Tabla 12. CS (MPa) de TTCP/DCPA/CSH tras la inmersión en solución de Hank durante diferentes días

TTCP/DCPA : CSH (razón en peso)	Disolución de fraguado	L/P ratio (cc/g) ml/g	1d-CS	3d-CS	7d-CS	14d-CS	28d-CS	42d-CS
90:10	(NH ₄) ₂ HPO ₄ 0,60 M	0,28	44,60±3,64	40,52±4,68	40,17±3,47	39,86±4,96	39,46±3,17	37,98±3,79
85:15	(NH ₄) ₂ HPO ₄ 0,60 M	0,28	43,70±4,71	41,56±4,23	40,20±3,62	38,47±3,32	37,44±4,68	35,24±5,13
80:20	(NH ₄) ₂ HPO ₄ 0,60 M	0,28	40,17±4,76	37,13±5,14	36,05±3,47	35,76±4,79	35,26±3,46	34,77±3,79
75:25	(NH ₄) ₂ HPO ₄ 0,60 M	0,28	40,45±2,39	39,25±3,25	38,43±1,87	38,34±2,15	36,25±1,51	32,54±2,39
65:35	(NH ₄) ₂ HPO ₄ 0,45 M	0,35	34,23±0,60	33,65±1,75	31,25±1,87	30,82±2,15	29,47±1,66	27,76±2,59
55:45	(NH ₄) ₂ HPO ₄ 0,60 M	0,35	28,60±2,00	19,58±1,40	20,02±1,77	14,59±1,72	11,67±1,22	8,09±1,04

5 Resumen de los resultados mostrados en la tabla 12:

(1) Excepto el material compuesto "55:45", todos los valores para 42d-CS son mayores que 20 MPa, indicando una leve disminución de la resistencia incluso tras la inmersión en solución de Hank durante 42 días. Sin embargo, cuando se aumenta el contenido de CSH hasta el 45% en peso el valor de CS del material compuesto disminuye muy significativamente.

10 Ejemplo 8: Efectos de la adición de ácidos orgánicos sobre TTCP/DCPA/CSH mezclado con (NH₄)₂HPO₄ 1,0 M

Tabla 13. Efectos de la adición de ácidos orgánicos (ácido tartárico, ácido cítrico y ácido málico) sobre las propiedades de TTCP/DCPA/CSH (TTCP/DCPA:CSH = 75:25) mezclado con (NH₄)₂HPO₄ 1 M

Ácido orgánico	Concentración de ácido orgánico (M)	Razón L/P (cc/g) ml/g	pH de disolución	WT (min.)	ST (min.)	1d-CS (MPa)
Ácido málico	0,4	0,40	5,31	7,8±0,2	9,9±0,4	20,17±2,20
	0,3	0,40	5,86	8,4±0,4	10,5±0,5	24,15±2,73
	0,2	0,40	6,39	9,0±0,5	10,50±0,5	23,44±3,79
	0,1	0,40	6,98	9,4±0,4	10,4±0,5	23,90±3,05
Ácido cítrico	0,4	0,33	4,71	2,4±0,3	4,0±0,3	27,65±3,24
	0,3	0,33	5,28	4,7±0,6	7,1±0,1	30,08±1,44
	0,2	0,33	5,94	7,0±0,3	10,0±0,4	29,48±1,46
	0,1	0,33	6,71	9,2±0,4	10,3±0,4	31,66±2,49
Ácido tartárico	0,4	0,33	5,10	3,9±0,3	6,8±0,2	32,38±2,48
	0,35	0,33	5,57	4,2±0,2	7,1±0,1	34,60±3,70
	0,3	0,33	5,62	6,0±0,5	9,8±0,2	30,97±2,86
	0,2	0,33	6,25	7,2±0,4	10,2±0,4	26,04±3,64
	0,1	0,33	6,99	9,4±0,4	11,2±0,2	27,36±5,31

Resumen de los resultados mostrados en la tabla 13:

