

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 935**

51 Int. Cl.:

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 24/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2008** **E 08716830 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015** **EP 2117612**

54 Título: **Cemento de fosfato de calcio inyectable que libera un inhibidor de la resorción ósea**

30 Prioridad:

14.02.2007 EP 07290185

14.02.2007 US 901090 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2015

73 Titular/es:

GRAFTYS (33.3%)

**Eiffel Park 415, Rue Claude Nicolas Ledoux Pôle
activités Aix en Provence**

13854 Aix en Provence Cedex 3, FR;

UNIVERSITE DE NANTES (33.3%) y

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS) (33.3%)**

72 Inventor/es:

BOULER, JEAN-MICHEL;

BUJOLI, BRUNO;

JANVIER, PASCAL;

KHAIROUN, IBRAHIM y

ARGENSON, JEAN-NOËL

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 550 935 T3

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

DESCRIPCIÓN

Cemento de fosfato de calcio inyectable que libera un inhibidor de la resorción ósea

5 **[0001]** La invención se refiere a un cemento de fosfato de calcio apatítico macroporoso, resorbible e inyectable con una alta resistencia a la compresión, útil como cemento óseo y que libera un inhibidor de la resorción ósea.

[0002] El hueso es un compuesto de biopolímeros, principalmente colágeno y un componente inorgánico
10 identificado como carbonato hidroxipatito, aproximado como $(Ca,Mg,Na,M)_{10}(PO_4,CO_3,HPO_4)_6(OH,Cl)_2$.

[0003] La desregulación de la actividad ósea de un individuo es la causa de muchas patologías óseas tales como la osteoporosis, enfermedad de Paget y tumores osteolíticos. Teniendo en cuenta, en particular, el aumento de la esperanza de vida humana, la osteoporosis se ha convertido en un problema de salud pública y se ha llevado a
15 cabo mucha investigación para remediarla. Puesto que las patologías óseas que se consideran son causa de un desequilibrio en la remodelación ósea en beneficio de la actividad de los osteoclastos, una de las vías de tratamiento prevista consiste en reducir la actividad de los osteoclastos, con el fin de ralentizar la degradación del material óseo.

[0004] Estudios realizados con diferentes ácidos gem-bisfosfónicos, han mostrado su potencia inhibidora en la actividad de los osteoclastos (G. A. Rodan y col., *Therapeutic Approaches to Bone Diseases*, 1 Sep. 2000, Vol. 289, *Science*, pp. 1508-1514). Se ha aprobado en varios países el uso de algunos de ellos como medicamentos, en especial, de etidronato, clodronato, pamidronato, alendronato, risedronato, tiludronato e ibandronato. Se han publicado datos para otros compuestos de ácido gem-bisfosfónico, en especial el zoledronato, incadronato, olpadronato y neridronato. Los ácidos gem-bisfosfónicos que se usan actualmente para el tratamiento de las
25 lesiones óseas se usan sistémicamente y, como resultado, dan lugar a algunos efectos secundarios indeseables. Pueden producir trastornos renales y osteonecrosis de mandíbula (Eckert A. W., *Cancer Treatment Reviews*, 2006, pendiente de publicación) cuando se administran por vía intravenosa, y trastornos del sistema digestivo, en especial úlceras de esófago o estómago, cuando se administran por vía oral [(Lin J. H., *Bone* 1996; 18; 75-85) o (Thiébaud D. y col., *Osteoporos Int.* 1994; 76-73)]. Otro inconveniente de la administración oral está en el bajo nivel de
30 absorción del principio activo en el material óseo.

[0005] Hasta la fecha, se ha usado una gran variedad de materiales de implante para reparar, restaurar y aumentar huesos. Los implantes más habitualmente usados incluyen hueso autólogo, polímeros sintéticos y metales inertes. Los protocolos que usan estos materiales tienen desventajas significativas que pueden incluir dolor en el
35 paciente, riesgo de infección durante operaciones, falta de biocompatibilidad, coste, y el riesgo de que las piezas insertadas puedan dañar más el hueso. Por lo tanto, un objetivo principal de los científicos de biomateriales ha sido desarrollar nuevos sustitutos de hueso que se puedan usar como alternativas a estas técnicas convencionales para la reparación esquelética.

40 **[0006]** Los cementos óseos, tales como los cementos basados en poli(metacrilato de metilo) (PMMA) ofrecen ciertas ventajas evitando el uso de implantes sólidos, pero tienen también ciertas desventajas. Se sabe que los metacrilatos y ácido acrílico son irritantes para los tejidos vivos, y cuando los cementos basados en PMMA se curan in vivo, se generan radicales libres, que pueden dañar los tejidos de alrededor. Además, la reacción de polimerización para estos materiales es altamente exotérmica, y el calor que evoluciona durante el curado puede
45 dañar los tejidos. Además, estos materiales no son biodegradables.

[0007] El concepto y las ventajas potenciales de un cemento apatítico o de fosfato de calcio (CPC) como un posible material restaurador, fue introducido por primera vez por LeGeros y col. en 1982 ("Apatitic Calcium Phosphates : Possible Restorative Materials", *J Dent Res* 61 (Spec Iss):343).
50

[0008] Actualmente hay varios productos comerciales de CPC. El CPC tiene las siguientes ventajas: maleabilidad que permite que se adapten al sitio y forma del defecto. La introducción de cementos de fosfato de calcio inyectables mejora mucho la manipulación y el suministro de los cementos y abre campos de nuevas aplicaciones para los CPC.
55

[0009] Los sistemas de CPC consisten en un componente en polvo y uno líquido. El componente en polvo normalmente está formado por uno o más compuestos de fosfato de calcio con o sin sales de calcio adicionales. Otros aditivos están incluidos en pequeñas cantidades para ajustar los tiempos de curado, aumentar la inyectabilidad, reducir el tiempo de cohesión o hinchamiento, y/o introducir macroporosidad.

[0010] Dichos materiales se describen, por ejemplo, en los documentos EP 0416761, US 4880610, US 5053212, EP 0664133, EP 0543765, WO 96/36562, y WO 2004/000374.

5 [0011] El documento FR-2715853 describe composiciones para biomateriales para la resorción/sustitución de tejidos de soporte, que comprenden una fase mineral compuesta de BCP o fosfato de calcio y titanio, y una fase acuosa líquida que comprende una solución acuosa de un polímero basado en celulosa. Estas composiciones inyectables no contienen principio activo.

10 [0012] También se conocen sustitutos óseos no inyectables, que están en forma de implantes. Por ejemplo, H. Denissen y col. (*J. Periodontol*, Vol. 71, No. 2, febrero 2000, pág. 280-296) describen implantes de hidroxiapatito modificado por absorción de un ácido gem-bisfosfónico particular, en concreto el ácido (3-dimetilamino-1-hidroxipropiliden)-1,1-bisfosfónico u olpadronato. Se dice que la liberación en el sitio del ácido promueve la reconstrucción ósea. Sin embargo, el propio hidroxiapatito tiene el inconveniente de ser muy poco resorbible.

15 [0013] La solicitud internacional WO03/074098 describe un compuesto fosfocálcico modificado obtenido por la adición de un ácido gem-bisfosfónico o una sal de metal alcalino o metal alcalinotérreo del mismo a una suspensión de un precursor de compuesto fosfocálcico en agua ultrapura, agitando el medio de reacción a temperatura ambiente, y después recuperando el sedimento por centrifugación, lavando el sedimento con agua ultrapura, 20 seguido de filtración y secado en aire a temperatura ambiente. El documento WO03/074098 también describe una suspensión del compuesto fosfocálcico modificado así obtenido en una solución o un hidrogel, y el uso de la composición inyectable así obtenida para el tratamiento de la osteoporosis y tumores osteolíticos. Los autores de la invención WO03/074098 recomiendan por lo tanto, una administración local de un ácido gem-bisfosfónico, proporcionando la fase fosfocálcica una fuente de calcio y de fosfato necesaria para la estimulación de la 25 remodelación ósea.

[0014] Los autores de la presente invención ahora han encontrado sorprendentemente un procedimiento para producir un cemento óseo de fosfato de calcio, es decir, un cemento autoendurecible, que tiene una resistencia a la compresión cercana al hueso, que es resorbible para su sustitución por nuevo material óseo y que presenta una 30 liberación de un compuesto gem-bisfosfónico, es decir, un ácido bisfosfónico o una sal del mismo, que permite una regulación del remodelado óseo.

[0015] Primero, los autores de la presente invención han mostrado que se puede obtener un cemento de fosfato de calcio autoendurecible que comprende un compuesto gem-bisfosfónico con un tiempo de curado 35 adecuado para un uso quirúrgico, mientras que dicho compuesto gem-bisfosfónico muestra una actividad de retraso del curado. De hecho, los grupos fosfonato de los compuestos gem-bisfosfónicos compiten con grupos fosfato de la pasta de cemento en la siguiente reacción de curado. Por consiguiente, el producto final tiene su tiempo de curado y endurecimiento modificados.

