

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 857**

51 Int. Cl.:

C08K 5/52

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2009 PCT/US2009/064135**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.05.2010 WO2010056811**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2009 E 09826716 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2365994**

54 Título: **Composiciones organofosforadas a base de fosfato tetracálcico y métodos**

30 Prioridad:

12.11.2008 US 198938 P
28.08.2009 US 237762 P
18.06.2009 US 268931 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.06.2017

73 Titular/es:

HOWMEDICA OSTEONICS CORP. (100.0%)
325 Corporate Drive
Mahwah, NJ 07430, US

72 Inventor/es:

GARIGAPATI, VENKAT, R.;
HESS, BRIAN, J. y
AHOLA, JON

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 616 857 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

Composiciones organofosforadas a base de fosfato tetracálcico y métodos

5 **Antecedentes de la invención****1. Campo de la invención**

10 En el presente documento se divulgan composiciones organofosforadas a base de fosfato tetracálcico que tienen propiedades de resistencia cohesiva y/o adhesiva importantes y que también son fisiológicamente bien toleradas.

2. Descripción de los antecedentes de la invención

15 Se usan compuestos de fosfato de calcio como sustitutos del hueso e injertos óseos. Estos compuestos de fosfato de calcio tienden a formar complejos principalmente entre sales a base de calcio a través de interacciones de carga. Estos compuestos se usan como rellenos generales de huecos óseos y generalmente carecen de la resistencia adhesiva suficiente para adherir o fijar huesos juntos, por ejemplo, superficies fracturadas. Estas composiciones anteriores tienen una interacción química insuficiente entre el compuesto de fosfato de calcio y la superficie ósea u otros materiales superficiales y carecen de la resistencia suficiente para usarse para unir el hueso al hueso o el

20 hueso a otros materiales.

Ciertas especies marinas, tales como los gusanos de tubo y los gusanos castillo de arena, dependen de las proteínas secretadas para los mecanismos de adhesión ("*The tube cement of Phragmatopoma californica: a solid foam*", Russell J. Stewart, James C. Weaver, Daniel E. Morse y J. Herbert Waite, *Journal of Experimental Biology* 207, 4727-4734, 2004). Estas proteínas adhesivas contienen una alta cantidad de fosfoserina con respecto a otros aminoácidos. Ha de señalarse que la fosfoserina también se denomina O-fosfoserina. Este es un nombre alternativo para el mismo material y en la presente descripción se usará fosfoserina. El mecanismo específico de la implicación de la fosfoserina con las proteínas no se comprende. Sin embargo, se ha notificado por Reinstorf et al. que la fosfoserina es responsable de una interacción específica con la hidroxiapatita (HA) del hueso que contiene calcio en la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2005-0217538A1. En esta publicación, los autores describen cementos de fosfato de calcio, que no contienen composiciones a base de tetracalcio, modificados con fosfoserina en una cantidad del 0,5 % al 5 % en peso de la composición. Se describe que la fosfoserina es un adyuvante de la resistencia compresiva y se usa como un modificador del área superficial en el material de cemento óseo. Cuando se usa fosfoserina en el intervalo del 0,5 % al 5 % en peso de la composición, las composiciones resultantes no presentan propiedades de adhesión ósea apreciables.

25

30

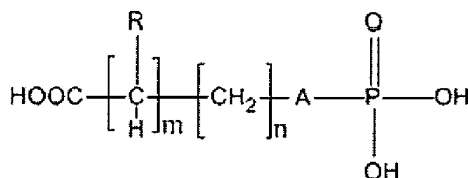
35

El documento US2006/096504 divulga adhesivos óseos y cementos óseos que comprenden fosfato tetracálcico. Los cementos óseos a base de cerámica poseen características de resistencia adecuadas, son adhesivos y fraguan en una escala de tiempo clínicamente pertinente. La composición de cemento óseo comprende un componente de calcio y un componente líquido en la que el componente líquido comprende una mezcla de iones pirofosfato y al menos uno de los siguientes: iones ortofosfato y/o agua.

40

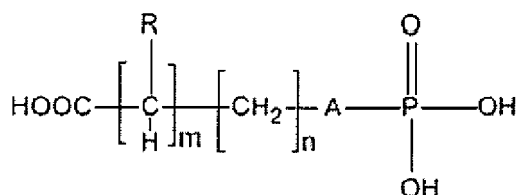
Sumario de la invención

45 Una realización de la presente invención es una composición que comprende una mezcla de fosfato tetracálcico; y un compuesto de fórmula



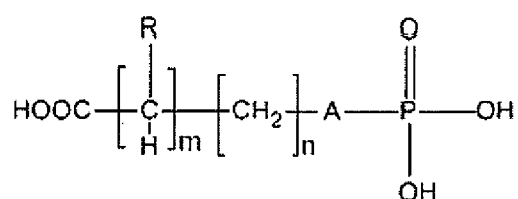
50 donde A es O, CH₂ o S; R es H, NH₂, NHCO(CH₂)_tCH₃ donde t es de 0 a 2, NH(CH₂)_xCH₃ donde x es de 0 a 3, NR₁R₂ donde R₁ es (CH₂)_yCH₃ y R₂ es (CH₂)_zCH₃ donde y es de 0 a 2, (CH₂)₂CH₃ donde z es de 0 a 3, donde m es de 0 a 1 y donde n es de 0 a 3 y donde el compuesto está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % en peso basado en el peso combinado del fosfato tetracálcico y el compuesto, y un medio acuoso.

55 Una realización adicional de la presente invención comprende una composición para su uso en la reparación de una superficie dura que comprende las etapas de mezclar una composición que comprende una cantidad eficaz de fosfato tetracálcico y un compuesto de fórmula



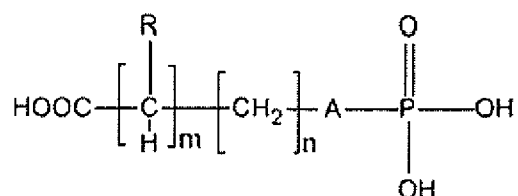
5 donde A es O, CH₂ o S; R es H, NH₂, NHCO(CH₂)_tCH₃ donde t es de 0 a 2, NH(CH₂)_xCH₃ donde x es de 0 a 3, NR₁R₂ donde R₁ es (CH₂)_yCH₃ y R₂ es (CH₂)_yCH₃ donde y es de 0 a 2, (CH₂)_zCH₃ donde z es de 0 a 3, donde m es de 0 a 1 y donde n es de 0 a 3 y donde el compuesto está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % en peso basado en el peso combinado del fosfato tetracálcico y el compuesto, con suficiente medio acuoso para crear una mezcla; aplicar la mezcla a la superficie dura que se vaya a reparar; y dejar que la mezcla se cure.