15 (1) La adición de ácido málico en disolución de fraguado de (NH₄)₂HPO₄ 1 M disminuye el valor de CS del cemento de material compuesto endurecido

(2) La adición de ácido cítrico en disolución de fraguado de (NH₄)₂HPO₄ 1 M aumenta el valor de CS del cemento de material compuesto endurecido (desde aproximadamente 28 MPa hasta aproximadamente 32 MPa)

(3) La adición de ácido tartárico en disolución de fraguado de (NH₄)₂HPO₄ 1 M aumenta el valor de CS del cemento de material compuesto endurecido (desde aproximadamente 28 MPa hasta 35 MPa)

Preparación de un bloque denso de material compuesto de TTCP/DCPA/CSH

Se mezclaron uniformemente cantidades apropiadas de polvos de TTCP y DCPA en un molino de bolas, seguido por el mezclado uniforme con cantidad apropiada de polvo de CSH. Se mezclaron uniformemente los polvos mezclados de TTCP/DCPA/CSH resultantes con una disolución de fraguado deseable (por ejemplo, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,6 M) a una razón L/P deseable (por ejemplo, 0,28 cc/g) para formar una pasta de TTCP/DCPA/CSH.

Antes de endurecerse completamente, se situó la pasta en un molde a una presión deseable (a una presión máxima de 1,47, 2,94 ó 4,41 kN (150, 300 ó 450 Kgf)) para extraer mediante apriete una porción del líquido de la pasta. Tras extraerse del molde, se situó un grupo de las muestras de material compuesto endurecido en un recipiente protegido frente a la humedad durante 1 día. Se impregnó adicionalmente otro grupo de muestras en una disolución de impregnación ($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 1 M o K_2HPO_4 1 M) a una temperatura deseable (37°C) durante 1 día, seguido por el secado en un horno a 50°C durante 1 día.

Preparación de bloques porosos de material compuesto de TTCP/DCPA/CSH

Se mezclaron uniformemente cantidades apropiadas de polvos de TTCP y DCPA en un molino de bolas, seguido por el mezclado uniforme con cantidad apropiada de polvo de CSH. Se mezclaron uniformemente los polvos mezclados de TTCP/DCPA/CSH resultantes con una disolución de fraguado deseable (por ejemplo, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,6 M) a una razón L/P deseable (por ejemplo, 0,28 cc/g) para formar una pasta de TTCP/DCPA/CSH.

Entonces se mezcló uniformemente la pasta de material compuesto con un agente formador de poros (por ejemplo partículas de KCl) con una razón en peso deseable (por ejemplo TTCP/DCPA/CSH:KCl = 1:1 ó 1:2) para formar una pasta de TTCP/DCPA/CSH/KCl.

Antes de endurecerse completamente, se situó la pasta de material compuesto en un molde a una presión deseable (a una presión máxima de 4,41 kN (450 Kgf)) para extraer mediante apriete una porción del líquido de la pasta. Tras extraerse del molde, se sumergió un grupo de los bloques de material compuesto endurecido en agua desionizada a 37°C durante 3 días para permitir que las partículas de KCl se disolvieran, formando un bloque de material compuesto poroso, seguido por el secado en un horno a 50°C durante 1 día. Se impregnó adicionalmente otro grupo de muestras en una disolución de impregnación (por ejemplo $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 1 M o K_2HPO_4 1 M) a una temperatura deseable (37°C) durante 1 día para permitir que aumentara la resistencia del bloque poroso, seguido por el secado en un horno a 50°C durante 1 día. Para extraer la disolución de impregnación residual del interior de los poros, se aclararon adicionalmente las muestras porosas impregnadas en agua desionizada a 37°C durante 3 días.

Medición de la porosidad

Se midió la porosidad de las diversas muestras según el método ASTM C830-00 (2006), "Standard Test Methods for Apparent Porosity, Liquid Absorption, Apparent Specific Gravity, and Bulk Density of Refractory Shapes by Vacuum Pressure".