40 Propuesta mecánica

[0016] En presencia de la fase líquida, el compuesto de fosfato de calcio inicial se hidroliza parcialmente. Son liberados iones Ca^{2+} y PO_4^{2-} . Los compuestos bisfosfónicos forman quelado con los iones Ca^{2+} y pueden dificultar la precipitación de apatito (véase la siguiente reacción: $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ($\alpha\text{-TCP}$) + H_2O $\rightarrow$ Ca^{2+} + PO_4^{2-} + 45 $(\text{Ca},\text{Na})_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (CDA))

[0017] Segundo, los autores de la presente invención han mostrado que se puede obtener un cemento de fosfato de calcio resorbible que comprende un compuesto gem-bisfosfónico. Esto es un efecto técnico inesperado, puesto que se pensaba que la introducción de un compuesto gem-bisfosfónico reducía la potencial resorbabilidad de 50 compuestos fosfocálcicos en general.

[0018] Tercero, los autores de la presente invención han mostrado que se puede obtener un cemento de fosfato de calcio que libera un compuesto gem-bisfosfónico que así es capaz de tener su actividad inhibidora localmente en los osteoclastos. Esto permite resolver los efectos secundarios de una administración oral. Además, la 55 dosis usada en el cemento (por ejemplo, 4 mg/sitio implantado) es mucho menor que la dosis usada para una administración oral (10-70 mg/día durante varios meses). Además, se ha mostrado (*Clin Cancer Res.* 2006 15; 12(20 Pt 2):6222s-6230s, *Chem. Med. Chem.* 2006 Feb;1 (2):267-73) que el hueso tiene una afinidad muy alta por los compuestos gem-bisfosfónicos. Por lo tanto los compuestos gem-bisfosfónicos liberados por el cemento de acuerdo con la invención, serán absorbidos inmediatamente por el hueso cercano alrededor del sitio del implante y será

atrapada toda la dosis liberada.

Definiciones

5 **[0019]** Un "cemento" es el resultado del curado de una pasta que resulta de la mezcla de una fase sólida pulverulenta y una fase líquida.

[0020] El "curado" de un cemento significa el autoendurecimiento sin manipulación a temperatura ambiente o temperatura corporal de la pasta que resulta de la mezcla de la fase sólida y la fase líquida.

10

[0021] Un "cemento inyectable" significa una pasta de cemento suficientemente fluida para fluir a través de una aguja con un diámetro de unos pocos milímetros, preferiblemente entre 1 y 5 mm.

15 **[0022]** Un "cemento de fosfato de calcio" es un cemento en el que la fase sólida pulverulenta está hecha de un compuesto de fosfato de calcio o una mezcla de compuestos de calcio y/o fosfato.

[0023] Un cemento de fosfato de calcio "apatítico" cristaliza en el sistema hexagonal y tiene la fórmula $\text{Ca}_{5x}(\text{PO}_4)_{3x}(\text{OH}, \text{Cl}, \text{F})_x$ con $x \geq 1$.

20 Procedimientos de preparación

[0024] Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un cemento óseo de fosfato de calcio inyectable que libera un derivado gem-bisfosfónico, que comprende la adición de un compuesto gem-bisfosfónico o un precursor de calcio modificado con un derivado gem-bisfosfónico, en la fase sólida o en la fase líquida, en el que la cantidad del derivado gem-bisfosfónico es de hasta 2,5% en peso con respecto al peso de la fase sólida.

30 **[0025]** La cantidad del derivado gem-bisfosfónico y la forma de incorporarlo en el procedimiento de preparación de acuerdo con la invención, es una característica esencial con el fin de proporcionar un cemento de acuerdo con la invención, con un tiempo de curado inicial adecuado para un uso quirúrgico, es decir, inferior a 1 hora, preferiblemente inferior a 30 min.

[0026] Los ácidos bisfosfónicos o sales de los mismos que se pueden usar como compuestos gem-bisfosfónicos corresponden a la fórmula:

35



en donde X o Y representan, independientemente entre sí, H o un catión de metal alcalino o metal alcalinotérreo, y cualquier catión orgánico o inorgánico de interés biológico.

40 R_1 representa H, OH o un halógeno, y

R_2 representa un hidrógeno o un halógeno, un radical alquilo, un radical aminoalquilo en el que el grupo amino lleva opcionalmente un sustituyente alquilo, un radical alquilamino, un radical alquilo que lleva un sustituyente aromático que comprende al menos un átomo de N, un radical alquilo que lleva un grupo tioéter aromático.

45 **[0027]** Cuando R_1 y/o R_2 representan un halógeno, se prefiere en particular Cl.

[0028] Cuando R_2 es un radical alquilo, se prefieren alquilos que contienen de 1 a 6 átomos de carbono.

50 **[0029]** Cuando R_2 es un radical aminoalquilo, se prefieren los radicales $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n$ en los que n es menos de 6.

[0030] Cuando R_2 es un radical alquilaminoalquilo, los radicales preferidos son radicales $\text{R}'\text{R}''\text{N}(\text{CH}_2)_m$ en los que R' y R'' representan, independientemente entre sí, H o un radical alquilo que contiene hasta 5 átomos de carbono y m es menos de 6.

55

[0031] Cuando R es un radical alquilamino, se prefieren los radicales RCNH en los que RC es un cicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono.

[0032] Cuando R_2 es un radical alquilo que lleva un sustituyente aromático que comprende al menos un

átomo de N, se prefieren los alquilos que contienen hasta 3 átomos de carbono y que llevan un grupo piridilo o imidazolilo.

[0033] Cuando R_2 es un radical alquilo que lleva un grupo tioéter aromático, se prefieren los alquilos que contienen hasta 3 átomos de carbono y que llevan un grupo fenilitio en el que el grupo fenilo opcionalmente lleva un sustituyente halógeno.

[0034] Entre estos compuestos gem-bisfosfónicos, se pueden mencionar:

- 10 - etidronato (R_1 -OH, R_2 -CH₃),
- clodronato (R_1 -Cl, R_2 -Cl),
- pamidronato (R_1 -OH, R_2 -CH₂CH₂NH₂),
- alendronato (R_1 -OH, R_2 - (CH₂)₃NH₂),
- risedronato (R_1 -OH, R_2 -CH₂-3-piridina),
- 15 - tiludronato (R_1 -H, R_2 -CH₂-S-C₆H₄-Cl),
- ibandronato (R_1 -OH, R_2 -CH₂-CH₂-N(CH₃)pentilo),
- zoledronato (R_1 -OH, R_2 -CH₂-imidazol),
- incadronato (R_1 -H, R_2 -NH-(cicloheptilo)),
- olpadronato (R_1 -OH, R_2 -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂),
- 20 - neridronato (R_1 -OH, R_2 -(CH₂)₅NH₂).

[0035] Una sal de ácido bisfosfónico puede ser una sal orgánica o mineral, preferiblemente una sal de metal alcalino o metal alcalinotérreo.

25 **[0036]** En una realización preferida, un compuesto gem-bisfosfónico usado en el procedimiento de acuerdo con la invención, se selecciona del grupo que consiste en etidronato, clodronato, pamidronato, alendronato, risedronato, tiludronato, ibandronato, zoledronato, incadronato, olpadronato y neridronato.

[0037] Se pueden usar tres formas de preparar un cemento de acuerdo con la invención:

- 30 - El derivado gem-bisfosfónico se disuelve en la fase líquida del cemento; o
- El derivado gem-bisfosfónico se añade en la fase sólida pulverulenta; o
- El derivado gem-bisfosfónico se asocia químicamente con un precursor de calcio y se añade en la fase sólida o la líquida

35 **[0038]** Cuando el derivado gem-bisfosfónico se disuelve en la fase líquida del cemento, la cantidad de derivado gem-bisfosfónico preferiblemente es de hasta 0,3% en peso con respecto al peso de la fase sólida.

[0039] Cuando el derivado gem-bisfosfónico se añade a la fase sólida pulverulenta, la cantidad de compuesto gem-bisfosfónico preferiblemente es de hasta 5% en peso con respecto al peso de la fase sólida.

[0040] Cuando el derivado gem-bisfosfónico se asocia químicamente con un precursor de calcio y se añade en la fase sólida o la líquida, la cantidad del compuesto gem-bisfosfónico preferiblemente es de hasta 0,15% en peso con respecto al peso de la fase sólida.

45 **[0041]** La asociación química del compuesto gem-bisfosfónico se puede obtener añadiendo un ácido gem-bisfosfónico o una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, o/y cualquier catión orgánico o inorgánico del mismo de interés biológico a una suspensión de un precursor de compuesto fosfocálcico, en un disolvente preferiblemente un medio acuoso (p.ej., agua ultrapura), agitando el medio de reacción a temperatura ambiente, y después recuperando el compuesto formado por centrifugación. Después, el compuesto se puede purificar lavando

50 con agua ultrapura, seguido de filtración y secado al aire a temperatura ambiente.

