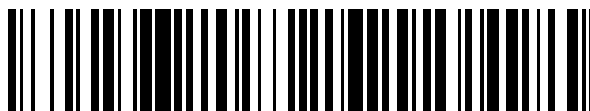


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 006**

51 Int. Cl.:

A61L 24/02 (2006.01)

A61K 6/06 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 27/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2008 E 08748159 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2142225**

54 Título: **Composición de pasta de cemento hidráulico biológico premezclado y uso de la misma**

30 Prioridad:

20.04.2007 US 925183 P

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

04.05.2015

73 Titular/es:

**INNOVATIVE BIOCERAMIX, INC. (100.0%)
1628 West 75th Avenue Vancouver
British Columbia V6P 6G2, CA**

72 Inventor/es:

**YANG, QUANZU y
LU, DONGHUI**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 535 006 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

Composición de pasta de cemento hidráulico biológico premezclado y uso de la misma

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a cementos hidráulicos para aplicaciones biomédicas y, más particularmente, a una composición en pasta premezclada de cemento hidráulico biológico para aplicaciones dentales y ortopédicas.

10 **Antecedentes de la invención**

Se sabe bien que los silicatos de calcio (silicato monocálcico, CS, silicato dicálcico C2S y silicato tricálcico C3S) hidratan y fraguan y endurecen cuando se mezclan con agua, mediante la precipitación de silicato de calcio hidrato tipo gel (gel de Ca-Si-H₂O) (C-S-H), similar al cemento Portland ordinario (CPO).

15 La bibliografía abierta indica que se pueden formar núcleos de hidroxiapatita y crecer sobre partículas de silicato de calcio hidratado, y por tanto los silicatos de calcio hidratados son candidatos potenciales como biomateriales para reparación de tejidos duros (Gou, et al., "Synthesis and in vitro bioactivity of dicalcium silicate powders" *Journal of the European Ceramic Society* 24 (2004) 93-99). Además, Ni et al (J. *Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* 80B: 174-183, 2007) investigaron "Comparison of Ostcoblast-Like Cell Responses to Calcium Silicate and Tricalcium Phosphate Ceramics *In Vitro*". Los resultados indican que los materiales cerámicos de silicato de calcio son biocompatibles y bioactivos y por tanto adecuados como nuevos biomateriales para la reparación de hueso.

25 Recientemente, ciertos materiales basados en cemento Portland (denominados como agregado de trióxido mineral, MTA) también se han usado para aplicaciones dentales, tal como tratamiento dental endodóntico y la retención de un núcleo (Vargas et al., "A Comparison of the In vitro Retentive Strength of Glass-Ionomer Cement, Zinc-Phosphate Cement, and Mineral Trioxide Aggregate for the Retention of Prefabricated Posts in Bovine Incisors" *J. Endodont.* 30(11) 2004, 775-777). MTA es un material similar al cemento Portland, que consiste principalmente en silicato tricálcico, óxido tricálcico y aluminatos tricálcicos [Torabinejad et al. "Physical and chemical properties of a new root-end filling material". *J Endodont* 21 (1995) 349-253]. Se ha usado MTA en muchas aplicaciones quirúrgicas y no quirúrgicas, y posee los requisitos de biocompatibilidad y capacidades de sellado para un material de perforación (Lev, et al, "Sealing ability of a mineral trioxide aggregate for repair of lateral root perforations" *J Endod* 1993:19:541-4). Se puede usar tanto como una barrera no absorbible y como material regenerador para reparar perforaciones de la raíz. Puesto que es hidrofílico y requiere humedad para fraguar, MTA es la barrera de elección cuando hay 35 potencial para contaminación por humedad o cuando hay restricciones en el acceso técnico y visibilidad.

Las propiedades físicas y químicas de MTA se han probado y el pH inicial al mezclar era 10,2 subiendo a 12,5 después de 3 horas; también tiene una buena resistencia a la compresión después de fraguar. Se demostró que el MTA era significativamente menos tóxico que otros materiales de empaste del extremo de la raíz cuando está recién 40 mezclado y la toxicidad era despreciable cuando estaba completamente fraguado a las 24 horas (Mitchell, et al, "Osteoblast biocompatibility of mineral trioxide aggregate" *Biomaterials* 20 (1999) 167-173).

Torabinejad et al (patente en EE UU No. 5.415.547, patente en EE UU No. 5.769.638) divulgaron un método mejorado para empastar y sellar caries dentales, que implica el uso de una composición de cemento MTA, que incluye la capacidad de fraguar en un medio acuoso. La composición de cemento comprende cemento Portland, o 45 variaciones en la composición de tal cemento, que muestra atributos físicos favorables suficientes para formar un sello eficaz contra la reentrada de organismos infecciosos. Sin embargo, el cemento es de color gris, lo que es inadecuado para muchas aplicaciones dentales.

50 Primus (Solicitud de patente en EE UU No. 2003/0159618) divulgó un proceso para hacer un material dental blanco que sustancialmente no contiene hierro basado en una composición de cemento Portland. El material se puede usar como un cemento dental, un reconstituyente dental o similar. Sin embargo, este proceso solo disminuyó el contenido de hierro pero no mejoró las propiedades biológicas de estos materiales.

55 LU et al (documento PCT/CA2006/001761) divulgaron una composición de cemento hidráulico para aplicaciones médicas que comprende silicatos y fosfatos de calcio, denominado Cemento de silicato y fosfato de calcio (CPSC), que emplea fraguado y endurecimiento in situ. Se reivindica que la composición es adecuada para aplicaciones dentales, implantes, fijación de huesos y reparación de huesos. El CPSC tiene alta resistencia mecánica, tiempo de fraguado ajustable, bajo calor de hidratación, resistencia a biodegradación, alta bioactividad y biocompatibilidad, y 60 estabilidad contra medios corrosivos. El cemento emplea un proceso químico novedoso de formación in situ de material compuesto de hidroxiapatita/gel de silicato de calcio hidrato a temperatura y presión ambiente o casi ambiente, acompañado de la eliminación de hidróxido de calcio Ca(OH)₂, denominado CH, durante la hidratación del cemento. Esto se logra haciendo reaccionar in situ el CH con iones fosfato para precipitar el mucho más fuerte y químicamente resistente fosfato de calcio, en particular hidroxiapatita (HAP), mezclada a fondo con el gel C-S-H resultante de la hidratación de los silicatos de calcio. Como resultado de este proceso de precipitación química in situ el cemento compuesto tiene alta resistencia mecánica, pero también biocompatibilidad, bioactividad, y tiempo de 65

fraguado ajustable. Estas propiedades no requieren la aplicación de tratamiento hidrotérmico o formación asistida por presión de los componentes. Sin embargo, como el MTA y el cemento de fosfato de calcio (CPC) descrito anteriormente, el polvo de CPSC se debe mezclar con agua para iniciar el proceso de hidratación y fraguado.

5 El mezclado y manejo de cementos es un aspecto clave de cualquier aplicación particular. Para usos clínicos, es muy importante mezclar apropiadamente el cemento con líquido, tal como agua, y después colocar la pasta de cemento en el defecto en el tiempo prescrito, que es un factor crucial en alcanzar resultados óptimos. Uno de los problemas principales relacionados con el proceso de mezcla es la mezcla insuficiente y no homogénea de sólidos con líquidos, o la proporción incorrecta de sólidos de cemento respecto a agua, comprometiendo de esta manera la colocación del implante, el proceso de fraguado, las propiedades de fraguado y por tanto el rendimiento. Por tanto es deseable que los cementos se premezclen en condiciones bien controladas; la premezcla se practica ampliamente en la construcción, por ejemplo, hormigón premezclado repartido en camiones, sin embargo, los cementos hidráulicos premezclados con agua tienen un tiempo de trabajo bastante corto y se deben administrar al sitio de aplicación inmediatamente. Otro problema, específico a los cementos médicos, es que todos los componentes individuales del material del cemento y el equipo necesitan esterilizarse, y se necesita realizar la mezcla en un medio estéril. Además, el tiempo de mezclado puede aumentar naturalmente el tiempo de colocación quirúrgica total. Por tanto, sería deseable tener una pasta de cemento premezclada que sea estable en el embalaje estéril durante periodos de tiempo prolongados, que sea fácil de implantar después de que en embalaje se abre, y que endurezca solo después de ser colocado en el defecto.

20 Takagi, et al (*J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* 67B: 689-696, 2003) describieron los resultados de la investigación que implicaba pastas de cemento de fosfato de calcio premezclado (CPC). Las pastas premezcladas se prepararon mezclando glicerol sin agua y polvo de cemento de fosfato de calcio para formar una pasta estable. El cemento de fosfato de calcio solo endureció después de haber sido administrado a un sitio de defecto donde se produjo el intercambio glicerol-líquidos tisulares. Sin embargo, el cemento de fosfato de calcio fraguado es biodegradable y tiene resistencia mecánica relativamente baja, y por tanto no es adecuado para muchas aplicaciones médicas o dentales (Xu, et al, "Premixed calcium phosphate cements: Synthesis, physical properties, and cell cytotoxicity" *dental materials* 23 (2007) 433-441).

30 La patente en EE UU No. 4.389.496 (publicada el 21 de junio, 1983) se titula "Formulaciones tixotrópicas de pastas de silicona para impresiones de dientes y membranas mucosa".