Ejemplo 9: Bloque denso

Tabla 14. Resistencias a la compresión (MPa) de bloques densos de material compuesto de TTCP/DCPA/CSH preparados a partir de polvos mezclados de TTCP/DCPA/CSH, mezclados con $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,6 M (L/P=0,28 ml/g (cc/g))

TTCP/DCPA : CSH (razón en peso)	Sin tratamiento de impregnación			Impregnado en $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 1 M a 37°C durante 1d			Impregnado en K_2HPO_4 1 M, a 37°C durante 1d		
	Presión de moldeado (kgf)			Presión de moldeado (kgf)			Presión de moldeado (kgf)		
	(150) 1,47 kN	(300) 2,94 kN	(450) 4,41 kN	(150) 1,47 kN	(300) 2,94 kN	(450) 4,41 kN	(150) 1,47 kN	(300) 2,94 kN	(450) 4,41 kN
90:10	42,74 ± 3,20	49,21 ± 3,17	55,86 ± 1,67	101,38 ± 9,23	130,83 ± 6,88	167,02 ± 7,57	111,07 ± 6,93	162,96 ± 8,07	160,07 ± 4,13
85:15	38,11 ± 2,51	49,21 ± 3,69	53,55 ± 1,14	100,26 ± 7,06	127,49 ± 11,21	162,95 ± 6,26	105,78 ± 6,81	142,01 ± 8,92	150,07 ± 3,25
75:25	38,02 ± 3,00	46,34 ± 1,79	54,78 ± 7,45	103,07 ± 6,55	121,68 ± 5,07	137,99 ± 9,58	105,32 ± 7,02	129,10 ± 9,81	144,90 ± 11,33
65:35	36,14 ± 1,64	46,32 ± 8,16	60,64 ± 2,34	101,04 ± 4,77	120,53 ± 7,98	134,78 ± 9,74	98,26 ± 10,71	131,78 ± 6,77	136,85 ± 8,47
55:45	35,59 ± 1,32	48,71 ± 2,80	54,95 ± 4,70	95,14 ± 6,06	121,91 ± 7,68	128,63 ± 6,92	90,18 ± 3,63	132,57 ± 5,28	140,37 ± 3,45

Resumen de los resultados mostrados en la tabla 14 (resistencias a la compresión de bloques densos de material compuesto de TTCP/DCPA/CSH):

(1) Las muestras tratadas por impregnación tienen unos valores de CS significativamente mayores en todas las condiciones

(2) Los valores de CS aumentan significativamente con presiones de moldeado mayores en todas las condiciones

Ejemplo 10: Bloque poroso

Tabla 15. Valores de porosidad (% en volumen) de bloques porosos de material compuesto de TTCP/DCPA/CSH preparados a partir de polvos mezclados de TTCP/DCPA/CSH/KCl (agente formador de poros), mezclados con $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,6 M (L/P = 0,33 ml/g (cc/g))

5

TTCP/DCPA : CSH (razón en peso)	TTCP/DCPA/CSH : KCl = 1:1 (razón en peso)	TTCP/DCPA/CSH : KCl = 1:2 (razón en peso)
90:10	46,02 ± 2,87	81,51 ± 6,57
85:15	57,66 ± 0,98	83,77 ± 5,61
75:25	59,82 ± 1,16	84,32 ± 6,71
65:35	63,02 ± 1,41	87,86 ± 3,74
55:45	59,98 ± 0,87	88,69 ± 5,72

Resumen de los resultados mostrados en la tabla 15 (bloques porosos de material compuesto de TTCP/DCPA/CSH preparados a partir de polvos mezclados de TTCP/DCPA/CSH/KCl (agente formador de poros), mezclados con $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,6 M):

(1) Los valores de porosidad están en el intervalo del 46-63% para TTCP/DCPA/CSH : KCl = 1:1, y del 81-89% para TTCP/DCPA/CSH : KCl = 1:2, que son ideales para su uso como estructura de soporte de ingeniería tisular.