[0042] El precursor de calcio se selecciona de:

55 i) ortofosfatos de calcio. A modo de ejemplo, se puede mencionar alfa o beta-fosfato de tricalcio (en general indicado como α -TCP, β -TCP), CDA, que es un hidroxiapatito deficiente en calcio (obtenido, por ejemplo, por hidrólisis alcalina de un hidrogenoortofosfato de calcio), hidroxiapatito (HA), fosfato de dicalcio anhidro (DCPA), CaHPO₄; fosfato de dicalcio dihidrato (DCPD), CaHPO₄·2H₂O, fosfato de tetracalcio (TTCP), Ca₄P₂O₉; fosfato de calcio amorfo (ACP), Ca_x(PO₄)_y·H₂O; fosfato de monocalcio monohidrato (MCPH), CaH₄(PO₄)₂·H₂O; y

ii) sales de calcio que no son fosfato, p. ej. CaCO_3 , CaSO_4

[0043] "Agua ultrapura" significa agua que tiene una resistividad en la región de 18 MΩ.cm. La agitación a temperatura ambiente preferiblemente se mantiene durante un periodo de entre 1 hora y 72 horas, por ejemplo, durante 48 horas. La naturaleza de la agitación y el tamaño de partículas del precursor de calcio, pueden tener efecto en la proporción de compuesto gem-bisfosfónico que se puede injertar. Por lo tanto, se prefiere que cuando se ha seleccionado un tamaño de partículas dado para el precursor de calcio, adaptar la agitación para así no modificar dicho tamaño de partículas.

10 **[0044]** Más preferiblemente, el precursor de calcio modificado con un compuesto gem-bisfosfónico y usado en el procedimiento de acuerdo con la invención es apatito deficiente en calcio (CDA), α -TCP, DCPD o CaCO_3 .

Cementos

15 **[0045]** La presente invención se refiere además a un cemento óseo de fosfato de calcio apatítico inyectable que libera un compuesto gem-bisfosfónico que se puede obtener de acuerdo con el procedimiento de la presente invención como se ha descrito antes.

20 **[0046]** Los cementos de fosfato de calcio (CPC) son materiales que consisten en una fase líquida que es agua o una solución acuosa y una fase sólida pulverulenta que contiene uno o más compuestos sólidos de sales de calcio y/o fosfato, de modo que si se mezclan las fases líquida y sólida en una relación adecuada, forman una pasta que a la temperatura ambiente o corporal cura por precipitación de uno o más de otros compuestos sólidos, de los cuales uno es un fosfato de calcio. Los CPC de acuerdo con la invención son del tipo CDHA (hidroxiapatito deficiente en calcio).

25 **[0047]** El CPC de acuerdo con la invención es inyectable. De hecho, en los últimos años, han aumentado espectacularmente las fracturas osteoporóticas. Teniendo en cuenta la falta de tratamiento adecuado y el número creciente de personas ancianas, se espera que esta tendencia continúe. Las fracturas osteoporóticas a menudo son muy difíciles de reparar, porque el hueso está muy débil. Por lo tanto no se pueden insertar tornillos para sujetar las placas de osteosíntesis. Una forma de resolver el problema es inyectar un CPC en el hueso osteoporótico para reforzarlo.

30 **[0048]** Los compuestos de calcio y/o fósforo útiles en la invención como un componente de la fase sólida incluyen hidroxiapatito (HA) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; fosfato de calcio amorfo (ACP), $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot \text{H}_2\text{O}$; fosfato de monocalcio monohidrato (MCPH), $\text{CaH}_4(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; fosfato de dicalcio dihidrato (DCPD), $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, llamado también brushite; fosfato de dicalcio anhidro (DCPA), CaHPO_4 ; apatito precipitado o deficiente en calcio (CDA), $(\text{Ca}, \text{Na})_{10}(\text{PO}_4, \text{HPO}_4)_6(\text{OH})_2$; alfa- o beta-fosfato de tricalcio (α -TCP, β -TCP), $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; fosfato de tetracalcio (TTCP), $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$, y carbonato de calcio, CaCO_3 .

40 **[0049]** Se prefieren los compuestos de fosfato de calcio resorbible.

[0050] Se prefiere una fase sólida pulverulenta que comprende uno o más compuestos de calcio y/o fosfato seleccionados del grupo que consiste en HA, α -TCP, β -TCP, ACP, MCPH, DCPA, CDA, CaCO_3 , y mezclas de los mismos.

45 **[0051]** De acuerdo con una realización particular, la fase sólida también puede comprender al menos un polímero sintético o biopolímero (p. ej., HPMC).

[0052] Es más preferida una fase sólida pulverulenta que comprende α -TCP. El α -TCP tiene la fórmula $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. El α -TCP se transforma fácilmente en hidroxiapatito deficiente en calcio (CDA) en solución acuosa. Esta propiedad se usa para formar CPC apatíticos. Una cantidad preferida de α -TCP está comprendida entre 5% y 100%, más preferiblemente 30% y 80%, y lo más preferiblemente 30% y 70% de la fase sólida.

50 **[0053]** Una fase sólida pulverulenta preferida consiste en una mezcla de α -TCP, DCPA, CDA y CaCO_3 .

55 **[0054]** Otra fase sólida pulverulenta preferida consiste en una mezcla de α -TCP, DCPD, CDA, MCPH y un biopolímero tal como HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa).

[0055] La fase líquida puede consistir en una o más soluciones acuosas que contienen uno o varios de los

componentes de la tabla I, en la que dicho componente se puede elegir entre los respectivos compuestos y mezclas de los mismos, mostrados en la tabla I.

Tabla I: Fases líquidas adecuadas

5

Componente	Compuestos
Sodio	NaF, NaCl, Na ₂ CO ₃ , NaHCO ₃ , Na ₂ SO ₄ , Na ₂ SiO ₃ , ortofosfatos de Na
Potasio	KF, K ₂ CO ₃ , K ₂ SO ₄ , KCl, K ₂ SiO ₃ , ortofosfatos de K
Magnesio	MgHPO ₄ , Mg ₃ (PO ₄) ₂ ·xH ₂ O, MgF ₂ , MgCO ₃ , MgO, CaMg(CO ₃) ₂ , Mg(OH) ₂
Zinc	Zn ₃ (PO ₄) ₂ ·xH ₂ O, ZnF ₂ , ZnCO ₃ , ZnSO ₄ , ZnO, Zn(OH) ₂ , ZnCl ₂
Calcio	Ca ₅ (PO ₄) ₃ OH, CaSO ₄ , CaSO ₄ ·½H ₂ O, CaSO ₄ ·2H ₂ O, CaF ₂ , CaCO ₃ , CaCl ₂
Biopolímeros	Proteínas, péptidos, proteoglicanos, glucosaminoglucanos, hidratos de carbono
Ácidos orgánicos	Ácido cítrico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido tartárico
Ácidos inorgánicos	Ácido fosfórico
Polímeros sintéticos	Ácido poliláctico, ácido poliglicólico
Factores de crecimiento	TGF-β, osteocalcina, proteínas GLA

[0056] Preferiblemente, las concentraciones de soluciones acuosas de los compuestos descritos antes como fases líquidas son entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 5% en peso.

- 10 **[0057]** Una fase líquida preferida consiste en una solución acuosa de Na₂HPO₄, una solución acuosa de NaH₂PO₄ o una solución de ácido cítrico. Más preferiblemente, la fase líquida consiste en una solución acuosa de Na₂HPO₄. Por ejemplo, se puede usar una solución de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% en peso de Na₂HPO₄ en agua destilada, una solución de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% en peso de NaH₂PO₄ en agua destilada, o una solución de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% en peso de ácido cítrico en
15 agua destilada.

[0058] El pH de la fase líquida debe estar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10, preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 9, lo más preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7.

20

[0059] Preferiblemente, la relación de fase líquida/fase sólida (L/S) es entre aproximadamente 0,20 y aproximadamente 0,9 ml/g, más preferiblemente entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 0,8 ml/g, todavía preferiblemente entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 0,45 ml/g, lo más preferiblemente de aproximadamente 0,30 a aproximadamente 0,45 ml/g.

25

[0060] Preferiblemente, la relación de fase líquida/fase sólida (L/S) es entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 0,9 ml/g, más preferiblemente entre aproximadamente 0,30 ml/g y aproximadamente 0,45 ml/g, siendo la fase líquida una solución acuosa de Na₂HPO₄.

- 30 **[0061]** Preferiblemente, la relación de fase líquida/fase sólida (L/S) es entre aproximadamente 0,25 ml/g y aproximadamente 0,9 ml/g; más preferiblemente entre aproximadamente 0,30 y aproximadamente 0,45 ml/g, siendo la fase líquida una solución acuosa de Na₂HPO₄.

- 35 **[0062]** Preferiblemente, la relación de fase líquida/fase sólida (L/S) es entre aproximadamente 0,20 ml/g y aproximadamente 0,8 ml/g, más preferiblemente entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 0,30 ml/g, siendo la fase líquida una solución acuosa de ácido cítrico.

