

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 256**

51 Int. Cl.:

**A61L 24/02** (2006.01)

**A61K 6/033** (2006.01)

**A61K 6/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2002 E 02760036 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 1443981**

54 Título: **Multicomponentes pastosos para cementos fosfocálcicos inyectables**

30 Prioridad:

**14.11.2001 CH 208601**

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

**09.09.2015**

73 Titular/es:

**ECOLE POLYTECHNIQUE FÉDÉRALE DE  
LAUSANNE (EPFL) (100.0%)  
EPFL-TTO, EPFL Innovation Park J  
1015 Lausanne, CH**

72 Inventor/es:

**LEMAITRE, JACQUES;  
PITTET, CHRISTIAN y  
BRENDLEN, DAVID**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 545 256 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**

Multicomponentes pastosos para cementos fosfocálcicos inyectables.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a los cementos de rellenos óseos inyectables, más particularmente a los cementos fosfocálcicos hidráulicos.

10 **Estado de la técnica**

Los cementos de relleno óseo inyectables se presentan en dos formas bien distintas: los cementos acrílicos que endurecen mediante una reacción de polimerización, y los cementos fosfocálcicos hidráulicos (CPHC: Calcium Phosphate Hydraulic Cements) que endurecen mediante una reacción de disolución y precipitación de especies que contienen fosfatos y/o cationes cálcicos.

Los cementos CPHC a los que se refiere la presente invención endurecen a partir del momento en el que se mezclan uno o varios polvos secos con una cierta cantidad de un componente líquido. Esto implica que los componentes iniciales son por lo menos dos, y que en el momento en el que estos componentes se mezclan, se calcula el tiempo ya que la reacción de fraguado se activa y la pasta así obtenida comienza a endurecerse, hasta formar un cuerpo sólido.

El poco tiempo a disposición para la mezcla, así como la necesidad de llevar a cabo esta mezcla en unas condiciones estériles han empujado a los fabricantes de cementos de relleno óseo a proponer unos sistemas de mezclas mecánicas. Estos sistemas presentan la ventaja de una mejor reproducibilidad de las propiedades del cemento obtenido, así como una mayor facilidad de uso (con respecto a una mezcla realizada a mano). Sin embargo, los sistemas desarrollados son frecuentemente complicados, difíciles de manejar y relativamente caros. Esta complejidad proviene principalmente del hecho de que la obtención de una mezcla homogénea a partir de un polvo seco y de un líquido es una operación delicada. Se ha propuesto un sistema de mezcla para cementos fosfocálcicos en la patente EP0976443. Este permite la obtención de una pasta de relación sólido/líquido idéntica a la de las cantidades mezcladas (la totalidad del polvo está efectivamente mezclada), dificultad que el sistema de la patente WO98/15314 no ha superado, según los inventores de la patente EP0976443. Se ha patentado otro sistema de mezcla, para el cemento Noian SRS<sup>®</sup>, (documento US 6149655), pero demuestra claramente la dificultad de obtención de una pasta homogénea a partir de un polvo y de un líquido ya que recomienda repetir el gesto de mezcla de 60 a 90 veces antes de la obtención de una pasta homogénea. Para los cementos acrílicos también ha sido patentado un número importante de sistemas de mezcla, pero son también complicados y difíciles de manejar.

Los sistemas desarrollados hasta la fecha para los cementos de relleno óseo son por lo tanto complicados, difíciles de manejar, relativamente caros y presentan una etapa de mezcla separada de la de la inyección.

La presente invención propone en particular un nuevo procedimiento para la preparación y la inyección de cemento. Esto permite una disminución de las manipulaciones de la pasta de cemento así como un ahorro de tiempo entre el momento de la mezcla y el de la inyección. Esto es posible mezclando dos componentes pastosos que contienen cada uno una especie reactiva. En efecto, el tiempo necesario para la obtención de una pasta homogénea a partir de dos pastas es mucho más corto que a partir de un polvo y de un líquido, ya que la etapa de humectación de los polvos está ya realizada en el momento de mezclar las pastas. El presente procedimiento propone por lo tanto presentar los componentes iniciales de cementos hidráulicos fosfocálcicos en forma de pastas.

Además, efectuando un desgasificado previo de los componentes pastosos, el procedimiento según la invención permite la obtención de un cemento desaireado de compacidad superior con respecto a los cementos fosofocálcicos del estado de la técnica.