10 Una realización adicional más de la presente invención es una composición que comprende una mezcla de fosfato tetracálcico; y un compuesto de fórmula;



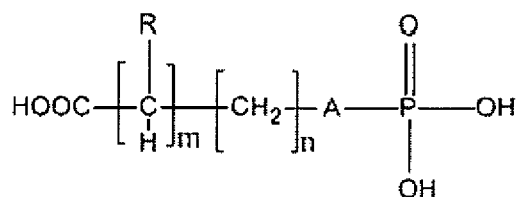
15 donde A es O, CH₂ o S; R es H, NH₂, NHCO(CH₂)_tCH₃ donde t es de 0 a 2, NH(CH₂)_xCH₃ donde x es de 0 a 3, NR₁R₂ donde R₁ es (CH₂)_yCH₃ y R₂ es (CH₂)_yCH₃ donde y es de 0 a 2, (CH₂)_zCH₃ donde z es de 0 a 3, donde m es de 0 a 1 y donde n es de 0 a 3 y donde el compuesto está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % en peso basado en el peso combinado del fosfato tetracálcico y el compuesto.

20 Otra realización más de la presente invención es un kit para la formación de un producto de restablecimiento óseo de fosfato de calcio que comprende una composición que comprende una cantidad eficaz de fosfato tetracálcico y un compuesto de fórmula



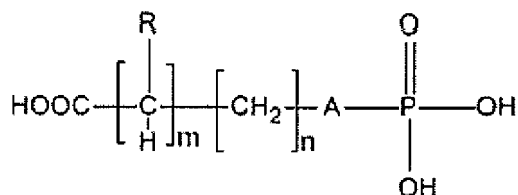
25 donde A es O, CH₂ o S; R es H, NH₂, NHCO(CH₂)_tCH₃ donde t es de 0 a 2, NH(CH₂)_xCH₃ donde x es de 0 a 3, NR₁R₂ donde R₁ es (CH₂)_yCH₃ y R₂ es (CH₂)_yCH₃ donde y es de 0 a 2, (CH₂)_zCH₃ donde z es de 0 a 3, donde m es de 0 a 1 y donde n es de 0 a 3 y donde el compuesto está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % en peso basado en el peso combinado del fosfato tetracálcico y el compuesto contenido dentro de un primer recipiente; y un medio acuoso contenido dentro de un segundo recipiente.

30 Una realización adicional de la presente invención comprende una composición para su uso en la reparación de una estructura ósea que comprende las etapas de aplicar una composición que comprende una cantidad eficaz de fosfato tetracálcico y un compuesto de fórmula



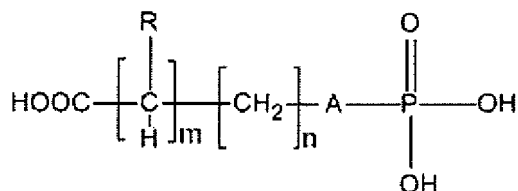
35 donde A es O, CH₂ o S; R es H, NH₂, NHCO(CH₂)_tCH₃ donde t es de 0 a 2, NH(CH₂)_xCH₃ donde x es de 0 a 3, NR₁R₂ donde R₁ es (CH₂)_yCH₃ y R₂ es (CH₂)_yCH₃ donde y es de 0 a 2, (CH₂)_zCH₃ donde z es de 0 a 3, donde m es de 0 a 1 y donde n es de 0 a 3 y donde el compuesto está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % en peso basado en el peso combinado del fosfato tetracálcico y el compuesto, directamente a la estructura ósea que se vaya a reparar; y permitiendo que la composición se endurezca mediante la combinación *in situ* con los fluidos corporales de base acuosa.

Una realización adicional más de la presente invención es una composición que comprende una cantidad eficaz de fosfato tetracálcico, un compuesto de fórmula



5 donde A es O, CH₂ o S; R es H, NH₂, NHCO(CH₂)_tCH₃ donde t es de 0 a 2, NH(CH₂)_xCH₃ donde x es de 0 a 3, NR₁R₂ donde R₁ es (CH₂)_yCH₃ y R₂ es (CH₂)_zCH₃ donde y es de 0 a 2, (CH₂)_zCH₃ donde z es de 0 a 3, donde m es de 0 a 1 y donde n es de 0 a 3 y un medio acuoso donde la composición tiene un estado de adherencia durante hasta aproximadamente 12 minutos después de que la composición se mezcla con el medio acuoso, tiene una
10 resistencia a la separación en el intervalo de aproximadamente 10 kPa a aproximadamente 150 kPa durante el estado de adherencia, tiene un estado de masilla durante hasta aproximadamente 15 minutos después de que la composición se mezcla con el medio acuoso y una resistencia adhesiva tras el curado de más de 250 kPa.

15 Una realización adicional de la presente invención comprende una composición para su uso en la unión del hueso a otro material que comprende las etapas de mezclar una composición que comprende una cantidad eficaz de fosfato tetracálcico y un compuesto de fórmula



20 donde A es O, CH₂ o S; R es H, NH₂, NHCO(CH₂)_tCH₃ donde t es de 0 a 2, NH(CH₂)_xCH₃ donde x es de 0 a 3, NR₁R₂ donde R₁ es (CH₂)_yCH₃ y R₂ es (CH₂)_zCH₃ donde y es de 0 a 2, (CH₂)_zCH₃ donde z es de 0 a 3, donde m es de 0 a 1 y donde n es de 0 a 3 y donde el compuesto está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % en peso basado en el peso combinado del fosfato tetracálcico y el compuesto, con un medio acuoso suficiente para crear una mezcla y aplicar la mezcla a una superficie del hueso. El método incluye adicionalmente las etapas de
25 poner la superficie del hueso en contacto con un material que se va a unir al hueso; y dejar que la mezcla se cure.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes tras el análisis de la siguiente descripción detallada.