- 40 **[0063]** El tiempo de curado de un CPC depende de la composición de los componentes del polvo y líquido, la relación de polvo a líquido, proporción de los componentes de fosfato de calcio y los tamaños de partículas de los componentes en polvo. El tiempo de curado del cemento es una propiedad importante del cemento. Si el tiempo de curado es demasiado rápido, el cirujano no tiene tiempo de usar el cemento antes de que esté duro. Si el tiempo de curado es demasiado largo, el cirujano debe esperar hasta que el/ella pueda cerrar la herida.

- 45 **[0064]** El tiempo de curado normalmente se mide en una muestra moldeada con un aparato de aguja de Gillmore. Esta prueba básicamente mide cuando la pasta de cemento hidratante desarrolla algún valor finito de resistencia a la penetración. Define un tiempo de curado inicial y un tiempo de curado final basado en el momento de tiempo en que una aguja de un tamaño y peso particulares penetra una pasta de cemento a una profundidad dada o no consigue penetrar la pasta de cemento. El aparato de aguja de Gillmore consiste en dos agujas con un diámetro

diferente y un peso diferente. La primera aguja con el diámetro mayor y el peso menor mide el tiempo de curado inicial y la segunda con el diámetro menor y el peso mayor mide el tiempo de curado final (C266 ASTM estándar).

[0065] El tiempo de curado inicial del cemento de acuerdo con la invención es adecuado para un uso quirúrgico, es decir, menos de 1 hora, preferiblemente menos de aproximadamente 45 min. Preferiblemente, está comprendido entre aproximadamente 10 min y aproximadamente 45 min, más preferiblemente aproximadamente 15 min y aproximadamente 40 min, los más preferiblemente entre aproximadamente 20 min y aproximadamente 35 min.

[0066] El tiempo de curado final del cemento de acuerdo con la invención, está comprendido entre aproximadamente 40 min y aproximadamente 3 h, preferiblemente aproximadamente 40 min y aproximadamente 2 h, lo más preferiblemente entre aproximadamente 40 min y aproximadamente 1 h.

[0067] En la realización preferida, la resistencia a la compresión del cemento endurecido de acuerdo con la invención es mayor que aproximadamente 10 MPa, preferiblemente mayor que aproximadamente 20 MPa.

[0068] Con el fin de prevenir cualquier extravasación del cemento en los tejidos que rodean el hueso, es muy importante visualizar el cemento. La forma más fácil es aumentar la radioopacidad del cemento, por ejemplo, mediante agentes de contraste. Por ejemplo, se pueden usar polvos metálicos de tántalo, titanio o tungsteno. Puede ser preferible usar agentes líquidos en cementos parcialmente bioresorbibles, tales como compuestos de yodo tales como yopamidol, yohexol y yotrolano. Preferiblemente, se usa sulfato de bario.

Usos

[0069] Un objeto adicional de la invención es el uso de un CPC inyectable de acuerdo con la invención para rellenar un defecto o fractura de hueso causada por traumatismo, osteoporosis, tumores osteolíticos, y cirugías articulares o de prótesis dentales. Esto incluye una etapa de cirugía, pero los CPC inyectables de acuerdo con la invención pueden alcanzar partes inaccesibles del cuerpo y son adecuados para procedimientos de cirugía mínimamente invasivos que pretenden reducir el daño y el dolor, a la vez que acortan el tiempo antes de volver a la función. Este procedimiento de tratamiento comprende la introducción en el defecto o fractura de hueso a través de una aguja, de un CPC inyectable de acuerdo con la invención.

[0070] Por ejemplo, se pueden usar en vertebroplastia percutánea. Esta consiste en un procedimiento de punción percutáneo para estabilizar y alinear el colapso vertebral de la columna vertebral torácica y lumbar, lo más a menudo como resultado de la osteoporosis.

En el transcurso de la osteoporosis, se puede producir un colapso vertebral muy doloroso en la región de la columna vertebral torácica (TSC) y lumbar (LSC) como resultado de la capacidad reducida de llevar carga de la estructura esquelética. Esto produce una mayor o menor deformación distinta de las vértebras, e incluso el colapso vertebral. Ambos casos se pueden reconocer fácilmente por rayos X. Incluso es posible un colapso vertebral completo y deformación distinta de la columna vertebral entera.

Con anestesia local, o si se desea con narcosis completa, se inserta una aguja de punción fina en la vértebra, p. ej., bajo guía de rayos X. En un determinado punto de la vértebra (el llamado pedicelo), el hueso puede ser punzado por la aguja sin riesgo. Después, se inyecta el cemento óseo fluido en la vértebra mediante la aguja de punción; después de que endurezca el cemento, la vértebra se estabiliza (vertebroplastia). Si la vértebra está gravemente deformada (p. ej., en el caso de una formación de cuña), la vértebra colapsada se alinea antes de inyectar el cemento. Se inserta un balón en la vértebra por la aguja de punción y se hincha con fluido con presión alta. Después de un estiramiento con éxito, se retira el balón y la cavidad resultante se rellena con cemento óseo (cifoplastia con balón).

[0071] Un objeto adicional de la invención es el uso de un CPC inyectable de acuerdo con la invención para rellenar un defecto dental.

[0072] Un objeto complementario de la invención es un kit para preparar un cemento óseo de fosfato de calcio inyectable que libera un derivado gem-bisfosfónico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, que comprende un derivado gem-bisfosfónico o un precursor de calcio modificado con un compuesto gem-bisfosfónico, una fase sólida y una fase líquida.

[0073] La invención se ilustrará con más detalle en vista de las siguientes figuras y ejemplos.

FIGURAS**[0074]**

Figura 1: Espectro de RMN VACP MAS ^{31}P de CDA modificado [10,4% en peso de alendronato], que muestra el componente de alendronato asociado con el CDA (véase el ejemplo 1). Los espectros se registraron con una frecuencia de rotación de 12 kHz y un campo magnético de 7,0 T.

Figura 2: Espectros de MAS ^{31}P de cementos (véase el ejemplo 5) después de 1 semana de tiempo de curado. Referencia = sin alendronato añadido, sólido = polvo de alendronato mezclado con el componente sólido del cemento, solución = alendronato disuelto en el componente líquido del cemento, CDA = alendronato químicamente asociado con el componente de CDA.

Figura 3: (vista superior) espectro de MAS-RMN de ^{31}P de pulso único de α -TCP modificado [4,7% en peso de alendronato], (vista inferior) espectro de RMN VACP MAS ^{31}P de α -TCP modificado [4,7% en peso de alendronato] (véase el ejemplo 2).

Figura 4: Microscopía electrónica de barrido (observación en el modo de electrón retrodisperso) vista de un cuerpo vertebral de oveja implantado con una dosis de 3 g de CPC no cargado, 12 semanas después del implante.

Figura 5: Microscopía electrónica de barrido (observación en el modo de electrón retrodisperso) vista de un cuerpo vertebral de oveja implantado con una dosis de 3 g de CPC cargado con alendronato, 12 semanas después del implante (véase el ejemplo 8).

EJEMPLOS**Ejemplo 1: Preparación de CDA modificado con alendronato**

[0075] Se preparó una suspensión de fosfato de calcio introduciendo 100 mg de CDA en 8,75 ml de agua ultrapura mezclado con 1,25 ml de una solución acuosa de alendronato sódico 0,02 mol.l⁻¹. La suspensión se puso en un tubo mantenido a temperatura ambiente, y se agitó con un agitador rotatorio a 16 rpm durante 5 días. Después, la suspensión se centrifugó y se retiró la mayor parte del líquido sobrenadante. El residuo sólido se separó por filtración, se lavó varias veces con porciones pequeñas de agua ultrapura, y después se secó a temperatura ambiente. El sólido resultante contenía 7,4% en peso de alendronato.

Ejemplo 2: Preparación de α -TCP modificado con alendronato

[0076] Además del ejemplo 1, el bisfosfonato también se puede asociar químicamente con uno de los otros componentes de la fase sólida (CaCO_3 , DCPA, α -TCP...). Por ejemplo, en el caso del α -TCP, se preparó una suspensión de fosfato de calcio soporte introduciendo 100 mg de α -TCP en 8,75 ml de agua ultrapura mezclada con 1,25 ml de una solución acuosa de alendronato sódico 0,02 mol.l⁻¹. La suspensión se puso en un tubo mantenido a temperatura ambiente y se agitó con un agitador rotatorio a 16 rpm durante 2 días. Después, la suspensión se centrifugó y se separó la mayor parte del líquido sobrenadante. El residuo sólido se separó por filtración, se lavó varias veces con pequeñas porciones de agua ultrapura, y después se secó a temperatura ambiente. El sólido resultante contenía 4,7% en peso de alendronato.