**Exposición de la invención**

55 La presente invención se refiere a la presentación de un cemento fosfocálcico en forma de por lo menos dos componentes iniciales pastosos, que contienen cada uno una especie reactiva en suspensión. Dichos componentes no precipitan y no forman por lo tanto cemento mientras no estén mezclados, produciéndose la reacción de precipitación sólo durante la mezcla de dichos componentes.

60 Esta presentación en forma pastosa permite por ejemplo la utilización fácil del producto inyectable en odontología o en cirugía, por ejemplo con la ayuda de una jeringa o de una pistola de doble cuerpo que contiene un paso común para la mezcla de los componentes.

65 Esta presentación permite al clínico prescindir de la etapa de mezcla manual ya que permite llevar a cabo al mismo tiempo la mezcla y la inyección por simple acción sobre un pistón o un gatillo. Además, el hecho de prescindir de la mezcla manual clásica con espátula permite evitar la incorporación de burbujas de aire en la pasta, siendo éstas

perjudiciales para las propiedades mecánicas del cemento. A fin de hacer el cemento endurecido lo más compacto posible y asegurar unas propiedades mecánicas lo más reproducibles posibles, las pastas son desgasificadas en el momento de su preparación.

5 La ventaja de la mezcla de dos componentes pastosos reside en el hecho de que la mezcla se puede realizar durante la inyección, lo que limita las etapas, así como las manipulaciones del cemento.

Es posible aplicar la presente invención a cualquier tipo de cemento fosfocálcico, utilizando las reacciones de síntesis de cemento para determinar las especies reactivas a utilizar. Tales reacciones se encuentran en gran número en la bibliografía y en particular en la publicación: J. Lemaitre "Injectable calcium phosphate hydraulic cements: new developments and potential applications", Inn. Technol. Biol. Med. Vol. 16 (Sp. N°1), 109, 1995.

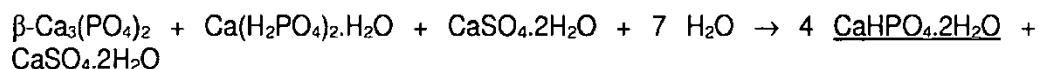
10 Se pueden, en particular, citar los cementos de tipo brushita que pueden ser utilizados. Estos se obtienen a partir de mezclas de fosfato tricálcico y de fosfato monocálcico monohidratado y de otras sales poco solubles de calcio o de sodio en medio acuoso.

Según la duración de estabilidad deseada de los componentes pastosos, el experto en la materia seleccionará las reacciones cuyas especies reactivas presentan la estabilidad en solución deseada. En efecto, el experto en la materia sabe calcular la estabilidad de las sustancias reactivas en soluciones acuosas aplicando, por ejemplo, los cálculos de solubilidad de los fosfatos en medio acuoso expuestos en la publicación: G. Vereecke y J. Lemaitre "Calculation of solubility diagrams in the system  $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-KOH-HNO}_3\text{-CO}_2\text{-H}_2\text{O}$ ." Journal of Crystal Growth vol. 104, 820, 1990.

#### Modos de realización

25 **Ejemplo 1: cemento fosfocálcico de tipo brushita presentado en forma de dos componentes pastosos.**

La reacción que tuvo lugar en el momento de la mezcla de las dos pastas es la siguiente:



↓

30 Las pastas pueden presentarse de la siguiente manera:

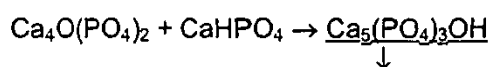
- Pasta 1: \* 1,142 g de  $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ,
- 35 \* 0,636 g de solución de  $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$  50 mmol/l
- Pasta 2: \* 0,743 g de  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,
- \* 0,322 g de  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,
- 40 \* 0,514 g de agua

45 El yeso  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  entra en la composición de la pasta 2 por razones anexas (retraso en el fraguado del cemento, mejor tolerancia del cemento *in vivo*, etc.)

Es posible añadir a la pasta 1 o 2, o en las dos, unos adyuvantes poliméricos, unos estabilizantes de suspensión, unos retardadores de fraguado (por ejemplo  $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ), unos radio-opacificantes, por ejemplo a base de yodo, o también unos agentes medicamentosos (antibióticos, antimitóticos, agentes promotores de la regeneración ósea, etc.).