30 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 un gráfico del porcentaje de porosidad de las composiciones seleccionadas;

La FIG. 2 es un gráfico que compara la fuerza de extracción de tornillo para ciertas composiciones frente a un control que no usó ninguna composición añadida como se describe en el presente documento; y

35 La FIG. 3 es un gráfico que compara el par de torsión de retirada de tornillo para ciertas composiciones frente a un control que no usó ninguna composición añadida como se describe en el presente documento.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

40 Las composiciones como se describen en el presente documento tienen muchas propiedades únicas que no se encuentran en las composiciones de fosfato de calcio anteriores. Una propiedad particularmente importante es que las composiciones tienen un estado de adherencia inmediatamente posterior a la mezcla con un medio acuoso. Esta propiedad de adherencia se conserva durante varios minutos, a veces hasta 12 minutos, dependiendo del requisito de aplicación, normalmente hasta aproximadamente 4 minutos y preferentemente hasta aproximadamente 2
45 minutos, después de la mezcla con el medio acuoso. El tiempo del estado de adherencia depende de varios factores, incluyendo la relación relativa de los componentes, los tamaños de partícula de los materiales componentes, la presencia de aditivos y similares. Durante este tiempo las composiciones adherirán el hueso al hueso y el hueso a otros materiales, con frecuencia sin necesidad de elementos de sujeción externos u otra aplicación de presión. El estado de adherencia no es agresivo de manera que la composición fije permanentemente
50 los materiales juntos en este punto en el tiempo. Más bien, el estado de adherencia puede permitir que los materiales se muevan uno respecto al otro y también que se vuelvan a contraponer sin pérdida apreciable de la resistencia curada final. Esto es importante en un entorno médico de manera que el usuario pueda asegurarse de que el hueso y el otro material que se adhiere al hueso estén en la posición apropiada en relación una con la otra.

El estado de adherencia va seguido de un estado de masilla. En el estado de masilla, la propiedad de adherencia ha desaparecido sustancialmente y las composiciones pueden conformarse o esculpirse. Además, durante el estado de masilla, la composición puede conformarse en formas o puede usarse para llenar huecos en el hueso de una manera similar a la masilla. Este estado de masilla se conserva durante varios minutos, a veces hasta 15 minutos dependiendo del requisito de aplicación, normalmente hasta aproximadamente 8 minutos y preferentemente hasta aproximadamente 5 minutos, después de la mezcla con el medio acuoso. Al igual que los estados de adherencia, el estado de masilla depende de varios factores, incluyendo la relación relativa de los componentes, la presencia de aditivos, el tamaño de partícula de los componentes y similares. Debido a que los artículos que se fijan pueden volver a posicionarse durante el estado de adherencia o a que las composiciones pueden conformarse durante el estado de masilla, este tiempo combinado del estado de adherencia y el estado de masilla a veces se denomina como el tiempo de trabajo. Las composiciones típicas tienen un tiempo de trabajo de hasta 8 minutos desde la mezcla inicial y, con frecuencia, el tiempo de trabajo es de hasta aproximadamente 5 minutos, tiempo después del cual las composiciones han comenzado a endurecerse suficientemente de manera que la manipulación adicional dará como resultado la degradación de la resistencia final de la unión.

Después del estado de masilla, las composiciones se endurecen como un cemento para formar una unión sustancialmente permanente entre los materiales. En el estado de cemento, la composición se endurece y los materiales que se han fijado entre sí no pueden separarse sin la aplicación de una fuerza significativa. Las composiciones normalmente empezarán a endurecerse aproximadamente a los 8 minutos, y, con frecuencia, aproximadamente a los 5 minutos, después de la mezcla con el medio acuoso. La cantidad de tiempo para alcanzar el estado de cemento también depende de los mismos factores enumerados anteriormente.

Una propiedad adicional importante de las composiciones es que estas composiciones tienen una coherencia e integridad importantes en un ambiente húmedo. En el campo médico, esto incluiría un sitio quirúrgico, una herida o una situación similar donde la sangre y otros fluidos corporales están presentes. El estado de adherencia, el estado de masilla y el estado de cemento se producen todos ya sea en un ambiente húmedo o en un ambiente seco. Con el fin de obtener las propiedades deseadas, el usuario no necesita asegurarse de que el sitio de aplicación esté limpio y seco. En un ambiente húmedo, las composiciones tienden a permanecer juntas y la presencia del líquido no afecta significativamente a la integridad de la composición o a las propiedades de resistencia finales.

Las composiciones como se describen en el presente documento son útiles en una amplia diversidad de aplicaciones médicas. Un uso de las composiciones es adherir fragmentos de hueso juntos en el cuerpo. Esto es útil, por ejemplo, durante la cirugía, para permitir la fijación temporal antes de la colocación definitiva de implantes y para potenciar la fijación de fracturas adhiriendo fragmentos tanto de carga como no de carga juntos, solo o en presencia de una inmovilización adecuada. Las composiciones también potencian la fijación de tornillo o de anclaje óseo en el hueso esponjoso de baja densidad y/o después de la cirugía, para permitir la fijación de tornillo cuando el diámetro del núcleo del orificio del tornillo es más grande que el diámetro mayor del tornillo, por ejemplo, para volver a colocar tornillos que se han despojado del material circundante, para adherir una placa de metal o biorreabsorbible a huesos fracturados, permitiendo una reducción y/o eliminación de tornillos de metal o bioabsorbibles utilizados para fijar la placa al hueso. Las composiciones también tienen la capacidad de potenciar la fijación de una prótesis de reemplazo articular al hueso (por ejemplo, cotilo de la cadera o vástago femoral). Las composiciones adhieren la unión de al menos uno de entre un tendón, ligamento, cartílago, un injerto de hueso y/o implantes dentales al hueso. Las composiciones pueden usarse para soportar el crecimiento de hueso nuevo para el aumento del alvéolo dental o de la cresta dental. Las composiciones tienen la capacidad de adherirse a perímetros de defectos óseos, mientras que rellenan huesos creando un sello para evitar la filtración (por ejemplo, líquido cefalorraquídeo). Además, las composiciones también pueden usarse en la reconstrucción de la cadena de huesecillos para adherir juntos los huesecillos del oído medio. Las propiedades adhesivas de las composiciones de la presente invención al hueso y del hueso a otros materiales las hacen útiles para proporcionar contorno óseo para aplicaciones de aumento óseo facial. Estas composiciones también son útiles para el encolado de huesos esponjosos, huesos corticales y una combinación de ambos, ya sea en entornos grasos o grasientos potencialmente sin ningún tratamiento previo de la superficie antes de la aplicación.

Un uso particularmente útil de las composiciones es como una composición de restablecimiento de hueso. Por una composición restablecedora se entiende una composición que es útil para restablecer y/o reparar el hueso, tales como adhesivos óseos, cementos óseos, colas óseas, masillas óseas, materiales de relleno de huecos óseos, composiciones de sustitución de hueso, cementos y/o adhesivos para fijar tornillos, implantes y al menos uno de entre un tendón, ligamento, cartílago, un injerto de hueso y/o un implante dental al hueso.