Ejemplo 3: Preparación de DCPD modificado con alendronato

[0077] Además del ejemplo 1, el bisfosfonato también se puede asociar químicamente con uno de los otros componentes de la fase sólida. Por ejemplo, en el caso del DCPD, se preparó una suspensión de fosfato de calcio soporte introduciendo 100 mg de DCPD en 9 ml de agua ultrapura mezclada con 1 ml de una solución acuosa de alendronato sódico 0,02 mol.l⁻¹. La suspensión se puso en un tubo mantenido a temperatura ambiente y se agitó con un agitador rotatorio a 16 rpm durante 2 días. Después, la suspensión se centrifugó y se separó la mayor parte del líquido sobrenadante. El residuo sólido se separó por filtración, se lavó varias veces con pequeñas porciones de agua ultrapura, y después se secó a temperatura ambiente. El sólido resultante contenía 5,3% en peso de alendronato.

Ejemplo 4: Preparación de CaCO_3 modificado con alendronato

[0078] Además del ejemplo 1, el bisfosfonato también se puede asociar químicamente con uno de los otros

componentes de la fase sólida. Por ejemplo, en el caso del CaCO_3 , se preparó una suspensión de fosfato de calcio soporte introduciendo 100 mg de CaCO_3 en 8,5 ml de agua ultrapura mezclada con 1,5 ml de una solución acuosa de alendronato sódico $0,02 \text{ mol.l}^{-1}$. La suspensión se puso en un tubo mantenido a temperatura ambiente y se agitó con un agitador rotatorio a 16 rpm durante 2 días. Después, la suspensión se centrifugó y se separó la mayor parte del líquido sobrenadante. El residuo sólido se separó por filtración, se lavó varias veces con pequeñas porciones de agua ultrapura, y después se secó a temperatura ambiente. El sólido resultante contenía 5,0% en peso de alendronato.

Ejemplo 5: Preparación de un CPC inyectable que libera alendronato

[0079] La fase sólida del cemento consiste en fosfato tricálcico alfa α -TCP, CaHPO_4 , CaCO_3 y algo de CDA hidroxipatito precipitado.

[0080] La composición de la fase sólida es la misma para todas las muestras:

- 62,4% en peso (249,6 mg) de α -TCP

- 26,8% en peso (107,2 mg) de DCPA (CaHPO_4)

- 8,8% en peso (35,2 mg) de CaCO_3

- 2% en peso (8 mg) de CDA.

[0081] El α -TCP se preparó usando una mezcla adecuada de CaHPO_4 y CaCO_3 , calentándola a 1300°C durante al menos 6 h e inactivándola en aire por debajo de la temperatura ambiente.

Se usaron tres ensayos para combinar el alendronato con las muestras de cemento.

- se disuelve alendronato en la fase líquida del cemento (hasta 1,2 mg en 120 μl , véase la tabla IV); o

- se añade alendronato a la fase sólida (0,1 - 10 mg para 400 mg, véase la tabla IV); o

- se asocia químicamente el alendronato a (i) CDA como se prepara en el ejemplo 1, sustituyendo parcialmente el CDA de la fase sólida (véase la tabla II) (ii) α -TCP como se prepara en el ejemplo 2, sustituyendo parcialmente el α -TCP de la fase sólida (véase la tabla III).

[0082] Se han usado 7 concentraciones de alendronato:

- 0,100% en peso (0,40 mg)

- 0,060% en peso (0,25 mg)

- 0,025% en peso (0,10 mg)

- 0,25% en peso (1 mg)

- 0,3% en peso (1,2 mg)

- 2,5% en peso (10 mg)

- 3,9% en peso (15,7 mg)

[0083] Se seleccionaron tres fases líquidas para preparar diferentes formulaciones de cemento: Na_2HPO_4 al 2,5% en peso en agua, NaH_2PO_4 al 2,5% en peso en agua o ácido cítrico 85 mM en agua.

[0084] La relación de líquido/polvo L/P de los cementos se consideró que era 0,30 ml/g para las muestras preparadas con Na_2HPO_4 y NaH_2PO_4 y 0,25 ml/g para muestras preparadas con ácido cítrico.

Los polvos se trituran finamente durante 10 minutos.

Después, se añade gota a gota la fase líquida y las dos fases se mezclan con una espátula o una mano de mortero. La mezcla cura en moldes.

Ejemplo 6: Ensayos de tiempo de curado de las muestras del ejemplo 5

[0085] Los tiempos de curado se determinaron con agujas de Gillmore siguiendo el estándar ASTM C266-89.

[0086] Las tablas II y III y IV resumen los resultados.

Tabla II: Tiempos de curado inicial y final con alendronato químicamente asociado con CDA

Fase líquida	m(Alend) [mg]	pH	ti [min]	tf [min]	ti [min]	tf [min]	T[°C]
Na_2HPO_4 (2,5% en peso) L/S = 0,3	control	8,5	30	75			20
	0,1	8,5	30	80	30	70	20
	0,25	8,5	40	90	30-35	80	20

	0,5	8,5	40	85	35	75	20
NaH ₂ PO ₄ (2,5% en peso) L/S = 0,3	control	5	20	60			21
	0,1	4,5	20	60	20	60	21
	0,25	4,5	20	60	20	60	21
	0,5	4,5	25	80	20	60	21

Tabla III: Tiempos de curado inicial y final con alendronato químicamente asociado con α -TCP

Fase líquida NaH ₂ PO ₄	m(Alend) [mg]	pH	ti [min]	tf [min]	T [°C]
	control	5	20	60	21
(2,5% en peso)	0,5 obtenido mezclando 4,24% en peso de α -TCP modificado [4,7% en peso de alendronato] en α -TCP puro ^a	5	30	70	21
	0,5 obtenido usando solo α -TCP modificado [0,2% en peso de alendronato] ^b	5	35	70	21
L/S = 0.3	1 obtenido mezclando 8,48% en peso de α -TCP modificado [4,7% en peso de alendronato] en α -TCP puro ^c	5	35	70	21
	10 obtenido usando solo α -TCP modificado [4% en peso de alendronato] ^d	5	35	85	21

Nota a: Después de una semana de incubación, se observó una transformación completa del α -TCP, y el cemento resultante mostró buenas propiedades mecánicas.

Nota b: Después de una semana de incubación, el autocurado del cemento era muy poco, mientras que la difracción de rayos X probaba que la transformación del α -TCP era muy pequeña.

Nota c: Después de una semana de incubación, se observó una transformación completa del α -TCP, y el cemento resultante mostró propiedades mecánicas bastante buenas, aunque el cemento era un poco más migoso que en el caso de la nota a.

Nota d: Después de una semana de incubación, el autocurado del cemento era muy poco, mientras que la difracción de rayos X probaba que la transformación del α -TCP era muy pequeña. De las notas b y d, se puede deducir que si se modifica el componente de α -TCP entero con un bisfosfonato, se inhiben mucho las propiedades de autocurado del cemento.

5 Tabla IV: Tiempos de curado inicial y final con alendronato disuelto en la fase líquida o añadido a la fase sólida

T = 22°C		Alendronato disuelto en la fase líquida			Alendronato añadido a la fase sólida		
Fase líquida	m(Alend) [mg]	pH	ti [min]	tf [min]	pH	ti [min]	tf [min]
Na ₂ HPO ₄ (2,5% en peso) L/S = 0,3	control	8,5	25-30	75	8,5	25-30	75
	0,4	6,5-7,0	45	80	8,5	35	95
	0,25	6,5-7,0	45	80	8,5	40	90
	0,1	6,5-7,0	40	90	8,5	30	95
**NaH ₂ PO ₄ (2,5% en peso) L/S = 0,3	control	5	25	65-70	5	25	65-70
	10 ^a				5	45	95
	1,2 ^b	4,5	65	>100			
	0,4	4,5	35	75	5	30	80
	0,25	4,5	45	90	5	30	80-85
	0,1	4,5	35	60	5	35	80
ácido cítrico ^c (85 mM) L/S = 0,25	control	2	12	53	2	12	53
	0,4	2	35	65	2	13	60
	0,25	2	20	55	2	15	60
	0,1	2	25	55	2	15	60

Nota a: En este caso, la cantidad de α -TCP transformado es pequeña, y después de una semana de incubación, el material se obtiene como una pasta chiclosa con malas propiedades mecánicas.

Nota b: En este caso, la cantidad de α -TCP transformado es pequeña, y después de una semana de incubación, el material se obtiene como una pasta blanda con muy malas propiedades mecánicas.

Nota c: En condiciones de incubación, se observa un hinchamiento de la preparación, y después de una semana se observaron malas propiedades mecánicas para el material que es frágil y migoso, aunque se probaba una transformación completa del α -TCP por difracción de rayos X.

Ejemplo 7: Ensayos de RMN (relacionados con las muestras del ejemplo 5)

[0087] Las muestras de cemento obtenidas después de 7 días de incubación se estudiaron usando la espectrometría de RMN de rotación en ángulo mágico en estado sólido (MAS). Los experimentos se llevaron a cabo en un espectrómetro Bruker Advance 300, trabajando a 7,0 T (frecuencias de Larmor de ^1H y ^{31}P de 300 y 121,5 MHz), usando sondas de MAS de doble resonancia y triple resonancia de 4 mm.