Compendio de la invención

35 La presente invención ha resuelto los problemas citados anteriormente y es una pasta de cemento de silicato de calcio premezclado para aplicaciones dentales, ortopédicas y otras biomédicas. La pasta de biocemento premezclada (PBP) se hidrata y fragua a un gel C-S-H de alta resistencia, no biodegradable tras el intercambio del líquido de la pasta en los fluidos corporales basados en agua.

40 La pasta de biocemento premezclada (PBP) novedosa comprende al menos un tipo de silicato de calcio y al menos un líquido sustancialmente libre de agua. La pasta PBP se prepara mezclando el líquido sustancialmente libre de agua y los silicatos de calcio. La pasta no fragua y se endurece en el embalaje sellado porque los cementos de silicato de calcio se hidratan y endurecen solo cuando se exponen a un medio acuoso. Después de que la pasta PBP se coloca en contacto con una solución fisiológica, el intercambio del soporte líquido no acuoso por la solución fisiológica acuosa produce la hidratación y endurecimiento del cemento. Estas reacciones implican la hidratación de los compuestos de silicato de calcio, tal como C2S o C3S, para producir gel de silicato de calcio hidrato C-S-H e hidróxido de calcio.

50 Los silicatos de calcio son los componentes principales del cemento y le dan propiedades biocompatibles y bioactivas. Los polvos de silicato monocálcico (CaSiO_3), silicato dicálcico (Ca_2SiO_4) y silicato tricálcico (Ca_3SiO_5) se sintetizan por un proceso sol-gel y síntesis hidrotérmica. La bioactividad in vitro de Ca_2SiO_4 y Ca_3SiO_5 se ha demostrado empapando los polvos hidratados en líquido corporal simulado (SBF) durante varios periodos de tiempo para analizar la nucleación y crecimiento de hidroxiapatita (HAP) sobre la superficie de los polvos.

55 En aplicaciones dentales y ciertas ortopédicas, se pueden incluir ciertos materiales radiopacos en la composición de la pasta PBP para mejorar la absorción de rayos X y por tanto imagenología de rayos X aumentada. Los materiales radiopacos incluyen, pero no están limitados, sulfato de bario, óxido de zirconio, óxido de bismuto, óxido de tantalio, y mezclas de los mismos. La radiopacidad es importante para usos de cementos en empaste dental y sellado dental. Para algunas aplicaciones dentales, sin embargo, no es necesario tener una radiopacidad alta, por ejemplo, recubrimiento pulpar y reparación de caries.

60 La pasta premezclada puede incluir aditivos secundarios adecuados para cualquier aplicación biológica particular, incluyendo modificadores químicos (reactivos) tal como fosfatos, o modificadores no reactivos tal como rellenos y fibras para modificar la microestructura y propiedades mecánicas del cemento fraguado. Por ejemplo, se pueden incorporar agentes bioactivos en la PBP para la liberación controlada. Los agentes bioactivos incluyen, pero no están limitados a, fármacos antiinflamatorios, anticuerpos, fármacos anticancerosos, proteínas, y ADN. También se

5 pueden incorporar varias formas de materiales de relleno (partículas de fibra; reactivos o no reactivos) en la composición de la pasta PBP novedosa para la mejora de las propiedades mecánicas y biológicas, tal como materiales poliméricos, polvos, y metales. En particular, la inclusión de fosfatos en la pasta de cemento premezclada producirá que la pasta se hidrate y fragüe a un nanocompuesto gel de C-S-H/HAP de alta resistencia no biodegradable tras el intercambio del líquido de la pasta en líquidos corporales acuosos.

Estas y otras características y ventajas de la presente invención se entenderán más completamente y se apreciarán de una lectura de la siguiente descripción detallada con referencia a las figuras acompañantes.

10 Breve descripción de las figuras

15 La figura 1 es una imagen de microscopía electrónica de barrido (MEB) que ilustra los resultados de una prueba de bioactividad para una variante de la pasta de PBP de silicato de calcio de la presente invención, con aproximadamente el 10% de los fosfatos de calcio coprecipitados con el gel C-S-H, las muestras se han sumergido en solución de SBF (líquido corporal simulado) a 37°C durante 10 días, mostrando que se ha formado una capa de estructura de hidroxiapatita típica en la superficie del cemento y por tanto demostrando que el cemento PBP posee alta bioactividad;

20 La figura 2 es un gráfico que ilustra los perfiles de elución de vancomicina (un antibiótico) in vitro, de pastas de cemento PBP según la presente invención, que contienen vancomicina al 1% en peso y al 5% en peso;

La figura 3 es una microfotografía de rayos X de dos dientes con empastes formados usando cemento según la presente invención, que muestra empastes hechos sin y con puntos de gutapercha;

25 La figura 4A es una ampliación a escala media de una sección transversal a través del diente de la figura 3 en el que el empaste se forma sin puntos de gutapercha, que muestra el empaste completo y la ausencia de huecos logrado usando el cemento de la presente invención;

30 La figura 4B es una ampliación a escala media de una sección transversal a través del diente de la figura 3 en el que el empaste incluye puntos de gutapercha, que muestra de nuevo el empaste completo por el cemento de la presente invención;

35 La figura 5A es una ampliación a gran escala de la sección transversal de la figura 4A, que muestra en mayor detalle la interfase entre el empaste de cemento y la dentina del diente; y

La figura 5B es una ampliación a gran escala de la sección transversal de la figura 4B, que muestra en mayor detalle la interfase entre el empaste de cemento y todos los puntos de gutapercha.

40 Descripción detallada de la invención

45 La presente invención divulga una pasta premezclada novedosa de cemento hidráulico biológico para aplicaciones biomédicas, en particular aplicaciones dentales y ortopédicas. La pasta se denomina en el presente documento pasta de biocemento premezclada, o PBP en breve. La PBP comprende al menos un tipo de silicato de calcio y al menos un líquido sustancialmente libre de agua. La PBP tiene alta resistencia mecánica después de fraguar, tiempo de fraguado ajustable, bajo calor de hidratación, buena resistencia a degradación, alta bioactividad y biocompatibilidad, y estabilidad en medios corrosivos. La PBP se hace mezclando un líquido o líquidos sustancialmente libres de agua y silicato o silicatos de calcio.

50 Como se usa en el presente documento con respecto al soporte líquido, el término "sustancialmente libre de agua" significa sin agua o que contiene agua en una cantidad lo suficientemente pequeña de modo que la pasta no experimentará hidratación y fraguado cuando se mantenga en un estado herméticamente sellado; para el uso con la composición preferida descrita en el presente documento, el agua estará presente en el soporte en una cantidad no mayor de aproximadamente el 20 por ciento en porcentaje en peso de la pasta.

55 Se pueden incluir otros aditivos (reactivos y no reactivos, o médicamente activos tal como fármacos, proteínas o ADN) en la composición de PBP base, se según se desee o se requiera para cualquier aplicación biomédica particular. La pasta de cemento inyectable resultante PBP no fragua y se endurece en el embalaje sellado, porque los cementos de silicato de calcio solo se hidratan cuando se exponen a un medio acuoso. Después de que la pasta PBP se coloque en contacto con una solución fisiológica, el intercambio del soporte no acuoso por la solución acuosa produce el fraguado y endurecimiento de la PBP. Estas reacciones implican la hidratación de compuestos de silicato de calcio para producir hidrogel de silicato de calcio e hidróxido de calcio.

60 Como se ha indicado anteriormente, los principales componentes de la PBP comprenden al menos un compuesto de silicato de calcio y al menos un compuesto líquido sustancialmente libre de agua. Los ejemplos de los compuestos de silicato de calcio que se pueden usar incluyen, pero no están limitados a, silicato monocálcico CS ($\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$), silicato dicálcico C2S ($2\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$), silicato tricálcico C3S ($3\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$), y mezclas de los mismos. Los ejemplos de

líquido sustancialmente libre de agua adecuado incluyen, pero no están limitados a, alcohol etílico, etilenglicol, polietilenglicol (PEG), glicerol líquido, glicerina, ácidos orgánicos líquidos, aceite vegetal, aceite animal, aceite de pescado, y mezclas de los mismos. El contenido en agua en el líquido sustancialmente libre de agua es menor del 20% en peso.

5 Los silicatos de calcio pueden estar incluidos en el intervalo de aproximadamente el 20%-90% en peso en la composición en pasta, preferiblemente en el intervalo del 30% en peso-70% en peso. Los componentes sólidos totales en la PBP pueden estar en el intervalo de aproximadamente el 30%-95% en peso en la composición en pasta, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente el 60% en peso-90% en peso. Los componentes líquidos de la PBP pueden estar en el intervalo de aproximadamente el 5%-70% en peso en la composición en pasta, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente el 10% en peso-40% en peso.