Como se ha señalado anteriormente, las composiciones tienen un estado de adherencia poco después de la mezcla inicial. Este estado de adherencia permite que dos elementos, tales como dos trozos de hueso, hueso y otro material o dos materiales no óseos se mantengan unidos por la propia composición, sin la necesidad de una fuerza externa, hasta que la composición fragua al estado de cemento endurecido definitivo. La cantidad de fuerza necesaria para retirar dos piezas opuestas de material la una de la otra es la resistencia a la separación. Para la composición como se describe en el presente documento, estas composiciones tienen una resistencia a la separación durante el estado de adherencia a los primeros 4 minutos y preferentemente a los primeros 2 minutos después de la mezcla inicial de aproximadamente 10 kPa a aproximadamente 250 kPa y preferentemente de aproximadamente 50 kPa a

aproximadamente 150 kPa. Para ciertas aplicaciones, puede ser útil tener un estado de adherencia más largo por el que ciertas composiciones tienen una resistencia a la separación que continúa en este intervalo durante hasta 12 minutos. Esta resistencia a la separación es suficientemente alta para que los elementos que se van a unir no necesiten ser mantenidos juntos a menos que haya una resistencia de yuxtaposición de los artículos mayor que la

5 resistencia a la separación y además, los elementos todavía pueden volver a posicionarse o incluso volver a yuxtaponerse sin pérdida de resistencia de la unión final.

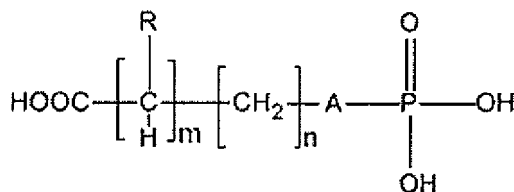
Se ha descubierto que en las presentes composiciones el fosfato tetracálcico (TTCP) tiene propiedades inusuales no compartidas por otras composiciones de fosfato de calcio. TTCP es el más básico de todos los fosfatos de calcio; por tanto, reacciona fácilmente a los compuestos ácidos. Aunque pueden usarse otras composiciones de fosfato de calcio además del TTCP, las composiciones deben incluir una cantidad eficaz de TTCP. El TTCP utilizado en las presentes composiciones puede prepararse mediante una diversidad de métodos. Uno de dichos métodos de fabricación se divulga por Chow y Takagi en la Patente de los EE.UU. 6.325.992.

10

15 El TTCP puede ser un material puro al 100 % o puede incluir otros materiales de calcio y fosfato de calcio como impureza, por ejemplo, α -TCP, CaO y/o HA.

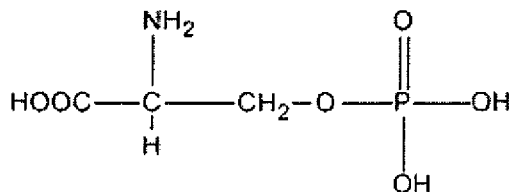
Un segundo componente necesario de las composiciones es un compuesto que tiene la siguiente fórmula;

20



donde A es O, CH₂ o S; R es H, NH₂, NHCO(CH₂)_tCH₃ donde t es de 0 a 2, NH(CH₂)_xCH₃ donde x es de 0 a 3, NR₁R₂ donde R₁ es (CH₂)_yCH₃ y R₂ es (CH₂)_zCH₃ donde y es de 0 a 2, (CH₂)_zCH₃ donde z es de 0 a 3, donde m es de 0 a 1 y donde n es de 0 a 3. Los compuestos preferidos son aquellos donde A es O o CH₂, R es H o NH₂, m es 0 o 1 y n es 0 o 1. El compuesto más preferido es la fosfoserina que tiene la siguiente estructura;

25



Los compuestos que son estructuralmente similares a la fosfoserina, que contienen el fosfonato o fosfato reactivo y que tienen grupos funcionales COOH, son capaces de interactuar con el Ca⁺ en el TTCP para formar una matriz a base de calcio y se denominan compuestos estructuralmente similares a la fosfoserina en la presente descripción. La combinación de estos grupos funcionales además de la geometría tal como la longitud de cadena entre el fósforo y el COOH son aspectos únicos de las moléculas que afectan al nivel de resistencia de la unión adhesiva a las superficies de sustrato tales como hueso y metal.

30

El compuesto preferido que es estructuralmente similar a fosfoserina es fosfoserina que puede ser cualquier forma de fosfoserina, incluyendo fosfo-D-serina, fosfo-L-serina o pueden usarse las formas de fosfo-DL-serina. La estereoquímica de la fosfoserina no parece tener ningún impacto en las propiedades de las composiciones que se divulgan en el presente documento.

35

40

Se ha descubierto que cuando la cantidad de compuestos que son estructuralmente similares a la fosfoserina aumenta más allá de aproximadamente el 10 % p/p de la combinación del compuesto y el TTCP, más generalmente en el intervalo de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 %, más normalmente en el intervalo del 15 % a aproximadamente el 50 % o preferentemente de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 %, las propiedades de adherencia y adhesión de las composiciones resultantes fueron significativas. A dichos niveles, la influencia de los compuestos que son estructuralmente similares a la fosfoserina se extiende más allá de la interacción interna con el cemento, pero también se extiende a la unión significativa con la arquitectura de la hidroxiapatita y proteínas del hueso. Por debajo de aproximadamente el 10 % en peso del compuesto estructuralmente similar a la fosfoserina, las composiciones no tienen un estado de adherencia y estas composiciones no tienen propiedades adhesivas.

45

50

Los factores que pueden afectar a la duración del estado de adherencia, la duración de los estados de masilla y el tiempo de curado final, así como a las propiedades de resistencia de las composiciones incluyen: el porcentaje (p/p) de TTCP y los compuestos que son estructuralmente similares a la fosfoserina basados únicamente en el peso del

TTCP y los compuestos que son estructuralmente similares a la fosfoferina en la composición, la selección de los compuestos que son estructuralmente similares a la fosfoferina, el tamaño de partícula del TTCP y la naturaleza y cantidad de cualesquier aditivos y/o cargas que pueden combinarse con la composición para potenciar las propiedades del material.