[0088] Los experimentos de MAS de polarización cruzada (CP) de $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ se llevaron a cabo usando una polarización cruzada en rampa con un tiempo de contacto de 1 ms. El desacoplamiento de ^1H se logró usando la secuencia SPINAL64 con una frecuencia de nutación de ^1H de 70 kHz. El retraso de repetición cíclica se ajustó a 2 s. Se midieron los tiempos de relajación longitudinal T_1 para sitios de ^{31}P en las muestras de α -TCP modificado y se encontró que variaban entre 10 y 300 s ($\nu_0(^{31}\text{P}) = 121,5$ MHz). Los espectros de ^{31}P de pulso único se obtuvieron así registrando un solo barrido después de un retraso de 600 s.

Ejemplo 8: Preparación de un segundo tipo de CPC inyectable que libera alendronato

[0089] La fase sólida del cemento consiste en fosfato tricálcico alfa α -TCP, DCPD, MCPH, HPMC y algo de hidroxiapatito precipitado CDA.

[0090] La composición de la fase sólida es la misma para todas las muestras:

- 78% en peso (7,8 g) de α -TCP
- 5% en peso (0,5 g) de DCPD ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)
- 5% en peso (0,5 g) de MCPH ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$)
- 10% en peso (1 g) de CDA.
- 2% en peso (0,2 g) de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa).

[0091] El α -TCP se preparó usando una mezcla adecuada de CaHPO_4 y CaCO_3 , calentándola a 1300°C durante al menos 6 h e inactivándola en aire por debajo de la temperatura ambiente.

[0092] Se usan tres formas de combinar el alendronato con las muestras de cemento.

- se disuelve alendronato en la fase líquida del cemento (hasta 40 mg en 5 ml, véase la tabla V)
- se disuelve alendronato en la fase sólida (13,3 - 40 mg para 10 g, véase la tabla V)
- se asocia químicamente el alendronato con (i) CDA como se prepara en el ejemplo 1, sustituyendo parcialmente el CDA de la fase sólida (véase la tabla VI), (ii) α -TCP como se prepara en el ejemplo 2, sustituyendo parcialmente el α -TCP de la fase sólida (véase la tabla VII), (iii) DCPD como se prepara en el ejemplo 3, sustituyendo parcialmente el DCPD de la fase sólida (véase la tabla VIII)

[0093] Se usaron tres concentraciones de alendronato:

- 0,133% en peso (13,3 mg)
- 0,266% en peso (26,6 mg)
- 0,4% en peso (40,0 mg)

[0094] La fase líquida seleccionada para preparar las diferentes formulaciones de cemento era Na_2HPO_4 al 5% en peso. La relación de líquido/polvo L/P de los cementos se consideró que era 0,50 ml/g. Los polvos se trituran finamente durante 30 minutos.

Después, la fase líquida se añade gota a gota y las dos fases se mezclan con una espátula o una mano de mortero. La mezcla cura en moldes.

Ejemplo 9: Ensayos de tiempo de curado relacionado con el ejemplo 8

[0095] Las propiedades de los cementos se estudiaron usando microindentación Vickers (resistencia a la compresión máxima), difracción de rayos X en polvo y RMN de ^{31}P en estado sólido (relación de transformación de α -TCP a CDA), y análisis de textura (evaluación del tiempo de curado inicial). El último procedimiento consiste en medir la fuerza de compresión necesaria para extruir la masa de cemento (tiempo de curado inicial = tiempo para alcanzar un valor de fuerza > 25 Newton) frente al tiempo.

[0096] Las tablas V, VI, VII y VIII resumen los resultados.

Tabla V: Propiedades de curado y mecánicas de los cementos con alendronato disuelto en la fase líquida o añadido a la fase sólida

Alendronato disuelto en la fase líquida			
m(Alend) [mg]	Resistencia a la compresión máxima [MPa]	Tiempo de curado inicial [min]	Transformación de α -TCP en CDA
0 (control)	11 $\pm$ 1	15	alta
13,3	18 $\pm$ 3	65	alta
26,6	19 $\pm$ 1	> 100	alta
40 ^b	20 $\pm$ 3	>> 250	alta
Alendronato añadido a la fase sólida			
0 (control)	11 $\pm$ 1	15	alta
13,3	11 $\pm$ 1	45	alta
26,6	No medible ^a	> 100	alta
40 ^b	No medible ^a	>> 100	Muy alta

Nota a: en este caso, después de dos días de incubación, el material se obtiene como un material frágil y migoso, que conduce a datos no reproducibles.

Nota b: la presencia de alendronato se detecta en los espectros de RMN VACP ^{31}P - ^1H , como una señal ancha a aproximadamente 18 ppm, muy similar a la presente en la figura 1, sugiriendo que el bisfosfonato es quimisorbido en la superficie del CDA que resulta de la transformación del componente α -TCP.

Tabla VI: Propiedades de curado y mecánicas de cementos con alendronato químicamente asociado con el CDA

Alendronato asociado con CDA			
m(Alend) [mg]	Resistencia a la compresión máxima [MPa]	Tiempo de curado inicial [min]	Transformación de α -TCP en CDA
0 (control)	11 $\pm$ 1	15	alta
13,3	16 $\pm$ 2	40	alta
26,6	19 $\pm$ 2	90-100	alta
40 ^a	18 $\pm$ 2	>> 90	alta

Nota a: la presencia de alendronato se detecta en los espectros de RMN VACP ^{31}P - ^1H , como una señal ancha a aproximadamente 18 ppm, muy similar a la presente en la figura 1, sugiriendo que el bisfosfonato es quimisorbido en la superficie del CDA que resulta de la transformación del componente α -TCP

Tabla VII: Propiedades de curado y mecánicas de cementos con alendronato químicamente asociados con α -TCP

Alendronato asociado con α -TCP			
m(Alend) [mg]	Resistencia a la compresión máxima [MPa]	Tiempo de curado inicial [min]	Transformación de α -TCP en CDA
0 (control)	11 $\pm$ 1	15	alta
13,3	13 $\pm$ 1	40	alta
26,6	12 $\pm$ 1	> 120	alta
40	12 $\pm$ 1	>> 120	alta
13,3, obtenido mezclando 6% en peso de α -TCP modificado [2,85% en peso de alendronato] en α -TCP puro	14 $\pm$ 1	17	alta

26,6, obtenido mezclando 12% en peso de α -TCP modificado [2,85% en peso de alendronato] en α -TCP puro	14 ± 1	30	alta
40, obtenido mezclando 18% en peso de α -TCP modificado [2,85% en peso de alendronato] en α -TCP puro	15 ± 1	75	alta

Tabla VIII: Propiedades de curado y mecánicas de los cementos con alendronato químicamente asociados con DCPD.

m(Alend) [mg]	Alendronato asociado con DCPD		
	Resistencia a la compresión máxima [MPa]	Tiempo de curado inicial [min]	Transformación de α -TCP en CDA
0 (control)	11 ± 1	15	alta
13,3	22 ± 3	60	alta
26,6	20 ± 1	>> 90	alta
40	20 ± 2	>> 90	alta

5

[0097] Para los diferentes casos que corresponden a las tablas V-VIII (0,133% en peso de alendronato con respecto a la fase sólida) bloques de cemento obtenidos después de 2 horas de incubación se sumergieron en una solución acuosa de NaCl al 0,9% en peso a 37°C durante 5 días. Después los bloques se secaron y se cortaron, antes de las observaciones por SEM (microscopía electrónica de barrido). En todos los casos, se observaron macroporos homogéneamente dispersos (de 20 a 100 μm), resultado de la degradación del componente de HPMC.

10

Ejemplo 10: Ensayos in vivo en ovejas relacionados con el ejemplo 8

[0098] En este experimento se usan 6 ovejas de 10 años de edad. Los animales tenían acceso libre a una dieta normal. Se implantó en los animales de forma aleatoria CPC cargado con alendronato o no cargado. Se prepararon dosis de 3 g de CPC cargado con alendronato de acuerdo con el ejemplo 8 con 4 mg de alendronato químicamente asociado con CDA (véase el ejemplo 1). Cada oveja recibió 3 dosis x 3 g (compartido dentro 3 cuerpos vertebrales) de CPC cargado con alendronato o no cargado. Los animales se sacrificaron 3 meses después de implante. Cada cuerpo vertebral implantado se analizó usando:

20

1. Microscopía electrónica de barrido (observación en el modo de electrón retrodispersado)
2. Barrido micro-CT (mediciones histomorfométricas).