15 Otros compuestos de calcio que se pueden incluir en la composición de pasta PBP, incluyen, pero no están limitados a, óxido de calcio, carbonatos de calcio, hidróxidos de calcio, sulfatos de calcio, fosfato de calcio, y mezclas de los mismos. Se pueden introducir compuestos fosfatos en la composición de pasta PBP, incluyendo, pero no limitados a, fosfatos de calcio, fosfatos de magnesio, fosfatos de sodio, fosfatos de zinc, fosfatos de hierro, fosfatos de potasio, fosfatos de níquel, fosfatos de zirconio, ácido fosfórico, fosfatos organometálicos, y mezclas de los mismos. Los fosfatos usados en la PBP pueden contener agua de hidratación. También se pueden usar fosfatos más complejos (pre-reaccionados). Los fosfatos de calcio que se pueden usar en la PBP incluyen, pero no están limitados a, fosfato de calcio monobásico, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, fosfatos tetracálcicos, y mezclas de los mismos. Los fosfatos de calcio pueden contener agua de hidratación.

25 En otra forma de realización de la presente invención, se incorporó una segunda fase en la PBP para mejorar las propiedades físicas, mecánicas, químicas y biológicas de la pasta de cemento PBP fraguada. En general, los compuestos de matrices cerámicas (CMC) combinan fases cerámicas de refuerzo con matrices cerámicas para crear materiales con propiedades nuevas y superiores que superan las desventajas de cerámicas frágiles. Si se sustituye la fractura frágil (catastrófica) por fractura fibrosa estable, los compuestos cerámicos se pueden usar con fiabilidad como materiales de ingeniería para aplicaciones estructurales y otras de alto rendimiento. El fallo del compuesto reforzado con fibra está determinado a un gran nivel por la naturaleza de la interfase entre la fibra de refuerzo y la matriz circundante. Se produce alta dureza cuando se absorbe energía según se extraen las fibras de la matriz al romperse el material compuesto. Por tanto, se necesita baja tensión o fricción de interfase para asegurar la fractura fibrosa. Si existe una unión de interfase fuerte, lo rotura cortará a través de la fibra sin extraer la fibra, lo que produce un comportamiento de fractura no muy diferente de las cerámicas monolíticas sin reforzar. Para cementos basados en silicato de calcio hidráulico, como para cualquier material cerámico frágil, la resistencia a la tracción es significativamente menor (en un factor de ~ 10) comparada con la resistencia a la compresión, que está fundamentalmente relacionada con la baja resistencia a la fractura de los materiales frágiles. La naturaleza resuelve este "problema", por ejemplo, en huesos, combinando la fase inorgánica frágil (fosfato de calcio) con fase nanodispersada de colágeno fibroso. En la presente invención, se introducen fases secundarias en la fase de cemento premezclado PBP, tal como fibras o partículas secundarias.

40 Los materiales compuestos multifásicos se utilizan, por ejemplo, cuando hay una necesidad para ajustar la rigidez de un implante a la rigidez del tejido óseo adyacente. Esto es para evitar el efecto de "escudamiento contra la tensión" en donde un implante muy rígido soporta mucha más tensión que el hueso adyacente menos rígido; a largo plazo, tal hueso "sin tensión" tenderá a reabsorberse, con una probabilidad aumentada de perder la integridad estructural entre el implante y el hueso (por ejemplo, se sabe que los implantes metálicos rígidos producen tales efectos). En la presente invención, la rigidez de la pasta de cemento PBP fraguada se puede ajustar combinando la pasta premezclada con una fase orgánica menos rígida (tal como biopolímero de ácido poli-láctico, PLA) o fase inorgánica porosa de baja rigidez (tal como carbonato de calcio o sulfato de calcio). Los materiales anteriores han demostrado biocompatibilidad, y se reabsorben de modo que proporcionan suficiente espacio para un nuevo crecimiento hacia dentro y penetración del hueso en el volumen del implante de PBP fraguado. En tal capacidad, estos rellenos no solo actuarán para ajustar la rigidez inicial del implante, sino también proporcionarán macroporosidad (intervalo 1 μm - 10 mm) para la integración del implante de PBP fraguado no reabsorbible con el tejido ósea recién crecido.

55 Por tanto, en la presente invención, el material o materiales de fase secundaria biorreabsorbible se introducen en la pasta PBP premezclada para (i) ajustar la rigidez del material compuesto fraguado a la rigidez del tejido adyacente; (ii) reabsorber y liberar agentes biológicos tal como bisfosfonatos para la aceleración del crecimiento del hueso o antibióticos para abordar infecciones locales temporales; y (iii) permitir el crecimiento hacia dentro del hueso en el espacio (poros) que se produce durante la reabsorción de la fase secundaria. Las partículas de la fase secundaria pueden ser fibras y/o materiales equiaxiales (no fibrosos) tal como PLA o PLGA, carbonato de calcio o sulfato de calcio. En la forma fibrosa, las fases secundarias se pretenden principalmente para aumentar la resistencia a la fractura y resistencia a la tracción del material compuesto fibroso basado en PBP fraguado.

65 Otro aspecto de la presente invención es el uso del cemento PBP como andamiaje inyectable para aplicaciones de ingeniería de tejidos. Actualmente, los andamiajes para ingeniería de tejido óseo son matrices porosas 3D prefabricadas con resistencia mecánica relativamente baja. La forma y tamaño del andamiaje se tiene que diseñar y procesar (a máquina) según la geometría del defecto, que puede ser muy compleja. Esto lleva un tiempo

relativamente largo, es un procedimiento costoso, y es bastante inconveniente para aplicaciones clínicas. Por ejemplo, los andamiajes preprocesados de forma compleja pueden ser difíciles o imposibles de insertar en la cavidad del hueso debido a la accesibilidad difícil. Esto es frecuentemente el caso con fracturas de vertebras o pérdidas de hueso en el cráneo o la mandíbula.

En la presente invención, el cemento PBP (o materiales compuestos basados en PBP) se usa como un andamiaje inyectable que fragua y endurece in situ para formar un andamiaje de matriz 3D de alta resistencia inicial, sin la necesidad para procesos de prediseño y prefabricación. Se espera que este concepto novedoso de "andamiaje de inyección" basado en PBP acorte el tiempo de cirugía y de recuperación del paciente, ahorre costes de andamiajes, y por último tenga mejores rendimientos comparado con el andamiaje prediseñado. Las fases secundarias solubles en agua y biodegradables preferiblemente se incorporan en la pasta de biocemento premezclada PBP, que se disuelve y degrada en el cuerpo humano para proporcionar suficiente porosidad al andamiaje. Tal como, por ejemplo, biovidrio, sales solubles en agua, óxidos de metales solubles en agua, fosfatos, carbonatos y sulfatos de calcio, biopolímeros biodegradables, fosfatos de sodio, fosfatos de magnesio, biovidrio, silicatos de sodio, y mezcla de los mismos. Estas fases también pueden contener ingredientes médicamente activos, según se puede necesitar en cualquier aplicación clínica particular. Por ejemplo, se pueden incluir bisfosfonatos, de modo que se liberen progresivamente de la fase secundaria que se disuelve y en el tejido óseo adyacente para fomentar nuevo crecimiento hacia dentro del hueso en la cavidad creada. El andamiaje basado en silicato de calcio biocompatible y bioactivo poroso resultante es por tanto, extremadamente útil para ingeniería de tejido óseo.

Otro aspecto de la presente invención es incluir una fase secundaria que tiene el efecto de eliminar el hidróxido de calcio, que es un subproducto de la reacción de hidratación de los silicatos de calcio. Durante el fraguado y endurecimiento del cemento de silicato de calcio, las reacciones de hidratación de silicatos de calcio producen gel de silicato de calcio hidrato en nanotamaño e hidróxido de calcio, produciendo un pH alto (pH = 10-12) que puede dañar el tejido adyacente en algunas aplicaciones (aunque, algunas aplicaciones dentales favorecen el alto pH si se requiere un medio ambiente estéril a largo plazo, tal como en el tratamiento del canal radicular). Para abordar este asunto, se incluyen variantes de fosfatos de calcio reactivos de diferente acidez en la composición de PBP para reaccionar con el hidróxido de calcio para producir fosfato de calcio amorfo (ACP) y/o hidroxiapatita (HAP). Esto reduce el pH del cemento hasta aproximadamente 8-10 (dependiendo de la cantidad de fosfatos añadidos) y aumenta la resistencia mecánica y estabilidad química del cemento de PBP fraguado. Los fosfatos que precipitan, por ejemplo, ACP, HAP u otros, se manipulan para determinar la reabsorbabilidad del componente de la fase fosfato del cemento de PBP en un medio biológico. Los compuestos adecuados para reaccionar con el hidróxido de calcio incluyen, pero no están limitados a, sales de fosfato, ácido fosfórico, fosfatos de calcio, fosfatos de sodio, fosfatos de magnesio, y ácidos orgánicos.