5 El tamaño medio de partícula del TTCP debe ser inferior a 1000 μm , preferentemente 1-250 μm , mucho más preferentemente 10-100 μm . A medida que se reduce el tamaño medio de partícula del TTCP, el TTCP tiende a disolverse demasiado rápido y estas composiciones pueden no ser prácticas para todos los usos como se divulgan en el presente documento. Por otra parte, si el TTCP tiene un tamaño medio de partícula de más de
10 aproximadamente 1000 μm , el rendimiento intraoperatorio de las composiciones puede no tener la resistencia inicial deseada y ser demasiado lento para la fragua. Si se desea un mayor tiempo de trabajo, entonces puede usarse un TTCP con un tamaño medio de partícula más grande; sin embargo, si se desea un tiempo de trabajo más corto, entonces puede usarse un TTCP con unos tamaños medios de partícula más pequeños. En ciertos entornos de uso, las composiciones que tienen una distribución de tamaño medio de partícula multimodal con, por ejemplo, un modo
15 de menos de 50 μm y el otro modo por encima de 50 μm pueden proporcionar propiedades únicas, tales como una tasa de curado inicial rápida a partir del modo de tamaño medio de partícula más pequeño combinado con la resistencia de compresión intrínseca más alta del material a partir del modo de tamaño medio de partícula más grande.

20 Los medios de mezcla de base acuosa útiles para combinar los polvos del TTCP y el compuesto que es estructuralmente similar a la fosfoferina pueden incluir el agua, tampones tales como fosfato de sodio, solución salina y productos a base de sangre, tales como sangre completa, plasma, plasma rico en plaquetas, suero y/o aspirado de médula ósea. Los productos a base de sangre se usan con el objetivo de conseguir una mayor velocidad de consolidación y remodelación óseas. También es posible usar las composiciones sin mezclar
25 previamente con un medio acuoso si la composición es para su uso en un entorno suficientemente húmedo que el medio acuoso pueda absorberse del sitio *in situ*. En esta situación, la composición puede espolvorearse o aplicarse de otra forma al sitio deseado y después puede mezclarse con los líquidos que ya están presentes en el sitio.

Los aditivos pueden potenciar las propiedades del material. Estas propiedades incluyen la manipulación, la
30 porosidad, la resistencia intrínseca del material y la tasa de consolidación ósea (osteogénica). Los aditivos adecuados incluyen: fosfato tricálcico alfa o beta (α -TCP o β -TCP), sulfato de calcio, silicato de calcio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio fosfato de glicerol disódico, aminoácidos tales como serina, cantidades en exceso de fosfoferina, polioles (tales como glicerol, manitol, sorbitol, trehalosa, lactosa y sacarosa), seda, queratina (que se encuentra principalmente en el cabello humano), polvo o esquirlas de hueso
35 autólogo, polvo o esquirlas de hueso desmineralizado, colágeno, diversos polímeros biodegradables tales como polietilenglicol (PEG), ácido poliláctico (PLLA), ácido poliglicólico (PGA) y copolímeros de ácido láctico y glicólico (PLGA), incluyendo adicionalmente polímeros de bloque biodegradables, tales como polímero de bloque de ácido poliláctico (PLLA)-polietilenglicol (PEG)-ácido poli láctico (PLLA), BMP7, células madre, hormona paratiroidea (PTH), bisfosfonatos y mezclas de los mismos. Además, podrían incorporarse otros aditivos y/o cargas que ofrezcan ayudas
40 visuales quirúrgicas y propiedades antiinfecciosas.

El componente aditivo α -TCP y β -TCP normalmente también está en forma granular. Los gránulos contemplados
45 actualmente tienen un tamaño global de diámetro en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 2 mm o preferentemente entre 0,5 a aproximadamente 1 mm. Pueden usarse gránulos más grandes y más pequeños dependiendo de los otros componentes de la composición y de las propiedades finales deseadas. En las presentes composiciones, el tamaño de partícula de los gránulos tiene un impacto en las resistencias mecánicas de las composiciones resultantes. La porosidad total de estos gránulos está en el intervalo del 40-80 %, más preferentemente del 65-75 % y el tamaño medio de diámetro de poro de los gránulos en estas composiciones está en el intervalo de 20-500 μm , preferentemente de 50-125 μm . Los gránulos no se disuelven en las presentes realizaciones durante la fase de
50 curado, sino que interactúan como una partícula sólida con los otros componentes de las composiciones. En las presentes composiciones, la porosidad y el tamaño de poro enumerados en el presente documento tienen un impacto en las características de reabsorción de las composiciones resultantes y permiten el crecimiento y el curado óseos como se describe por Dalal et al. en la patente de los EE.UU. 6.949.251.

55 Los aditivos que afectan a la porosidad incluyen agentes formadores de poros que curan el cemento tales como carbonato de calcio o bicarbonato de sodio, gránulos con poros preformados hechos a partir de fosfato tricálcico alfa o beta (α -TCP o β -TCP), polímeros biodegradables por lo general en forma de fibras que abren canales o poros a medida que se degradan relativamente rápido *in vivo*, tal como PGA o copolímeros tales como PLGA o fibras biodegradables que abren canales o poros a medida que se degradan durante períodos de tiempo relativamente
60 largos tales como PLLA, seda, queratina, colágeno, polvo o esquirlas de hueso autólogo o polvo o esquirlas de hueso desmineralizado. Pueden usarse otros polímeros biodegradables no en forma de fibras, en lugar de polvos, tales como PLLA, PGA, PLGA, PEG o polímeros de bloque tales como PLLA-PEG-PLLA. También pueden usarse moléculas pequeñas que se lixivian relativamente rápido del cemento a medida que se cura; estos materiales pueden incluir cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato de glicerol disódico, polioles (tales como glicerol, manitol, sorbitol, trehalosa, lactosa y sacarosa), aminoácidos tales como serina y/o cantidades en exceso de fosfoferina.
65 Otros materiales que forman poros pueden disolverse o reabsorberse con el tiempo *in vivo* y liberarse de los poros

de que abren el cemento; estos materiales incluyen sulfato de calcio, polvo o gránulos de α -TCP o β -TCP. Los gránulos pueden utilizarse para alterar el perfil de resorción *in vivo*, tal como gránulos de α -TCP o β -TCP o gránulos híbridos hechos de sulfato de calcio y α -TCP o β -TCP en los que la porción de sulfato de calcio se reabsorbe más rápidamente.