[0099] Se observaron macroporosidad autoinducida, interfase directa con el hueso y significativa osteoconducción de superficie en imágenes SEM tanto en CPC como en CPC cargado con alendronato (figuras 4 y 5). Se observaron resorción significativa del implante y osteoconducción volumétrica para los implantes de CPC cargados con alendronato (figura 5). El análisis histomorfométrico comparativo de las estructuras óseas trabeculares que rodean los implantes de CPC y de CPC cargados con alendronato, demostraron ($N=18$, $p<0,05$) claramente que la arquitectura ósea es reforzada por los implantes de CPC cargados con alendronato (véase la siguiente tabla).

30

	Volumen óseo (%)	Espacio trabecular (μm)	Número trabecular (μm^{-1})
CPC	$17,7 \pm 1,5$	$494,9 \pm 5,8$	$0,95 \pm 0,07$
CPC + alendronato	$28,4 \pm 2,7$	$420,7 \pm 8,0$	$1,53 \pm 0,22$

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un cemento óseo de fosfato de calcio inyectable que libera un compuesto gem-bisfosfónico, comprendiendo dicho procedimiento la adición de un ácido bisfosfónico o una sal del mismo o un precursor de calcio sólido modificado con un ácido bisfosfónico o una sal del mismo, en la fase sólida del cemento o en la fase líquida del cemento, seleccionándose dicho precursor de calcio sólido de ortofosfatos de calcio, y sales de calcio no fosfatos, tales como CaCO_3 o CaSO_4 .
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad de ácido bisfosfónico o sal del mismo es de hasta 2,5% en peso con respecto al peso de la fase sólida.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ácido bisfosfónico o sal del mismo se disuelve en la fase líquida del cemento y la cantidad del ácido bisfosfónico o sal del mismo es de hasta 0,3% en peso con respecto al peso de la fase sólida.
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ácido bisfosfónico o sal del mismo se añade en la fase sólida del cemento y la cantidad del ácido bisfosfónico o sal del mismo es de hasta 3,5% en peso con respecto al peso de la fase sólida.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se añade un precursor de calcio sólido modificado con un ácido bisfosfónico o sal del mismo, en la fase sólida del cemento y la cantidad del ácido bisfosfónico o una sal del mismo es de hasta 0,15% en peso con respecto al peso de la fase sólida.
6. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el ácido bisfosfónico o sal del mismo, se selecciona del grupo que consiste en etidronato, clodronato, pamidronato, alendronato, risedronato, tiludronato, ibandronato, zoledronato, incadronato, olpadronato y neridronato.
7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5 y 6, en el que el precursor de calcio sólido se selecciona del grupo que consiste en: apatito deficiente en calcio (CDA), α -TCP, DCPD, y CaCO_3 .
8. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la fase sólida comprende uno o más compuestos de calcio y/o fosfato seleccionados del grupo que consiste en HA, α -TCP, β -TCP, ACP, MCPH, DCPA, CDA, CaCO_3 y mezclas de los mismos.
9. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la fase sólida también comprende al menos un polímero sintético o biopolímero.
10. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicha fase líquida consiste en una solución acuosa de Na_2HPO_4 , una solución acuosa de NaH_2PO_4 o una solución acuosa de ácido cítrico.
11. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el pH de la fase líquida es entre 5 y 10, preferiblemente entre 5 y 9, lo más preferiblemente entre 5 y 7.
12. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la relación de fase líquida/fase sólida (L/S) es entre 0,20 y 0,9 ml/g, más preferiblemente entre 0,25 y 0,8 ml/g, todavía preferiblemente entre 0,25 y 0,45 ml/g, lo más preferiblemente de 0,30 a 0,45 ml/g.
13. Un cemento de fosfato de calcio apatítico inyectable que se puede obtener de acuerdo con el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
14. El cemento de fosfato de calcio apatítico inyectable de acuerdo con la reivindicación 13, que incluye además un agente de contraste, preferiblemente sulfato de bario.
15. El uso de un CPC apatítico inyectable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 o 14, para la fabricación de un medicamento para rellenar un defecto óseo, un defecto de un diente o una fractura.
16. Un kit para preparar un cemento óseo de fosfato de calcio inyectable que libera un ácido bisfosfónico o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 o 14, que comprende un ácido bifosfónico

o sal del mismo o un precursor de calcio sólido modificado con un ácido bisfosfónico o una sal del mismo, una fase sólida y una fase líquida, seleccionándose dicho precursor de calcio sólido de ortofosfatos de calcio, y sales de calcio no fosfatos, tales como CaCO_3 o CaSO_4 .