Dependiendo en la aplicación, la fase secundaria en el cemento de PBP también puede comprender metales, sales metálicas, óxidos de metales, compuestos hidróxidos, materiales cerámicos no óxidos, biopolímeros, y mezclas de los mismos. Las sales metálicas incluyen, pero no están limitadas a, sales de calcio, sales de sodio, sales de hierro, sales de magnesio, sales de bario, sales de estroncio, sales de potasio, sales de zinc, fosfatos, carbonato, sulfatos, silicatos, aluminatos, sales de hidrógeno, y una combinación y/o una mezcla de las mismas. Los óxidos de metal incluyen, pero no están limitados a, óxidos de calcio, óxidos de sodio, óxidos de hierro, óxidos de magnesio, óxidos de bario, óxidos de estroncio, óxidos de potasio, óxidos de zinc, óxido de zirconio, óxido de titanio, óxidos de tantalio, óxido de aluminio, óxido de tungsteno, óxido de bismuto, óxidos de níquel, óxidos de cobalto, óxidos de hafnio, óxidos de itrio, óxido de plata, óxidos de oro y una mezcla de los mismos. Los metales incluyen, pero no están limitados a, acero inoxidable, hierros, titanio, tantalio, aluminio, tungsteno, bismuto, níquel, cobalto, hafnio, itrio, plata, oro, platino, aleaciones, y una mezcla de los mismos. Los no óxidos en PBP incluyen, pero no están limitados a, carburo de silicio, nitruro de silicio, borato de silicio, nitruro de titanio, nitruro de titanio, nitruro-óxido de titanio, y una mezcla de los mismos. Los biopolímeros incluyen, pero no están limitados a, biopolímeros biodegradables y polímeros no biodegradables. Además, para aplicaciones dentales, el cemento de PBP puede comprender polvo de gutapercha para mejorar las capacidades de sellado y capacidades de retratamiento.

Los compuestos minoritarios adicionales que se pueden incluir en las composiciones de pasta PBP de la presente invención incluyen, pero no están limitadas a, aluminato tricálcico ($3\text{CaO}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3$), aluminoferrito tetracálcico ($4\text{CaO}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$), óxido de calcio, óxido de ferrita, sulfato de calcio dihidrato ($\text{CaSO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$), sales de sodio, sales de magnesio, sales de estroncio, y mezclas de los mismos, que son menos del 30% en peso del cemento en la composición de pasta PBP. Además, la pasta puede contener un número de óxidos de impurezas de las materias primas originales, preferiblemente en una cantidad de menor del 5% en peso de pasta en la composición de cemento, que incluyen, pero no limitados a, óxidos de hierro, magnesia (MgO), óxido de potasio, óxido de sodio, óxidos de azufre, dióxido de carbono, agua, y una mezcla de los mismos.

Para algunas aplicaciones dentales y ortopédicas, se pueden añadir materiales radiopacos a la composición de pasta PBP de modo que se mejore la absorción de rayos X y por tanto la visibilidad del implante en imágenes de rayos X. Los materiales radiopacos que se pueden usar incluyen, pero no están limitados a, metales, óxidos de metales, sales, no óxidos, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de tales materiales aditivos incluyen sulfato de bario, óxido de zirconio, óxido de bismuto, óxido de tantalio, tantalio, zirconio, titanio, acero inoxidable, aleaciones, y

mezclas de los mismos, que preferiblemente constituyen menos de aproximadamente el 70% en peso de la composición de pasta PBP.

Otro aspecto de la presente invención es usar la pasta para materiales y dispositivos médicos, tal como prótesis, implantes, recubrimientos y procedimientos quirúrgicos. Por ejemplo, las pastas PBP premezcladas son útiles para el tratamiento de lesiones, fracturas y enfermedades del sistema musculoesquelético tal como la columna vertebral, articulaciones, ligamentos. Las afecciones tratadas incluyen deformidad de huesos debido a parálisis cerebral, artrosis, pérdida de hueso debido a traumatismo o enfermedad, escoliosis, implantes (cadera, rodilla, hombro u otras), y muchas otras.

Como se ha indicado anteriormente, la pasta de cemento PBP inyectable de la presente invención no fragua y se endurece en un embalaje herméticamente sellado porque el cemento de silicato de calcio empieza la hidratación y a endurecerse solo cuando se exponen a un medio acuoso. Después de que la pasta se haya colocado en contacto con una solución fisiológica, sin embargo, el intercambio por difusión del soporte no acuoso con la solución acuosa produce la exposición del cemento al agua, y por tanto la hidratación y endurecimiento. Estas reacciones implican la hidratación de compuestos de silicato de calcio para producir gel de silicato de calcio hidrato C-S-H e hidróxido de calcio CH. El gel de silicato de calcio hidrato que es biocompatible y bioactivo y es el principal componente estructural del cemento, que contribuye a su resistencia mecánica. Como también se ha indicado anteriormente, en algunas formas de realización se añade un compuesto de fosfato de calcio a la composición de pasta PBP, durante el fraguado del cemento, los iones fosfato reaccionan con el exceso de hidróxido de calcio resultante de la hidratación de los componentes principales de la pasta de silicato de calcio, silicato dicálcico ($2\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$), y silicatos tricálcicos ($3\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$). En ausencia de los iones fosfato, el hidróxido de calcio forma inclusiones de tamaño y forma variables en la estructura principal del gel (gel $\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, también expresado como C-S-H). Estas inclusiones de hidróxido de calcio son puntos débiles estructural y químicamente, es decir, no contribuyen a la resistencia del cemento de silicato de calcio fraguado y además son sensibles a efectos medioambientales. Hacer reaccionar el CH con iones fosfato, sin embargo, produce una variedad de inclusiones de fosfato de calcio, siendo la más estable y fuerte hidroxiapatita (HAP). La formación del material compuesto C-S-H/HAP está acompañada por una disminución del contenido en CH en el cemento fraguado, siendo el CH el componente más débil del cemento fraguado estructural y químicamente. El material resultante, que tiene un contenido en CH disminuido, posee resistencia mecánica significativamente aumentada, en donde el fosfato de calcio e hidroxiapatita actúan como una fase de refuerzo y el gel de silicato de calcio hidrato es una matriz en la estructura compuesta. Simultáneamente, el pH de fraguado del cemento disminuye, lo que es ventajoso para la mayor parte de las aplicaciones médicas y dentales.

La resistencia del cemento de PBP fraguado permite que se use para aplicaciones tanto que llevan peso como que no llevan peso. El cemento de PBP resiste el lavado disgregante tras el contacto con la sangre, y la inyección en la herida es menos agresiva para el tejido circundante puesto que es completamente biocompatible con el medio fisiológico. Por tanto, los ejemplos de aplicaciones biomédicas adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, vertebroplastia percutánea, aplicaciones de cirugía craneomaxilofacial, aumento de reborde, jaula/implante de artrodesis vertebral, tratamiento de fracturas radiales, tratamiento de mandibular temporal, trastornos de articulaciones, cirugía plástica y aumento cosmético, sustitución de injerto óseo, aplicaciones veterinarias, andamiaje, administración de fármacos, aplicaciones dentales, apexificación, recubrimiento pulpar, relleno y reparación del canal radicular, pulpotomía, endodoncia y combinaciones de las mismas.

Un aspecto adicional de la presente invención es una capacidad de elución de fármacos de los dispositivos médicos implantables derivados de PBP, que combina liberación controlada de fármacos con otras funciones de implantes prostéticos, tal como funciones de llevar carga y funciones de andamiaje. Esto representa una mejora versátil para dispositivos de implante. Los implantes ortopédicos y dentales se usan para tratar defectos óseos resultantes de, por ejemplo, enfermedad, traumatismo, intervención quirúrgica, o deficiencias congénitas. Anualmente, se colocan millones de implantes ortopédicos para la fijación y estabilización de huesos fracturados durante la curación, o para sustituir funcionalmente tejidos completos (por ejemplo, en sustituciones de articulaciones totales). La integración hueso-implante (es decir, la unión directa hueso-implante) y la estabilización a largo plazo es un problema clínico común que incluye, infección, reabsorción de hueso, aflojamiento del implante, curación lenta o no unión. En este aspecto de la presente invención, se incorporan agentes bioactivos en la pasta de biocemento premezclada PBP para la liberación controlada, para fomentar y acelerar la neogénesis ósea, curación del hueso más fiable y sustitución de tejido funcional, y prevención de infección. El cemento de PBP que eluye fármacos funcionalmente mejora el rendimiento del dispositivo y la calidad de vida asociada del paciente. Además, se pueden incorporar agentes multibioactivos en la pasta premezclada, tal como una combinación de antibióticos para una liberación en un periodo corto (2-3 semanas) para tratar la posible infección a corto plazo, y bisfosfonatos para la liberación a largo plazo como inhibidores de reabsorción ósea osteoclástica en el tratamiento de osteoporosis. Los agentes bioactivos que se pueden incorporar en el cemento de PBP incluyen, pero no están limitados a, antibióticos, fármacos anticancerosos, bisfosfonatos, fármacos antiinflamatorios, fármacos proteicos, ADN, células madre, factores de crecimiento óseos, fármacos vitaminas, y mezclas de los mismos.

En otro aspecto de la presente invención, se pueden diseñar microesferas de pasta de biocemento PBP para la administración dirigida de fármacos, proteínas, ADN u otras especies médicamente activas a un área de interés en el cuerpo. Los agentes bioactivos se encapsulan en las microesferas procesadas fuera de la pasta PBP y se liberan

en un perfil controlado una vez que las microesferas se colocan en la región del tejido de interés y entran en contacto con los líquidos corporales. El perfil de liberación de agentes bioactivos se diseña según los requisitos clínicos particulares, y se controlan manipulando la composición de la pasta PBP y la microestructura del cemento de PBP fraguado. En una variante, los agentes bioactivos se encapsulan en cápsulas de biopolímeros, liposomas, microfagos, emulsiones, o esferas de núcleo-envuelta, y después estos soportes intermedios se incorporan en la pasta PBP premezclada para la liberación controlada. La inclusión de tales soportes intermedios añade flexibilidad al prediseñar los perfiles de elución multifármaco para concordar con cualquier requisito clínico particular.