10

(2) El valor de porosidad generalmente aumenta con el aumento del contenido de CSH en el material compuesto.

Tabla 16. Valores de resistencia a la compresión (MPa) de bloques porosos de material compuesto de TTCP/DCPA/CSH preparados a partir de polvos mezclados de TTCP/DCPA/CSH/KCl (agente formador de poros), mezclados con $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,6 M (L/P=0,33 ml/g (cc/g))

TTCP/DCPA : CSH (razón en peso)	Sin impregnación, TTCP/DCPA/CSH : KCl = 1:1 (razón en peso)	Sin impregnación, TTCP/DCPA/CSH : KCl = 1:2 (razón en peso)	Impregnado en $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 1 M, a 37°C durante 1 d, TTCP/DCPA/CSH : KCl = 1:1 (razón en peso)	Impregnado en $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 1 M, a 37°C durante 1 d, TTCP/DCPA/CSH : KCl = 1:2 (razón en peso)	Impregnado en K_2HPO_4 1 M, a 37°C durante 1 d, TTCP/DCPA/CSH : KCl = 1:1 (razón en peso)	Impregnado en K_2HPO_4 1 M, a 37°C durante 1 d, TTCP/DCPA/CSH : KCl = 1:2 (razón en peso)
90:10	4,86 ± 0,43	0,92 ± 0,18	8,43±0,73	1,62±0,28	8,71±0,93	1,50±0,30
85:15	5,00 ± 0,64	0,82 ± 0,23	7,29±0,54	1,22±0,19	7,37±0,98	1,36±0,19
75:25	4,18 ± 0,49	0,74 ± 0,10	7,03±0,49	0,98±0,18	7,40±0,73	0,93±0,23
65:35	3,74 ± 0,42	0,51 ± 0,07	5,19±0,26	0,91±0,05	5,15±0,70	0,87±0,09
55:45	2,36 ± 0,19	0,42 ± 0,06	4,01±0,56	0,71±0,10	4,55±0,33	0,64±0,07

15

Resumen de los resultados mostrados en la tabla 16 (bloques porosos de material compuesto de TTCP/DCPA/CSH preparados a partir de polvos mezclados de TTCP/DCPA/CSH/KCl (agente formador de poros), mezclados con $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,6 M):

(1) La resistencia CS de los bloques porosos disminuye con el aumento de contenido de CSH en el material compuesto en todas las condiciones de ensayo.

20

(2) Los valores de CS de los bloques porosos (sin tratamiento de impregnación) preparados a partir de TTCP/DCPA/CSH/KCl están en el intervalo de aproximadamente 2-5 MPa para TTCP/DCPA/CSH:KCl=1:1, y de aproximadamente 0,4-0,9 MPa para TTCP/DCPA/CSH:KCl=1:2.

(3) El tratamiento de impregnación mejora significativamente la resistencia de los bloques porosos. Los valores de CS de bloques porosos impregnados con $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ aumentan significativamente hasta 4,8-8,9 MPa para TTCP/DCPA/CSH:KCl=1:1, y aproximadamente 0,5-1,2 MPa para TTCP/DCPA/CSH:KCl=1:2. Los valores de CS de bloques porosos impregnados con K_2HPO_4 aumentan significativamente hasta 4,8-8,8 MPa para TTCP/DCPA/CSH:KCl=1:1, y aproximadamente 0,5-1,2 MPa para TTCP/DCPA/CSH:KCl=1:2.

25

Ejemplo 11: Estudio con animales y medición de razones de resorción de implante de material compuesto.