5 Los aditivos que afectan a la tasa de consolidación ósea impulsada por el crecimiento de hueso nuevo pueden estar influenciados por el nivel de porosidad del cemento curado. Esta tasa puede manipularse mediante el número de poros y el tamaño de los poros creados en el cemento curado. Se demostró que se consigue dicha porosidad de hasta el 60 % v/v mediante el control de la relación de los ingredientes de la composición. La porosidad que se desarrolla durante el proceso de curado puede controlarse mediante la cantidad añadida de agente formador de poros (por ejemplo, carbonato de calcio), el nivel de compuesto estructuralmente similar a la fosfoserina añadido, el nivel de solución acuosa utilizada y/o el nivel de otros agentes añadidos a la composición. El aumento de la porosidad reduce la resistencia intrínseca del material; sin embargo, un equilibrio de la porosidad frente a la resistencia es crítico para conseguir la aplicación clínica. Pueden incorporarse aditivos que aumenten la resistencia intrínseca del material para compensar la pérdida de resistencia por la creación de porosidad.

10 Los aditivos que aumentan la resistencia intrínseca del material del cemento curado incluyen seda, queratina, colágeno, polvo o esquirlas de hueso autólogo, polvo o esquirlas de hueso desmineralizado, silicato de calcio, sulfato de calcio, polímeros biodegradables (tales como PLLA, PGA, PLGA) o polímeros de bloque biodegradables (tales como PLLA-PEG-PLLA), también gránulos hechos de sulfato de calcio, α -TCP, β -TCP o híbridos de los mismos. Estos aditivos de material mejoran la resistencia intrínseca o la dureza mediante la prevención de la propagación de grietas en el cemento cuando soporta carga. Estos aditivos de material pueden suministrarse en forma de gránulos, polvos o fibras. Un aspecto importante de estas fibras es el tamaño. El tamaño puede definirse por la relación de apariencia (longitud:diámetro). La relación de apariencia preferida es de 2:1 a 50:1; más preferentemente de 10:1 a 30:1. La longitud global de la fibra puede ser de hasta 5 mm; sin embargo, puesto que el material podría usarse como adhesivo de hueso a hueso, la longitud de la fibra puede ser más apropiada en longitudes de hasta 2 mm. Los aditivos pueden añadirse en la composición hasta en un 30 % p/p basado en el peso total de la composición para aumentar la resistencia intrínseca del material; sin embargo, a medida que dichos niveles aumentan las propiedades adhesivas disminuyen; por tanto, se requiere un equilibrio entre la resistencia intrínseca del material y las propiedades adhesivas.

20 Los aditivos que actúan como ayudas visuales en el procedimiento quirúrgico incluyen colorantes tales como un pigmento o colorante para ayudar en la determinación de la cobertura y la profundidad del cemento o los agentes de contraste aplicados tales como sales de bario en la determinación de la profundidad en una radiografía.

25 Pueden incorporarse otros aditivos en las composiciones que potencian la tasa de consolidación ósea (osteogénica). Estos aditivos comprenden una clase de factores de crecimiento osteogénicos incluyendo proteínas morfogénicas óseas (BMP), tales como BMP 7, células madre, hormona paratiroidea (PTH) y/o agentes antiosteoporóticos tales como bisfosfonatos pueden contemplarse para su incorporación en la composición.

30 Otros aditivos que pueden incorporarse en la composición son preventivos de la infección, tales como antibióticos de amplio espectro y aditivos antiinfecciosos.

35 Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que las composiciones de la presente divulgación funcionan de la siguiente manera: el TTCP, que es de naturaleza básica, reacciona con el compuesto que es estructuralmente similar a la fosfoserina, que es de naturaleza ácida, tras la mezcla con el medio acuoso y forma una estructura en capas endurecida tras el curado. Esta reacción es exotérmica; el grado de actividad exotérmica depende de varios factores incluyendo el volumen de la composición. La naturaleza de pH bajo de los compuestos que son estructuralmente similares a la fosfoserina permite que el hidroxilo del fosfato o fosfonato y el grupo funcional COOH se unan a través de interacción iónica con los iones calcio en el TTCP. Este intermedio reactivo resultante sigue una cascada de interacciones iónicas con iones calcio y fosfato en el TTCP o HA en la superficie ósea o cualesquier otros iones metálicos de los implantes metálicos. Esta serie de interacciones proporciona un material transitorio que tiene las propiedades adherentes durante el curado y la resistencia de adhesión que aumenta tras el curado.

40 Las propiedades exotérmicas de la composición cuando se cura son prevalentes cuando se mezcla como un relleno del hueco óseo de gran volumen (por lo general mayor de 10 cc) y esto puede servir como un medio eficaz para destruir localmente las células tumorales residuales que permanecen después de la extirpación quirúrgica del tumor óseo.

45 Las propiedades exotérmicas de la composición pueden conducir a la necrosis del tejido local y esto también reduce el tiempo de trabajo del adhesivo. La cantidad de calor liberado por la reacción exotérmica está influenciada principalmente por el volumen de la composición, el tamaño de las partículas y la relación de compuesto que es estructuralmente similar a la fosfoserina al TTCP. Con grandes volúmenes de composición, se libera más calor en el tejido circundante. Con volúmenes de menos de o iguales a 1 cc, la liberación de calor es insignificante estando la temperatura máxima alcanzada durante el curado del adhesivo por debajo de 40 °C. Las composiciones de mayor volumen de más de 1 cc, condujeron a una liberación de calor considerable, incluso superior a 60 °C en las

composiciones de más de 5 cc. Para gestionar esta liberación de calor exotérmica por debajo de 45 °C, la distribución del tamaño de partícula del TTCP y la relación de TTCP al compuesto que es estructuralmente similar a la fosfoserina pueden elegirse de forma apropiada. Las partículas de TTCP más pequeñas se disuelven y reaccionan más rápido debido a una mayor área superficial específica; por tanto, para reducir la liberación de calor exotérmica, la composición puede ajustarse mediante la elección de una distribución de tamaño de partícula de TTCP que generalmente tiene un tamaño medio de partícula mayor de 15 µm, más específicamente 25 µm. Además, cuanto mayor sea la cantidad de TTCP al compuesto que es estructuralmente similar a la fosfoserina utilizado, da como resultado una reacción más rápida debido a la cantidad de iones de calcio disponibles para la unión. La liberación de calor exotérmica puede limitarse mediante la adición de más compuesto que es estructuralmente similar a la fosfoserina a la composición. Para reducir adicionalmente la liberación de calor exotérmica, pueden incorporarse aditivos endotérmicos en la composición para retardar la velocidad de reacción; estos incluyen polioles (tales como sorbitol o manitol) o PEG. Los factores analizados en el presente documento pueden elegirse para diseñar varias composiciones; todas las cuales tienen perfiles exotérmicos que limitan o eliminan las reacciones necróticas a los tejidos locales, mientras que adaptan las composiciones con suficiente tiempo de trabajo para la aplicación clínica.