En otro aspecto de la presente invención, la fluidez y la inyectabilidad de la pasta PBP se mejoran controlando la distribución del tamaño de partícula de los componentes sólidos en la pasta. El tamaño de partícula de los sólidos del cemento está adecuadamente en el intervalo desde aproximadamente 0,01 micrómetros hasta aproximadamente 1000 micrómetros, preferiblemente en el intervalo desde aproximadamente 0,1 micrómetros hasta aproximadamente 50 micrómetros. Además, se pueden introducir en la pasta agentes dispersantes orgánicos (agentes de acoplamiento) para mejorar la estabilidad e inyectabilidad de la pasta, incluyendo, pero no limitados a, ácido cítrico, citrato de sodio, celulosas, hidroxipropilmetilcelulosa, ácidos poliacrílicos, carbonilmetilcelulosa, biopolímeros, ácidos orgánicos, y mezclas de los mismos.

Las pastas PBP premezcladas según la presente invención se pueden preparar por procesos de mezcla físicos (no reactivos), procesos químicos (reactivos), procesos biológicos y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, se puede preparar una pasta PBP premezclada mezclando las fases sólidas y líquido libre de agua usando un proceso de molido con bolas. Los agentes de acoplamiento se depositan en las superficies de los polvos sólidos por absorción física y química, mejorando la estabilidad de la pasta premezclada. Las partículas sólidas recubiertas se mezclan con el líquido libre de agua por mezclador ultrasónico para crear una pasta uniforme.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de pasta de PBP de cemento de silicato de calcio

Este ejemplo ilustra el procesamiento de pasta de silicato de calcio PBP pura para aplicaciones biomédicas. Los silicatos de calcio se fabricaron mezclando 151 g de óxido de calcio y 60 g de sílice y se molieron con bolas en una solución de alcohol durante 24 horas. El polvo mezclado se secó a 110°C y se coció a 1600°C durante 6 horas. Como resultado de este proceso, se obtiene una mezcla homogénea de polvo de silicato dicálcico al 30% en peso y silicatos tricálcicos al 70%, que se muele adicionalmente con bolas para alcanzar un tamaño de partícula de aproximadamente 10 micrómetros. La pasta de biocemento premezclada PBP se hizo mezclando 100 g de tal polvo de silicato de calcio obtenido y 21 ml de etilenglicol en un molino planetario de bolas hasta la homogenización completa, que en este ejemplo fue durante un periodo de 45 minutos. La pasta PBP de silicato de calcio homogenizada se cargó en una jeringa para probar la inyectabilidad y la evaluación de las características de fraguado y propiedades del cemento fraguado. Se determinó que esta pasta PBP de silicato de calcio era inyectable, de color blanco, y adecuada para aplicaciones dentales tal como relleno del canal radicular y material de empaste del extremo de la raíz, materiales de retrolenado, recubrimiento pulpar, apexificación, y el sellado de perforaciones.

Ejemplo 2. Preparación de pasta PBP de silicato de calcio que contiene fosfato

En este ejemplo se preparó sintéticamente la pasta de silicato fosfato usando productos químicos puros bien definidos (opuesto a los minerales mal definidos utilizados para la preparación del cemento Portland comercial típico). Las materias primas usadas para la preparación del polvo de silicato fosfato de calcio fueron sílice coloidal (50% en peso, Ludox, de la empresa 3M) para SiO₂, hidróxido de calcio (99,9%, Sigma-Aldrich) para CaO, fosfato tetracálcico (Ca₄(PO₄)₂O), y fosfato dicálcico anhídrido (CaHPO₄·H₂O) (Fisher). Alternativamente, y sin efecto en las propiedades finales de la pasta, la sílice coloidal puede derivar de la descomposición térmica de alcóxido de silicio hidratado tal como tetraetóxido silicato (TEOS), o añadirse como polvo de sílice pura fino. La composición diseñada del cemento tenía silicato tricálcico al 65% en peso, silicato dicálcico al 20% en peso, fosfato tetracálcico al 10% en peso y fosfato dicálcico al 5% en peso. Se preparó un lote de 200 g mezclando 96,32 g de sílice coloidal, 160,98 g de hidróxido de calcio, y 300 g de agua destilada en un frasco de alúmina y se molió con bolas durante 24 horas. La mezcla en papilla se secó usando un secador por rociado, y después se coció en un horno de alta temperatura a 1550°C durante 1 hora para formar una mezcla de silicato tricálcico y silicato dicálcico, y después se enfrió de forma natural a temperatura ambiente. El clínker de cemento resultante se molió a tamaño de partícula de malla -325 (tamaño de partícula <45 µm), con tamaño medio de partícula de aproximadamente 10 µm. Se secaron 11,25 g de fosfato dicálcico anhídrido en el horno a 140°C durante 24 horas y después se mezclaron con 20 g de fosfato tetracálcico y con el polvo de cemento cocido (168 gramos) en solución de alcohol por molido con bolas durante 24 horas. La papilla resultante se secó por rociado. El tamaño de partícula medio del polvo de cemento fue aproximadamente 10 µm. La pasta se preparó mezclando 200 g de polvo de silicato fosfato de calcio, 30 g de polietilenglicol (peso molecular 400, Sigma), y 0,5 g de hidroxipropilmetilcelulosa, en un molino planetario de bolas durante 10 minutos. La hidroxipropilmetilcelulosa es un agente gelificante para mejorar la viscosidad y fluidez de la pasta PBP que contiene fosfato. El tiempo de fraguado de tal pasta PBP preparada a 37°C en un medio de humedad al 100% fue aproximadamente 10 horas. La resistencia a la compresión media después de fraguar 7 días

a 37°C y humedad del 100% fue 101 MPa, con la desviación estándar de 8 MPa. Esta pasta de cemento PBP era inyectable y adecuada para aplicaciones dentales y ortopédicas.

Ejemplo 3. Ensayo in vitro de la bioactividad de los cementos de pasta PBP

Este ejemplo ilustra la bioactividad de la pasta PBP de silicato fosfato de calcio. La pasta se preparó mediante el proceso descrito anteriormente en el ejemplo 2. La pasta de cemento se cargó en un molde cilíndrico que tenía un diámetro de 1 pulgada y una altura de 2 pulgadas. Las muestras se incubaron a una humedad del 100% sin el uso de ninguna especie orgánica, y el pH se ajustó a 7,4 con solución de NaHCO_3 al 7,5%. Todas las muestras se sumergieron en solución SBF a 37°C durante 10 días, y después las muestras se lavaron con agua destilada y se secaron para observaciones de MEB. Se encontró que se había formado una capa de estructura de hidroxiapatita típica sobre la superficie del cemento, como se muestra en la figura 1. Estos resultados demuestran que el cemento de PBP de la presente invención tiene buena bioactividad, osteoinductividad y osteogenicidad.

Ejemplo 4. Composición de pasta PBP con componente radiopaco para aplicaciones dentales

Este ejemplo ilustra un procedimiento para hacer pasta dental PBP de silicato de calcio que incorpora material radiopaco. Los polvos de cementos cocidos se prepararon como se ha descrito anteriormente en el ejemplo 2. Se eligió zirconia (ZrO_2 , Zircoa, EE UU) como el material radiopaco para aplicación dental porque la zirconia es biocompatible y se usa para dispositivos de implantes ortopédicos. Alternativamente, y sin efecto en las propiedades finales de la pasta, el material radiopaco puede derivar de óxido de tantalio TaO_2 . La pasta se preparó mezclando 70 g del polvo de cemento, 30 g de zirconia y 10 g de etilenglicol en un molino de bolas durante 20 minutos. Las pruebas de rayos X indicaban visibilidad clara de la pasta modificada, lo que demuestra que el cemento dental con zirconia radiopaca es adecuado para aplicaciones dentales. La radiopacidad de la pasta se caracterizó según el estándar ISO, ANSI/ADA No. 57:2000 Materiales de sellado endodónticos, ISO 3665 Fotografía- Especificación de película radiográfica dental intraoral e ISO 6876:2001 Materiales de sellado de canal radicular dental. La radiopacidad del cemento era más que la de una cuña de aluminio de 4 mm de espesor.