50 **Ejemplo 2: cemento fosfocálcico de tipo del ejemplo 4 de la patente US5522893 (WO9420064) de Chow y Takagi.**

La reacción que tiene lugar en el momento de la mezcla de las dos pastas es la siguiente:



↓

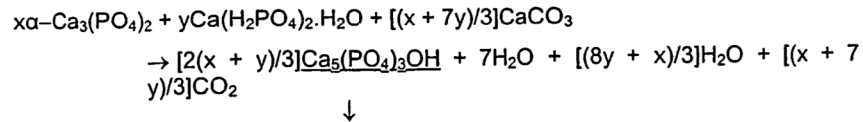
Las pastas pueden presentarse de la manera siguiente:

- 60 - Pasta 1: \* 3,66 g de  $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$ ,
- \* 1,85 g de agua estéril

- Pasta 2: \* 1,36 g de CaHPO<sub>4</sub>,  
 \* 2,30 g de Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>OH,  
 \* 1,85 g de ácido ortofosfórico 10 mmol/l

**Ejemplo 3: Cemento fosfocálcico apatítico de tipo Norian SRS<sup>®</sup>. Este tipo de cemento se describe en la patente US 5129905.**

La reacción que tiene lugar en el momento de la mezcla de las dos pastas es la siguiente:



Las pastas pueden presentarse de la siguiente manera:

- Pasta 1: \* 1,53 g de  $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  
 \* 0,31 g de CaCO<sub>3</sub>,  
 \* 0,90 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 100 mmol/l  
 - Pasta 2: \* 0,16 g de Ca(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O,  
 \* 1,68 g de Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>OH,  
 \* 0,80 g de ácido ortofosfórico 10 mmol/l

Los cementos obtenidos según el método de la invención son más densos que los obtenidos por los métodos tradicionales que implican uno o varios polvos secos mezclados a un componente líquido. Esto es el resultado de la desgasificación de las pastas iniciales, etapa que no es posible en los métodos conocidos ya que no se dispone del tiempo necesario.

Como en el ejemplo 1, es posible añadir a las pastas de los ejemplos 2 y 3 diferentes sustancias.

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento de fabricación de un cemento fosfocálcico destinado a ser inyectado, que se obtiene mediante la mezcla de por lo menos dos componentes iniciales, caracterizado por que cada componente inicial:
- 5
- está en forma de pasta,
  - contiene por lo menos una especie reactiva en suspensión,
- 10
- dichos componentes no precipitan y no forman cemento mientras no estén mezclados,
- y por que se realiza una etapa de desgasificación en dichos componentes antes de mezclarlos.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el cemento fosfocálcico es DCPD (fosfato dicálcico dihidratado) y las especies reactivas son  $\beta$ -TCP (beta fosfato tricálcico) y MCPM (fosfato monocálcico monohidratado).
- 15
3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el cemento fosfocálcico es OHAP (hidroxiapatita) y las especies reactivas son TTCP (monóxido de fosfato tetracálcico) y DCPA (fosfato dicálcico anhidro).
- 20
4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el cemento fosfocálcico es OHAP (hidroxiapatita) y las especies reactivas son  $\alpha$ -TCP (alfa fosfato tricálcico), MCPM (fosfato monocálcico monohidratado) y CC (carbonato de calcio).
- 25
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que los componentes pastosos comprenden agua.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que unos adyuvantes poliméricos y/o unos estabilizantes de suspensión y/o unos retardadores de fraguado y/o unos radio-opacificantes y/o también unos agentes medicamentosos son añadidos a uno o varios de dichos componentes pastosos.
- 30
7. Conjunto constituido por al menos dos componentes pastosos, tales como los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y por una jeringa de doble cuerpo que contiene un paso común para la mezcla de dichos componentes, comprendiendo cada componente una o varias especies reactivas que, reaccionando con la o las especie(s) reactiva(s) del componente o de los otros componentes, da como resultado la obtención de un cemento fosfocálcico.
- 35
8. Utilización de los componentes según la reivindicación 1, caracterizada por que dichos componentes son introducidos en un objeto de varios compartimentos, estando un sistema de mezcla previsto para poner en contacto dichos componentes durante la inyección.
- 40
9. Componentes pastosos tales como los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su utilización en cirugía u odontología.