Se llevó a cabo un estudio con animales en el Centro de Animales de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cheng-Kung, Tainan, Taiwán. Se usaron conejos blancos de Nueva Zelanda, machos, sanos y adultos (que pesaban 2,8-3,5 kg) como animales experimentales. Se alojaron los conejos individualmente en jaulas de acero

30

inoxidable que tenían acceso libre a comida y agua. Se permitió un período de aclimatación de un mínimo de 7 días entre la recepción de los animales y el comienzo del estudio. Se afeitaron los sitios de inyección y se limpiaron con etanol al 70% y Betadine™ (povidona yodada al 10%). Se operó a todos los animales con anestesia general. Se usó pentobarbital sódico (0,1 ml/100 g, Tokyo Kasei Kogyo, Tokio, Japón) como anestesia general, mientras que se usó xilocaína (Fujisawa Pharmaceutical CO., Tokio, Japón) como anestesia local. Para implantar pasta de cemento en el cóndilo medial del fémur, se realizó una incisión longitudinal en la superficie anterior del fémur. Se cortó el lado interno de la articulación de la rodilla del conejo para exponer el fémur. Tras la exposición del fémur, se reflejó el periostio y se taladró un orificio guía de 2 mm. Se amplió el orificio gradualmente con brocas de tamaño creciente hasta que se alcanzó un diámetro final de 5 mm. Se usó una fresa especial de 5 mm de diámetro y se insertó un anillo a una profundidad de 10 mm para garantizar la longitud apropiada (10 mm) del orificio perforado.

Se implantaron dos tipos de pasta de cemento de material compuesto de fosfato de calcio/sulfato de calcio (el 90% en peso de TTCP/DCPA:el 10% en peso de CSH y el 55% en peso de TTCP/DCPA:el 45% en peso de CSH) en la cavidad ósea preparada. Tras el llenado de la pasta, se cerraron piel y tejidos subcutáneos capa por capa con hilos de seda. Para reducir el riesgo de infección perioperatoria, se trataron los conejos con inyecciones de antibióticos por vía subcutánea a una dosis de 40 mg/kg. Se sacrificaron los animales después de 12 semanas tras la operación.

Tras sacrificar los animales, se extirparon inmediatamente las porciones de fémur y se retiró el exceso de tejido. Se usaron fotografías de las láminas tomadas con una cámara réflex de un solo objetivo y un sistema de análisis de imágenes para calcular las áreas de implante residual. Se determinaron las razones de resorción de implante mediante la ecuación, razón de resorción de implante = (área transversal de implante original – área transversal de implante residual)/área transversal de implante original.

Sumario:

Las razones de implante residual promedio para las muestras “90/10” y “55/45” son del 81,1% (razón de resorción: 18,9%) y del 67,7% (razón de resorción: 32,3%), respectivamente, tal como se muestra en las fotografías mencionadas anteriormente. Eso significa que la velocidad de consolidación para el implante 55/45 es aproximadamente un 70% más rápida que para el implante 90/10.