Ejemplo 5. Composición de pasta PBP para aplicaciones dentales

El siguiente procedimiento ilustra la preparación de una pasta PBP de alta resistencia, pura, bioactiva y biocompatible para aplicaciones dentales. Las materias primas usadas para el ejemplo fueron sílice coloidal (50% en peso Ludox, 3M) para SiO_2 , hidróxido de calcio (99,9%, Sigma-Aldrich) para CaO , boehmita ($\text{Al}(\text{OH})_3$) para Al_2O_3 , óxido de hierro (Fe_2O_3 , 99% Fisher), sulfato de calcio deshidrato ($\text{CaSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 99%, Fisher), $\text{Ca}(\text{OH})_2$ y fosfato monocalcico ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, 99%, Sigma). Alternativamente, y sin efecto en las propiedades finales de la pasta, la sílice coloidal puede derivar de la descomposición térmica de un alcóxido de silicio hidratado tal como tetraóxido silicato (TEOS). La composición diseñada del presente cemento tenía el 58% en peso de silicato tricálcico ($3\text{CaO} \cdot \text{SiO}_3$), 11% en peso de silicato dicálcico ($2\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$), el 6% en peso de aluminato tricálcico ($3\text{CaO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$), el 7% en peso de aluminoferrito tetracálcico ($4\text{CaO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$), el 4% en sulfato de calcio deshidrato ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), el 4% en peso de óxido de calcio y el 10% en peso de fosfato monocalcico ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$). Se preparó un lote de 200 g mezclando 78 g de sílice coloidal, 156,9 g de hidróxido de calcio, 10,57 g de boehmita, 4,61 g de óxido de ferrita, y 300 g de agua destilada en un frasco de alúmina y se molió con bolas durante 24 horas. La mezcla en papilla se secó usando un secador por rociado, y después se coció en un horno de alta temperatura a 1550°C durante 1 hora, y después se enfrió de forma natural a temperatura ambiente, seguido por molido hasta un tamaño de partícula de aproximadamente 10 μm . Se mezclaron 20 g de fosfato monocalcico, 8 g de hidróxido de calcio, y 8 g de sulfato de calcio deshidrato con el polvo de cemento cocido y 35 g de polietilenglicol 600 mediante molino planetario de bolas durante 5 minutos. La pasta se cargó en una jeringa para la evaluación. Esta pasta PBP de cemento era inyectable, de color gris, y adecuada para aplicaciones dentales, tal como material de empaste del extremo de la raíz, materiales de retrolenado, recubrimiento pulpar, apexificación, y el sellado de perforaciones. Para hacer cemento de PBP de color blanco para las aplicaciones dentales específicas que requieren control del color (por ejemplo, por razones cosméticas), todo el proceso de preparación del cemento se repitió exactamente, excepto que el óxido de hierro se excluyó de la composición de cemento. Las propiedades de tal variante blanca de PBP eran esencialmente las mismas que las propiedades de la variante gris de la PBP como se ilustra en las figuras 3, 4A, y 5A-B.

Ejemplo 6. Composición de pasta PBP para aplicaciones de administración de fármacos

Este ejemplo ilustra la incorporación de agentes bioactivos en la pasta PBP para la posterior liberación controlada en un medio biológico. La pasta se preparó como se describe en el ejemplo 1, que además contenía el agente antibiótico vancomicina en la cantidad del 1% en peso y del 5% en peso, respectivamente. La pasta PBP se inyectó en el vacío del hueso y después se colocó en solución de tampón fosfato basada en agua, de modo que el endurecimiento se inició inmediatamente a través del intercambio de PEG por agua en la pasta. Simultáneamente, el fármaco antibiótico se liberó de la pasta en la solución de PBS. La pasta de cemento de PBP #2 contenía el 5% en peso de vancomicina y proporcionalmente menos de otros componentes. Se observa que la vancomicina se libera a las 2 semanas de la pasta PBP #1 (que contiene vancomicina al 1%), y a las 5 semanas de la pasta PBP #2 que contiene un contenido mayor (vancomicina al 5%). En ambos casos, las concentraciones liberadas eran mayores que la concentración eficaz contra diferentes tipos de *Staphylococcus aureus* resistente a metecilina-cefem (MRSA).

La velocidad de liberación de fármaco dependía de la composición de la pasta, pero para los dos periodos estudiados se liberó hasta el 80% del antibiótico en ambos casos, como se ilustra en la figura 2.

Ejemplo 7. Evaluación biológica de pasta PBP de silicato premezclada

Este ejemplo demuestra las propiedades biológicas de la pasta PBP premezclada para aplicaciones médicas. Las muestras se prepararon como se describe en el ejemplo 2. Se eligió el estudio de sensibilización porque determinaría si el cemento de PBP de la presente invención contenía productos químicos que pudieran interactuar con el sistema inmunitario del cuerpo de una manera que podría causar efectos adversos locales o sistémicos después de la exposición repetida o prolongada. Debido a que tales reacciones de sensibilización (alergia) o hipersensibilidad a biomateriales han sido del tipo celular dérmica, más que del tipo humoral o antígeno-anticuerpo, se usó la piel de animales de laboratorio en las pruebas de sensibilidad. Las reacciones de sensibilización dérmicas en animales de laboratorio están marcadas por enrojecimiento e hinchazón. Se usaron cobayas porque son una especie que se sabe que es casi tan sensible como los seres humanos a sensibilizadores dérmicos. La prueba de maximización de cobayas (método de Magnusson-Kligman) es el método de prueba más sensible para hipersensibilidad retrasada y se recomienda para dispositivos de prueba, productos químicos y materiales que tienen comunicación externamente o contacto interno con el cuerpo o líquidos corporales. En este estudio, el material de prueba se mezcla con adyuvante de Freund completo (CFA) para aumentar la respuesta de sensibilización de la piel. Esta prueba se considera más sensible que el modelo de parche repetido; la prueba de maximización se usa para materiales de dispositivos que estarán en contacto con áreas diferentes de la piel. Los resultados de la prueba muestran que la pasta PBP de cemento premezclada de la presente invención no produjo ninguna reacción dérmica significativa. Los resultados para la fase de inyección, fase de inducción y fase de exposición no mostraron eritema ni edema después de 24 horas. El peso de los animales tratados durante cada una de estas fases mostró una ganancia de peso satisfactoria comparado con el peso de los animales control. La pasta de cemento premezclada de la presente invención no produjo dermatitis de contacto retrasada (sensibilización de tipo IV), y además no produjo potencial alérgico después de múltiples usos. Un resultado negativo en tal ensayo sensible asegura un margen de seguridad considerable respecto al potencial riesgo para los seres humanos.

Se eligió el estudio de genotoxicidad porque proporcionaba un método in vitro para detectar mutágenos, sustancias que pueden inducir directa o indirectamente daño genético directamente mediante una variedad de mecanismos. El ensayo de mutación inversa microbiana o prueba de Ames detecta mutaciones puntuales empleando cepas de la bacteria *Salmonella typhimurium*, que se han seleccionado por su sensibilidad a mutágenos y varias sustancias activas al ADN. Se evaluó la potencial mutagenicidad en presencia y ausencia de un sistema de activación S-9 de hígado de mamífero. El sistema de activación S-9 de hígado de mamífero representa una activación enzimática o promutágenos o desactivación de mutágenos que actúan directamente. Los resultados de la prueba indicaban que el cemento premezclado PBP no inducía actividad mutagénica mediante ensayo de mutación inversa microbiana (ensayo de Ames) con o sin de la activación de enzima S-9. Los controles positivos en la prueba produjeron respuestas mutagénicas anticipadas, validando de esta manera los resultados de la prueba para el cemento premezclado de la presente invención.

El estudio de implantación se eligió porque evaluaba los efectos tisulares patogénicos locales y la respuesta alrededor del cemento quirúrgicamente implantado según la presente invención en contacto con tejido vivo, tanto a nivel macroscópico como a nivel microscópico. El análisis de histopatología evalúa la dinámica del intercambio bioquímico y las respuestas celular e inmunológica de los tejidos en el estudio de implantación. La técnica de implantación evalúa materiales tanto absorbibles como no absorbibles. Para un material, esta prueba es equivalente a las pruebas de toxicidad subcrónica para materiales.

Puesto que el presente cemento de PBP premezclado se diseña para usarse dentro del cuerpo humano durante un periodo de tiempo largo, implantar muestras dentro del cuerpo de un animal de laboratorio es el medio más directo de evaluar los potenciales efectos de materiales de dispositivos médicos sobre el tejido vivo circundante. Por consiguiente, el cemento de PBP premezclado de la presente invención se implantó quirúrgicamente en la piel subcutánea de conejos, el conejo se ha convertido en la especie de elección para estudios de implantes debido a su susceptibilidad a la acción tóxica dérmica sistémica de la mayoría de las sustancias y la fácil accesibilidad para realizar implantes. La implantación en el tejido subcutáneo de conejos se realizó durante dos periodos: 15 días y 3 meses. Para cada periodo, se implantaron tres conejos cada uno con el cemento premezclado. A lo largo del estudio los conejos ganaron un buen peso, especialmente en los conejos implicados en el estudio de 3 meses. El análisis de histología macroscópica y microscópica concluyó que el cemento premezclado de la presente invención era bien tolerado por el tejido subcutáneo.