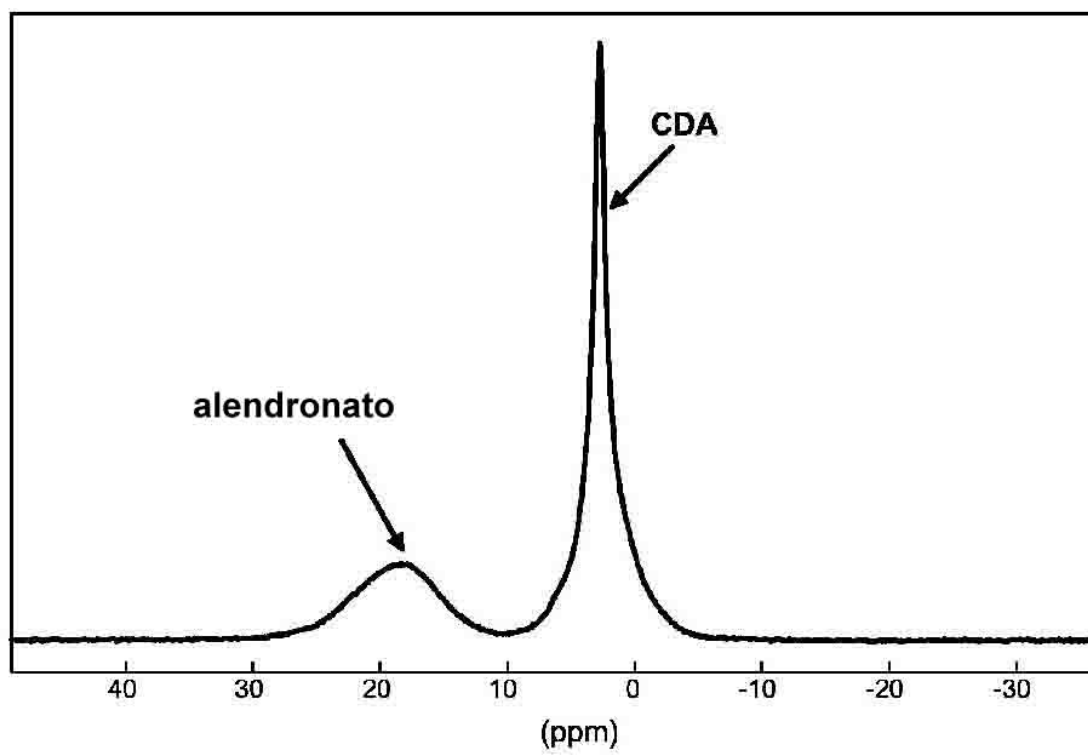


FIG.1

31P hpdec MAS 10kHz

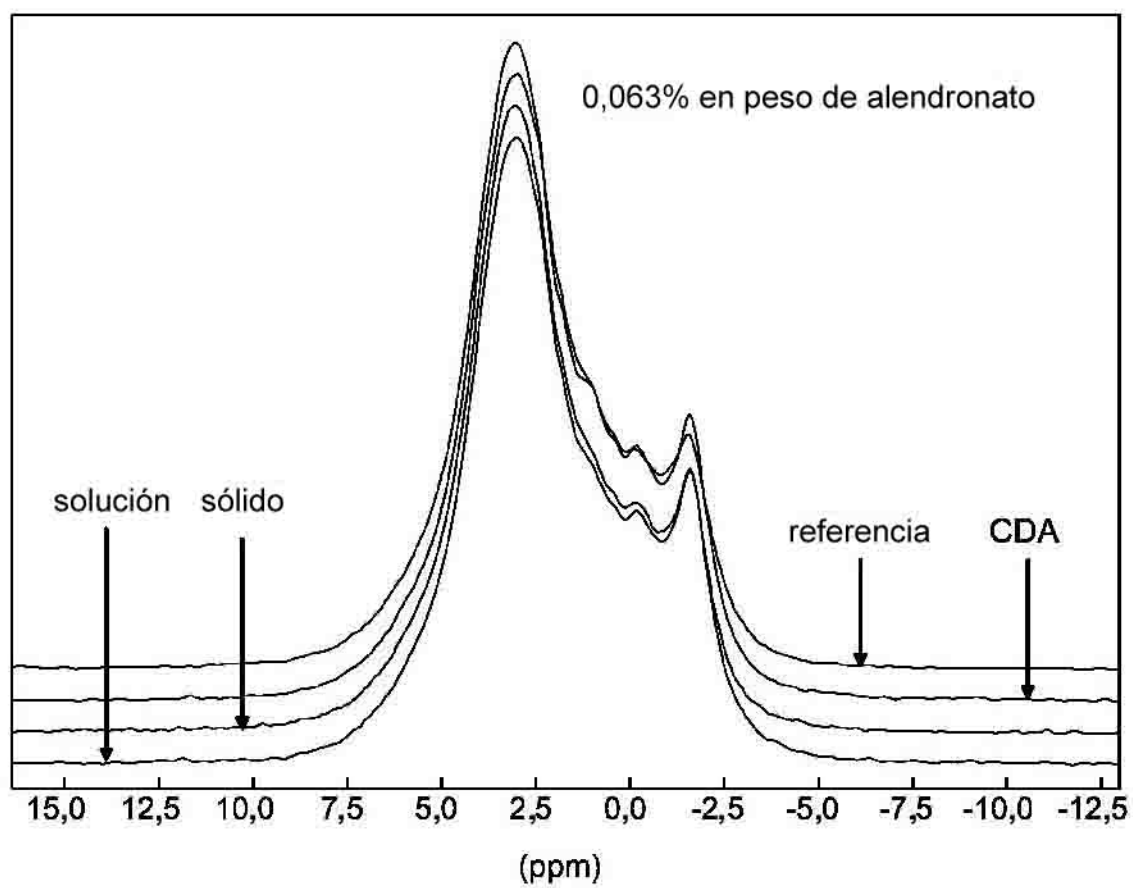


FIG.2

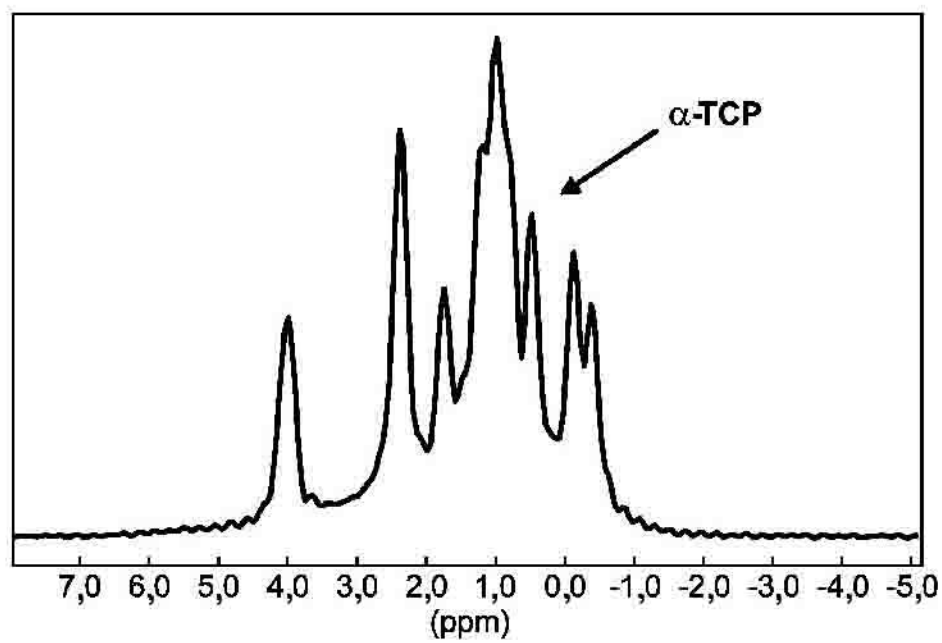
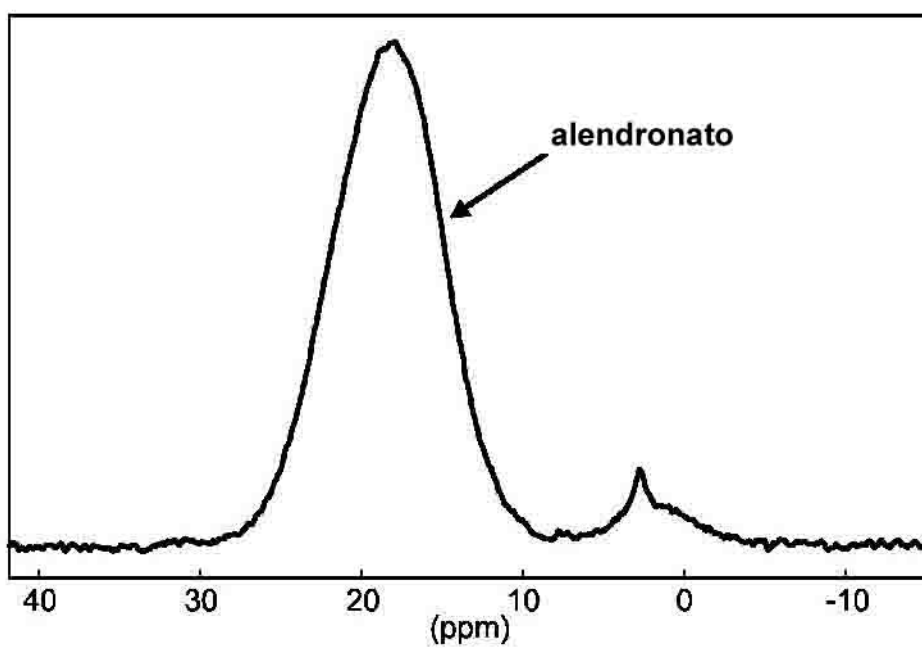


FIG.3



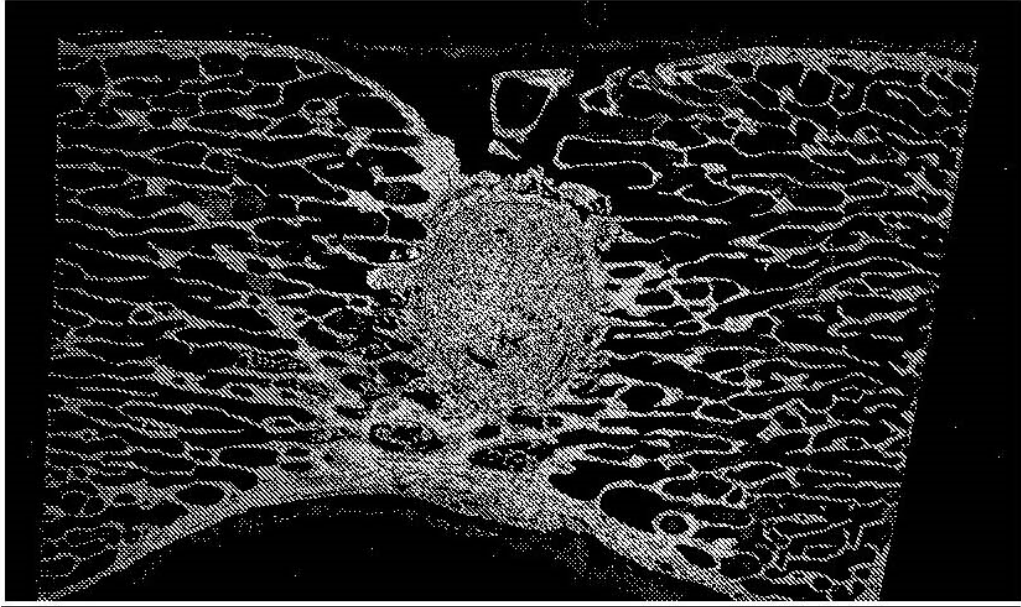


FIG.4

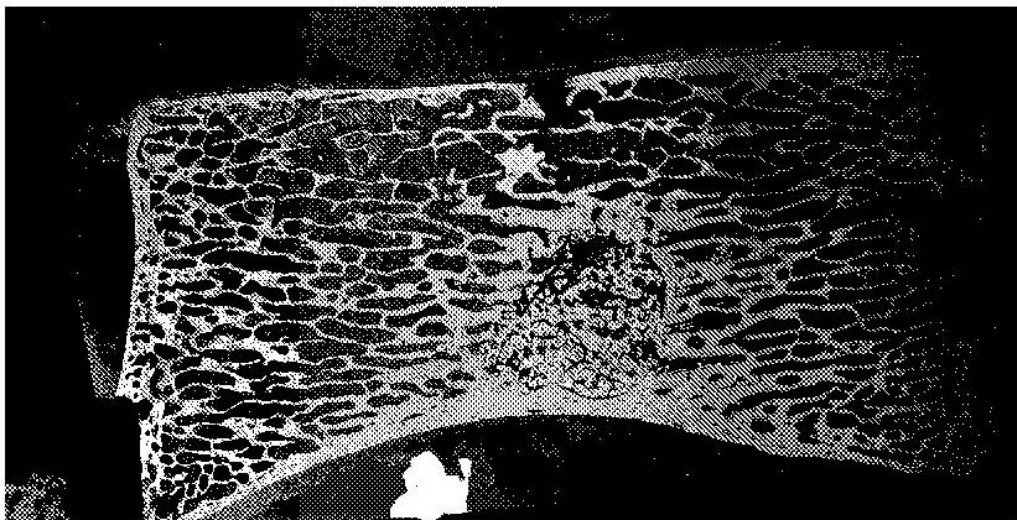


FIG.5