REIVINDICACIONES

1. Fórmula de cemento óseo que comprende un componente en polvo y un componente líquido de fraguado con una razón de líquido con respecto a polvo de 0,20 ml/g (cc/g) a 0,50 ml/g (cc/g), preferiblemente de 0,25 ml/g (cc/g) a 0,35 ml/g (cc/g),
 - 5 en la que el componente en polvo comprende una fuente de sulfato de calcio y una fuente de fosfato de calcio con una razón en peso de la fuente de sulfato de calcio mayor del 5% y no mayor del 55%, basándose en el peso total de la fuente de sulfato de calcio y la fuente de fosfato de calcio,
 - 10 en la que la fuente de sulfato de calcio es sulfato de calcio semihidratado (CSH), sulfato de calcio deshidratado (CSD) o sulfato de calcio anhidro, y preferiblemente, CSH, y la fuente de fosfato de calcio comprende fosfato de tetracalcio (TTCP) y fosfato de dicalcio en una razón molar de TTCP con respecto a fosfato de dicalcio de 0,5 a 2,5, preferiblemente de 1,0, y
 - en la que el componente líquido de fraguado comprende ión amonio (NH_4^+) en una concentración de 0,5 M a 4 M.
 2. Fórmula según la reivindicación 1, en la que el fosfato de dicalcio es fosfato de dicalcio anhidro (DCPA).
 - 15 3. Fórmula según la reivindicación 1, en la que el componente líquido de fraguado comprende ión amonio (NH_4^+) en una concentración de 1,0 M a 2,0 M.
 4. Fórmula según la reivindicación 3, en la que el componente líquido de fraguado es una disolución de $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ o una mezcla de los mismos.
 5. Fórmula según la reivindicación 4, en la que el componente líquido de fraguado es una disolución acuosa de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$.
 - 20 6. Fórmula según la reivindicación 2, en la que la fuente de fosfato de calcio está compuesta por TTCP y DCPA.
 7. Fórmula según la reivindicación 1, que comprende además un agente formador de poros que va a disolverse en una disolución cuando se sumerge en la disolución un material compuesto de cemento óseo endurecido preparado a partir del mismo.
 - 25 8. Procedimiento para preparar un material compuesto de cemento óseo endurecido que comprende formar una pasta de cemento óseo mezclando el componente en polvo y el componente líquido de fraguado de la fórmula de cemento óseo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; conformar la pasta en un molde; y retirar el molde para formar un bloque de material compuesto de cemento óseo endurecido.
 9. Procedimiento según la reivindicación 8, que comprende además presurizar dicha pasta en dicho molde antes de que dicha pasta fragüe para extraer una porción de líquido de dicha pasta, de modo que disminuye una razón de líquido con respecto a polvo de dicha pasta, en el que la presión aplicada a la pasta en el molde es de desde 1 MPa hasta 500 MPa, preferiblemente desde 100 MPa hasta 500 MPa.
 - 30 10. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el componente en polvo de la fórmula de cemento óseo contiene un agente formador de poros, o se añade un agente formador de poros durante el mezclado o se mezcla con la pasta antes de conformar la pasta en un molde, y dicho procedimiento comprende además sumergir dicho bloque de material compuesto de cemento óseo endurecido en un líquido de inmersión para disolver dicho agente formador de poros en el líquido de inmersión, creando poros en el mismo, de modo que se forma un bloque poroso, y preferiblemente el bloque poroso tiene una porosidad del 50% al 90% en volumen.
 - 35 11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el agente formador de poros se selecciona del grupo que consiste en LiCl, KCl, NaCl, MgCl_2 , CaCl_2 , NaIO_3 , KI, Na_3PO_4 , K_3PO_4 , Na_2CO_3 , sal de sodio de aminoácido, sal de potasio de aminoácido, glucosa, polisacárido, sal de sodio de ácido graso, sal de potasio de ácido graso, bitartrato de potasio ($\text{KHC}_4\text{H}_4\text{O}_6$), carbonato de potasio, gluconato de potasio ($\text{KC}_6\text{H}_{11}\text{O}_7$), tartrato de sodio y potasio ($\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), sulfato de potasio (K_2SO_4), sulfato de sodio, lactato de sodio y manitol.
 - 40 12. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el líquido de inmersión es una disolución que contiene fosfato que tiene una concentración de fosfato de desde 0,1 M hasta 6 M, preferiblemente desde 1 M hasta 3 M, o agua.
 - 45 13. Procedimiento según las reivindicaciones 8 ó 10, que comprende además impregnar el bloque del bloque poroso con un líquido de impregnación durante un período de tiempo, de modo que aumenta una resistencia a la compresión del bloque impregnado resultante o bloque poroso impregnado extraído del líquido de impregnación, en comparación con la de dicho bloque o dicho bloque poroso sin dicho

tratamiento de impregnación.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el líquido de impregnación es una disolución que contiene fosfato que tiene una concentración de fosfato de desde 0,1 M hasta 6 M, preferiblemente desde 1 M hasta 3 M.
- 5 15. Procedimiento según las reivindicaciones 8 ó 10, que comprende además descomponer el bloque o el bloque poroso en gránulos.