Ejemplo 8. Aplicación de la pasta PBP de silicato premezclado como sellador del canal radicular dental

Este ejemplo demuestra la aplicabilidad de la pasta PBP premezclada para sellar eficazmente el canal radicular durante el tratamiento endodóntico. La pasta PBP se preparó como se describe en el ejemplo 4. Se usaron dientes extraídos para realizar el relleno del canal radicular con el cemento de PBP y gutapercha. El tiempo de fraguado del cemento de PBP en el canal radicular depende de la disponibilidad de humedad para la reacción de hidratación de los silicatos de calcio en la pasta. Los dientes se rellenaron usando la pasta PBP y puntos de gutapercha cónicos

0,02 estándar ISO. Se usó una técnica de condensación lateral para el relleno del canal radicular. La punta de una jeringa que contenía la pasta PBP se insertó en la parte más profunda del canal radicular. La pasta PBP se dosificó suave y uniformemente en el vértice del canal radicular comprimiendo el pistón de la jeringa. La jeringa se retiró gradualmente mientras que la pasta PBP se comprimía en el canal. Posteriormente, el canal radicular se relleno de una manera convencional usando los puntos de gutapercha. Después de rellenar, se eliminó la pasta PBP extra (exceso de líquido) con pellas de algodón húmedas y el orificio coronal del canal radicular se selló con esmalte de uñas dos veces. Para comparar los diferentes sistemas de administración, la pasta PBP también se usó para rellenar los canales sin puntos de gutapercha. Los dientes rellenos se colocaron en un incubador con humedad al 100% a 37°C durante 7 días. Después de 7 días fraguando, se tomaron radiografías de los dientes al azar para evaluar la calidad del relleno con el cemento de PBP con/sin gutapercha (GP). Los resultados se ilustran en la figura 3: el examen cuidadoso de los radiogramas de rayos X indica relleno casi perfecto del volumen del canal con cemento PBP, tanto con como sin GP. Sin embargo, para evaluar la calidad del sello a nivel de microescala, se necesita realizar examen por microscopía electrónica de barrido (MEB) en secciones transversales a través de los dientes; para también evaluar el progreso de la hidratación y fraguado, las secciones transversales se tienen que evaluar con una sonda Vicat. Por tanto, usando una sierra de diamante, los dientes por tanto se cortaron para abrir la sección transversal en el tercio de corona, tercio medio y tercio apical, por separado. La sección transversal del tercio apical se observó por MEB y los resultados se muestran en las figuras 4A-B (medio aumento; tamaño de la barra = 500 μm), y 5A-B (alto aumento: tamaño de la barra = 50 μm). No son visibles huecos en ninguna de las interfases (es decir, las interfases dentina/PBP y GP/PBP), tanto a aumento medio como alto. Los resultados de MEB por tanto indican que el cemento de PBP forma un enlace estrecho tanto con la dentina como con los puntos de gutapercha. La MEB de alto aumento, que se muestra en la figura 5A, también ilustra que el cemento de PBP difundió en los túbulos de la dentina: tal interfase entrelazada, estrecha entre el cemento y la dentina proporciona un sello excelente del canal radicular, previniendo eficazmente escapes de bacterias. Además de las observaciones de MEB, el tercio de la corona de la raíz sellada se probó para tiempo de fraguado con una aguja Vicat, según el método de prueba estándar de cementos dentales acuosos (ISO9917:1991): Se determinó que el tiempo de fraguado era 10 horas.

REIVINDICACIONES

1. Una pasta de cemento premezclada para uso en aplicaciones médicas o dentales, dicha pasta de cemento comprende:
- 5
- al menos un compuesto de silicato de calcio; y
al menos un soporte líquido que experimenta intercambio con una solución fisiológica acuosa, el al menos un soporte líquido comprende menos del 20% de agua en porcentaje en peso de dicha pasta;
el al menos un soporte líquido se mezcla con dicho al menos un compuesto de silicato de calcio:
- 10
- dicha pasta de cemento se hidrata y endurece cuando se coloca en un medio fisiológico.
2. La pasta de cemento premezclada de la reivindicación 1, en donde dicho al menos un compuesto de silicato de calcio se selecciona del grupo que consiste en:
- 15
- silicato de calcio;
silicato dicálcico;
silicato tricálcico; y
mezclas de los mismos.
- 20
3. La pasta de cemento premezclada de la reivindicación 1, en donde dicho soporte líquido que experimenta intercambio con una solución fisiológica acuosa se selecciona del grupo que consiste en:
- 25
- etilenglicol;
polietilenglicol;
glicerol líquido;
glicerina;
alcohol etílico;
aceite vegetal;
aceite animal;
- 30
- hidroxipropilmetilcelulosa; y
mezclas de los mismos.
4. La pasta de cemento premezclada de la reivindicación 1, que comprende dicho al menos un compuesto de silicato de calcio en una cantidad en el intervalo desde el 20% hasta el 95% en porcentaje en peso de dicha pasta.
- 35
5. La pasta de cemento premezclada de la reivindicación 4, que comprende dicho al menos un compuesto de silicato de calcio en una cantidad en el intervalo desde el 30% hasta el 70% en porcentaje en peso de dicha pasta.
- 40
6. La pasta de cemento premezclada de la reivindicación 1, que comprende dicho soporte líquido que experimenta intercambio con una solución fisiológica acuosa en una cantidad en el intervalo desde el 5% hasta el 70% en porcentaje en peso de dicha pasta.
- 45
7. La pasta de cemento premezclada de la reivindicación 6, que comprende dicho soporte líquido que experimenta intercambio con una solución fisiológica acuosa en una cantidad en el intervalo desde el 10% hasta el 40% en porcentaje en peso de dicha pasta.
- 50
8. La pasta de cemento premezclada de la reivindicación 1, que comprende además:
- al menos una fase secundaria para aumentar el rendimiento cuando dicha pasta se fragua en dicho medio fisiológico, la al menos una fase secundaria es:
- material fibroso para aumentar las características materiales de dicha pasta de cemento fraguada;
polvo de gutapercha para aumentar el sellado por dicha pasta de cemento fraguado;
- 55
- al menos un material que se desgasta de dicho cemento fraguado en dicho medio fisiológico para aumentar el crecimiento hacia dentro del hueso en dicho cemento, en donde dicho al menos un material que se desgasta de dicho cemento fraguado se selecciona del grupo que consiste en: materiales biodegradables; materiales solubles; y mezclas de los mismos;
- al menos un material radiopaco para aumentar la imagenología de rayos X de dicho cemento fraguado; o
al menos un agente bioactivo para eluir de dicha pasta de cemento fraguado en dicho medio fisiológico, en donde dicho al menos un agente bioactivo se selecciona del grupo que consiste en: antibióticos; fármacos anticancerosos; bisfosfonatos; fármacos antiinflamatorios; fármacos proteicos; ADN; células madre; factores de crecimiento del hueso; fármacos vitaminas; y mezclas de los mismos.
- 60

9. La pasta de cemento premezclada de la reivindicación 8, en donde dicha pasta de cemento comprende al menos un material radiopaco para aumentar la imagenología de rayos X de dicho cemento fraguado en una cantidad de menos del 70% en porcentaje en peso de dicha pasta.
- 5 10. La pasta de cemento premezclada de la reivindicación 1, dicha pasta de cemento comprende:
- al menos un compuesto de silicato de calcio en una cantidad en el intervalo desde el 30% al 70% en porcentaje en peso de dicha pasta, dicho al menos un compuesto de silicato de calcio se selecciona del grupo que consiste en:
- 10 silicato de calcio;
silicato dicálcico;
silicato tricálcico; y
mezclas de los mismos; y
- 15 al menos un soporte líquido que experimenta intercambio con una solución fisiológica acuosa, el al menos un soporte líquido comprende menos del 20% de agua en porcentaje en peso de dicha pasta y está en una cantidad en el intervalo desde el 30% al 70% en porcentaje en peso de dicha pasta;
- el al menos un soporte líquido se mezcla con dicho al menos un compuesto de silicato de calcio; dicha pasta de cemento se hidrata y endurece cuando se coloca en un medio fisiológico, dicho soporte líquido se selecciona del grupo que consiste en:
- 20 etilenglicol;
polietilenglicol;
alcohol etílico;
aceite vegetal;
aceite animal;
- 25 hidroxipropilmetilcelulosa; y
mezclas de los mismos.
11. Una pasta de cemento premezclada para uso en formar una masa cementosa en aplicaciones médicas y dentales, dicha pasta de cemento comprende:
- 30 al menos un compuesto de silicato de calcio; y
al menos un soporte líquido que experimenta intercambio con una solución fisiológica acuosa, el al menos un soporte líquido comprende menos del 20% de agua en porcentaje en peso de la pasta;
el al menos un soporte líquido se mezcla con dicho al menos un compuesto de silicato de calcio;
- 35 en donde dicha pasta de cemento premezclada experimenta intercambio con un solución fisiológica acuosa, hidratándose y endureciéndose de esta manera, cuando se coloca en un medio fisiológico.
12. La pasta de cemento premezclada para uso según la reivindicación 11, en donde dicho al menos un compuesto de silicato de calcio se selecciona del grupo que consiste en:
- 40 silicato de calcio;
silicato dicálcico;
silicato tricálcico; y
mezclas de los mismos.
- 45
13. La pasta de cemento premezclada para uso según la reivindicación 11, en donde dicho al menos un soporte líquido que experimenta intercambio con una solución fisiológica acuosa se selecciona del grupo con consiste en:
- 50 etilenglicol;
polietilenglicol;
glicerol líquido;
glicerina;
- 55 alcohol etílico;
aceite vegetal;
aceite animal;
hidroxipropilmetilcelulosa; y
mezclas de los mismos.
- 60