Las composiciones cuando se mezclan con un medio acuoso normalmente tienen una consistencia de crema o de una pasta adherente inicialmente. Además, la mezcla de las composiciones con el medio acuoso no requiere un alto nivel de fuerza o de cizalla y la mezcla simple a mano, tal como con una espátula, es suficiente en la mayoría de los casos. Se prevé que las presentes composiciones pueden aplicarse por medio de inyección a través de una jeringa u otro implemento presurizado adecuado, pueden aplicarse con una espátula y como se desee de otra forma por un usuario. La viscosidad cremosa o adherente permite la aplicación de la composición al sitio del defecto durante un período de tiempo definido. Las composiciones permiten que se vuelva a posicionar el hueso varias veces en 4 minutos y, preferentemente, en 2 minutos sin perder propiedades de adherencia. Si las composiciones necesitan ser inyectadas a través de una jeringa o cánula, la viscosidad de la composición durante el tiempo de trabajo puede ser importante. Para estas situaciones, las viscosidades de las composiciones del presente documento deben ser preferentemente inferiores a aproximadamente 150 centipoises.

Otras realizaciones adicionales tienen una consistencia similar a la masilla. Estas realizaciones son útiles para rellenar defectos más grandes, tienen propiedades de esculpido, o para el enclavamiento mecánico en el hueso esponjoso. Estas composiciones mantienen sus propiedades cohesivas, de adherencia y de esculpido durante un período de tiempo más largo incluso cuando se someten a un campo húmedo. Las composiciones tienen un tiempo de trabajo para el esculpido a veces de hasta 15 minutos dependiendo del requisito de aplicación, normalmente de hasta aproximadamente 8 minutos y preferentemente de hasta aproximadamente 5 minutos, después de la mezcla con el medio acuoso. Las formulaciones con una mayor cantidad de compuesto que es estructuralmente similar a la fosfoserina mayor del 25 % p/p o un aumento del tamaño medio de partícula de TTCP superior a aproximadamente 250 micrómetros, tienden a tener mayores tiempos de trabajo y parecen ser adecuadas para su uso en situaciones donde la masilla rellena defectos en las estructuras que están bien soportadas por el hueso circundante. En estas situaciones la masilla no necesita endurecerse tan rápido a condición de que mantenga sus propiedades cohesivas en el campo húmedo. Otra propiedad de las composiciones es que las composiciones se adhieren a sí mismas así como a una superficie externa tal como el hueso. Esto es útil en situaciones donde se forma una forma durante el estado de masilla y después esta forma puede adherirse al hueso. Además, en algunos casos, un usuario puede aplicar una masa de la composición a un hueso u otra superficie y después conformar la composición en la forma final deseada durante el tiempo de trabajo de la composición.

Las composiciones que tienen una consistencia de masilla que se usan como relleno de huecos pueden potenciarse mediante la incorporación de gránulos o esquirlas macroporosos para permitir el crecimiento de hueso nuevo. Estos gránulos pueden provenir de fuentes sintéticas tales como gránulos de α -TCP o β -TCP o puede preferirse seleccionar los gránulos o esquirlas de fuentes de hueso autólogo o hueso desmineralizado para potenciar la tasa de consolidación del hueso.

Se prevé adicionalmente que las composiciones de cemento que se divulgan en el presente documento pueden envasarse en kits que pueden incluir un vial que contiene el TTCP con el compuesto que es estructuralmente similar a la fosfoserina precargados juntos y se envasan al vacío, en nitrógeno o aire seco para preservar el período de validez. Adicionalmente, si se utilizan aditivos, pueden incluirse dentro de este vial o en un vial separado. El medio acuoso se proporciona en un vial separado. El kit puede incluir cuencos de mezcla, palos de agitación, espátulas, jeringas y/o cualquier otro componente deseable para la aplicación.

Se prevén composiciones de la divulgación actual para proporcionar la facilidad de uso en diferentes aplicaciones médicas basadas en la facilidad de aplicación, la duración de uso antes del curado, la resistencia a los entornos *in vivo*, la maniobrabilidad extendida de fragmentos de hueso y/o dispositivos de implante antes del inicio del curado, buenas capacidades de soporte de carga después del curado y buena resistencia de la unión final. Por ejemplo, las composiciones pueden tener un período de trabajo adecuado después de la mezcla a veces de hasta 15 minutos dependiendo del requisito de aplicación, normalmente hasta aproximadamente 8 minutos o menos y preferentemente hasta aproximadamente 5 minutos o menos. Adicionalmente, la fuerza relativa de presión requerida para inyectar la composición desde una jeringa de tamaño apropiado puede permanecer constante o por debajo de

cierto umbral de fuerza de inyección desde el punto de la mezcla y la carga de la jeringa al final del período de trabajo. Se contempla que los fragmentos de hueso adheridos juntos o dispositivos implantados pueden presentar resistencias de separación moderadas dentro del período de trabajo. Dichas resistencias de separación moderadas pueden presentarse independientemente de la fuerza de compresión relativa utilizada durante la aposición. Se contempla adicionalmente que las composiciones de cemento de la presente divulgación pueden tener suficiente cohesión del material cuando se aplican en entornos salinos húmedos, mojados, grasientos y/o grasos, tales como escenarios *in vivo*, reduciendo de este modo la necesidad de preparación de la superficie y de mantenimiento de un ambiente seco. Además, se prevén una buena capacidad para soportar el movimiento pasivo y mantener la alineación de fragmentos de hueso de soporte de carga y no de carga después de la cirugía durante el período de rehabilitación inicial y el intervalo activo del período de rehabilitación del movimiento, para las composiciones de cemento contempladas en el presente documento.

Las composiciones típicas presentan una resistencia adhesiva tras el curado, normalmente después de más de 10 minutos desde el mezclado inicial, en el intervalo de aproximadamente 250 a aproximadamente 2000 kPa en el hueso esponjoso y de aproximadamente 250 a aproximadamente 10000 kPa en el hueso cortical en al menos una de entre la compresión, la tensión, la cizalla y/o la flexión. Las composiciones pueden elegirse para conseguir la resistencia en estos intervalos; el nivel de resistencia requerido depende de la aplicación clínica. También es importante tener en cuenta que el curado puede ser ya sea en un ambiente húmedo, tal como en fluidos corporales o en un ambiente seco y la resistencia final de la unión después del curado no parece verse afectada significativamente.