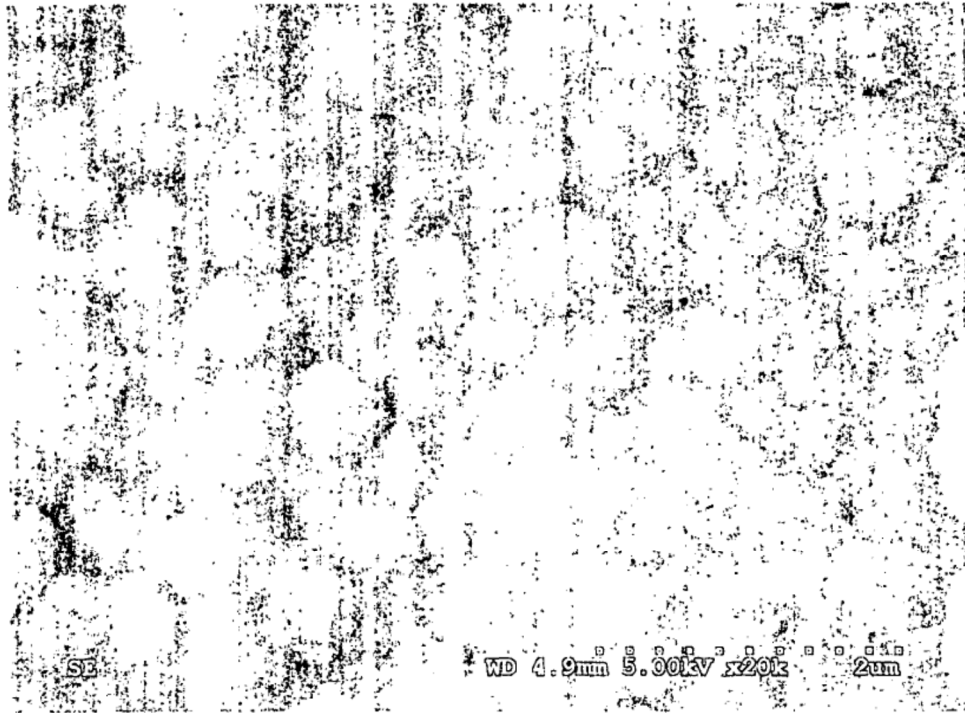


FIG. 1

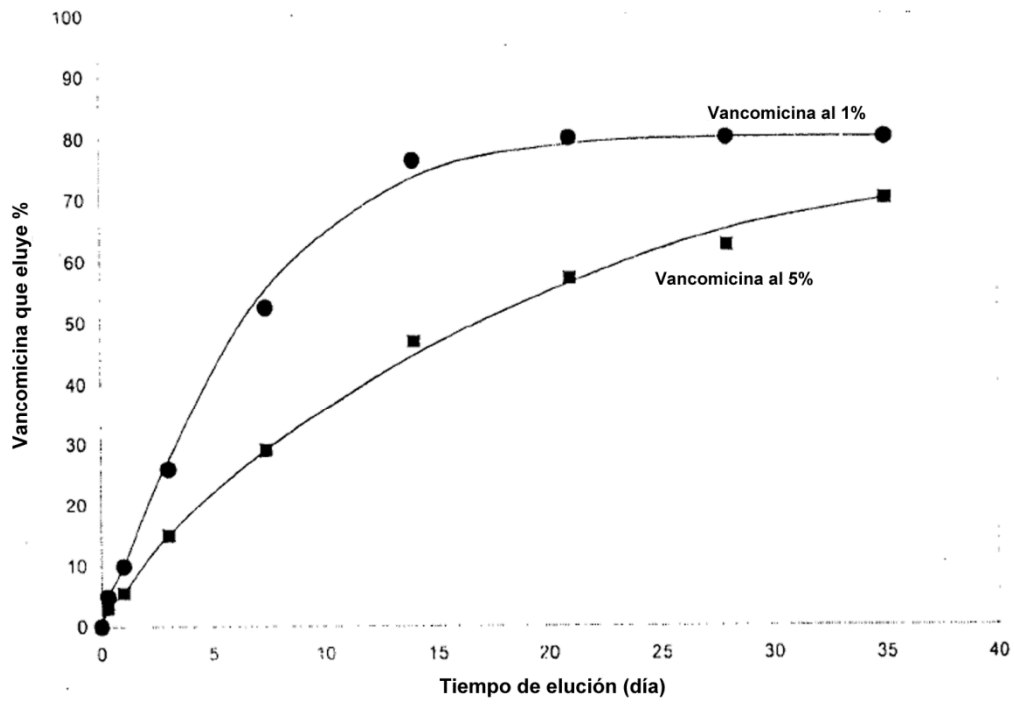


FIG. 2

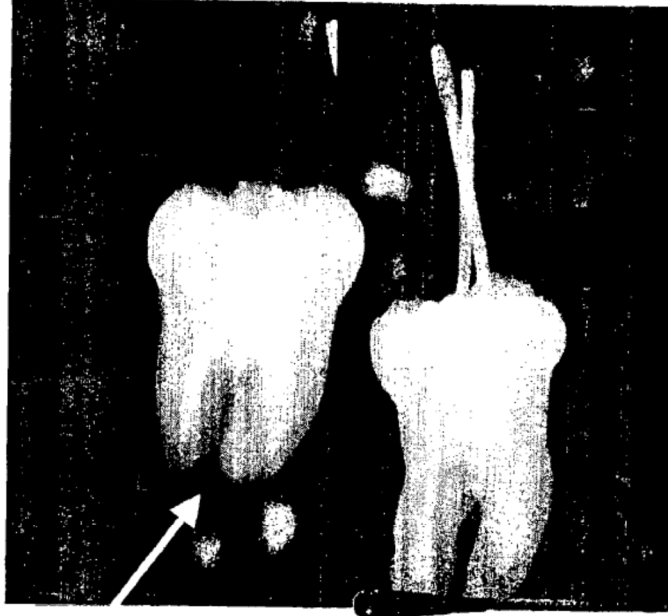


FIG. 3

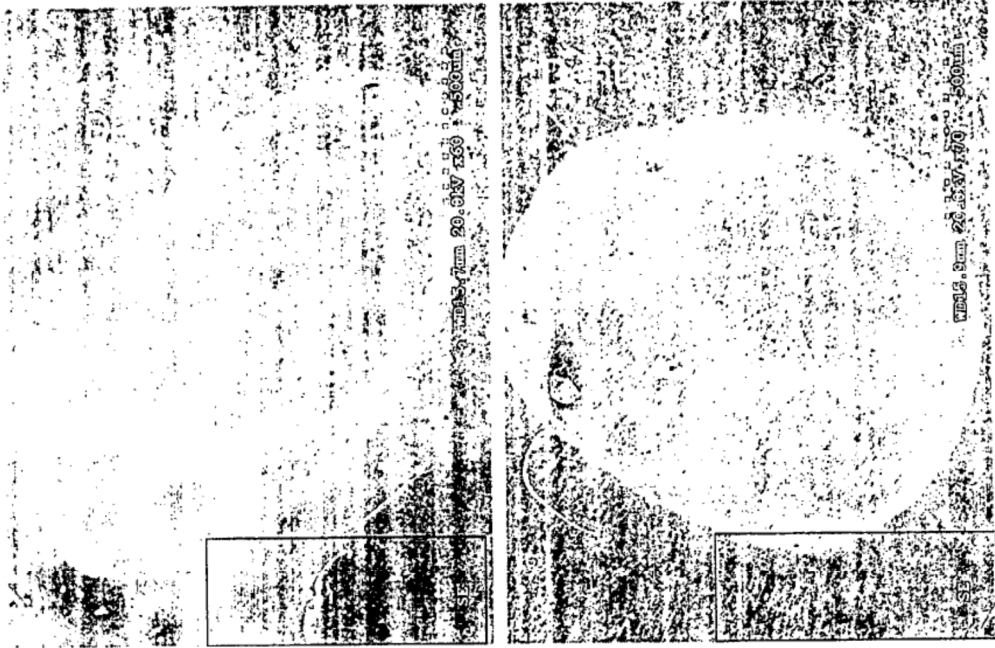


FIG. 4A

FIG. 4B

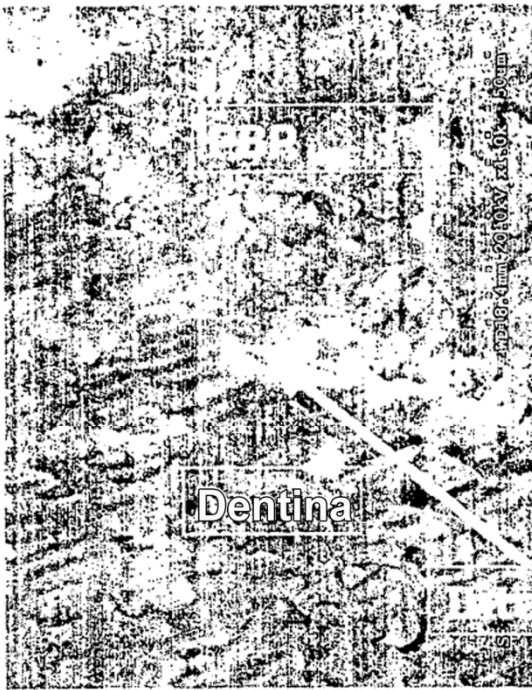


FIG. 5A



FIG. 5B