En los siguientes ejemplos todos los ensayos de cizalla, tensión y flexión se realizaron usando una configuración de la máquina de ensayo Instron Force como se indica a continuación. Para ensayar la cizalla la muestra se soportó y se fijó a la máquina en un extremo de la muestra y el otro extremo se dejó libre y sin soporte. Para el ensayo de cizalla las muestras tienen una superficie de unión que era de 90 ° a la cara de las muestras de hueso a menos que hubiera una indicación de que la superficie de unión estaba en un ángulo de 45 ° desde la cara de la superficie del hueso. La sonda de ensayo de fuerza se colocó en el plano contra la parte superior de la línea de unión de la muestra y se aplicó fuerza hasta el fallo. Para el ensayo de tensión cada extremo de la muestra se sujetó a la máquina de ensayo y la fuerza se aplicó a 90 ° a la unión para separar la muestra. Cuando la unión falló se registró el resultado. Para el ensayo de flexión de 3 puntos cada extremo de la muestra se soportó sin sujeción de la muestra para crear una distancia de extensión de 35 mm. Se aplicó fuerza mediante la sonda de fuerza a la parte superior de la muestra en el punto central (misma posición que la línea de unión) entre ambos extremos hasta que fallaba la unión. El TTCP que se usó en todos los ejemplos siguientes era un material disponible en el mercado que incluía desde aproximadamente el 17 % al 32 % de impurezas relacionadas. Estos materiales contenían todos aproximadamente el 68 % al 83 % de TTCP.

Ejemplo 1. Cada composición en la Tabla 1 se mezcló durante 20 segundos en un cuenco de policarbonato usando ya sea una mano de mortero o espátula de policarbonato. Después de mezclar, la composición se aplicó a ambas superficies de cubos de hueso cortical bovino que tenían caras yuxtapuestas usando una espátula. Las caras se crearon ya sea con un ángulo de 45 ° para el ensayo de cizalla/tensión a 45 ° (cara de 10 x 14 mm) o un ángulo de 90 ° para los ensayos de cizalla, tensión o flexión aislados (cara de 9 x 9,5 mm). Antes del ensayo, los cubos de hueso se incubaron en un baño de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a 30 °C y tenían superficies prehumedecidas durante la aplicación de la composición. Durante 90 segundos desde el inicio de la mezcla, las caras yuxtapuestas se adhirieron entre sí y se alinearon con una fuerza de compresión manual mínima durante 10 segundos y se transfirieron inmediatamente y se sumergieron en un baño de solución de PBS mantenido a 30 °C durante la duración del tiempo de curado. Si se curaban durante más de 10 minutos, los cubos se incubaban a 37 °C. Después del tiempo de curado indicado, los cubos se cargaron en las fijaciones de la muestra y se ensayaron en una máquina de ensayo Instron Force. En la tabla, n = n.º es el número de repeticiones.

Composición	1A	1B	1C
TTCP	400 mg	400 mg	400 mg
Fosfoserina	185 mg	150 mg	250 mg
Agua	130 µl	130 µl	135 µl
Resistencia adhesiva (kPa), Curado = 5 minutos	1520 (n = 1)	3300 (n = 4)	2290 (n = 3)
	(45 ° Cizalla/Tensión)	(Cizalla)	(Cizalla)

Ejemplo 2. Las composiciones de la Tabla 2 se prepararon y se ensayaron de la misma manera que en el Ejemplo 1. Todos los ensayos fueron en hueso bovino cortical a menos que se indique de otra manera como hueso bovino esponjoso. Todos los ensayos se realizaron a los 5 minutos de curado a menos que se indique otra cosa. Todos los ensayos fueron de cizalla a 90 ° a menos que se indique otra cosa.

Composición	2A	2B	2C	2D	2E
TTCP	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Fosfoserina	185 mg	250 mg	267 mg	185 mg	280 mg
Gránulos de β-TCP	100 mg	133 mg	133 mg	100 mg	400 mg

ES 2 616 857 T3

Composición	2A	2B	2C	2D	2E
Agua	130 µl	175 µl	146 µl		
Sangre, fetal bovina				130 µl	
Solución de PEG al 20 %, Peso molecular = 3350,					220 µl
Resistencia adhesiva (kPa)	2690 (n = 6); 2340 (n = 6) (tensión); 6260 (n = 6) (Flexión en 3 puntos); 1020 (n = 6) esponjoso; 450 (n = 6) esponjoso (tensión); 860 (n = 6) esponjoso (Flexión en 3 puntos)	1300 (n = 1); 2130 (n-1) a los 10 min de curado	1620 (n = 1); 2360 (n = 1) a los 10 min de curado	2560 (n = 3)	Sin adherencia a guantes quirúrgicos durante el período de trabajo

Ejemplo 3. Las composiciones de la Tabla 3 se prepararon y se ensayaron de la misma manera que en el Ejemplo 1. Todos los ensayos fueron en hueso bovino cortical. Todos los ensayos se realizaron a los 5 minutos de curado. Todos los ensayos fueron de Cizalla/Tensión a 45 °.

5

Composición	3A	3B	3C	3D
TTCP	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Fosfoferina	185 mg	185 mg	185 mg	185 mg
Agua	130 µl	130 µl	130 µl	130 µl
Gránulos de α-TCP	100 mg			
Sulfato de calcio en polvo		100 mg	50 mg	100 mg
Gránulos de β-TCP			100 mg	50 mg
Resistencia adhesiva (kPa)	2609 (n = 3)	2321 (n = 1)	2671 (n = 1)	2314 (n = 1)

Ejemplo 4. Las composiciones de la Tabla 4 se prepararon y se ensayaron de la misma manera que en el Ejemplo 1. Todos los ensayos fueron en hueso bovino cortical. Todos los ensayos se realizaron a los 5 minutos de curado. Todos los ensayos fueron de Cizalla/Tensión a 45 °.

10

Composición	4A	4B	4C
TTCP	400 mg	400 mg	400 mg
Fosfoferina	185 mg		
Fosfonato de carboxi etilo		185 mg	
Ácido fosfonoacético			185mg
Gránulos de β-TCP	100 mg	100 mg	100 mg
Agua	130 µl	130 µl	150 µl
Resistencia adhesiva (kPa)	2500 (n = 1)	653 (n = 1)	549 (n = 1)

Ejemplo 5. Las composiciones de la Tabla 5A se prepararon y se ensayaron de la misma manera que en el Ejemplo 1. Los resultados de todos los ensayos se muestran en la Tabla 5B. Todos los ensayos fueron en hueso bovino cortical a menos que se indique otra cosa. Todos los ensayos se realizaron a los 5 minutos de curado a menos que se indique otra cosa. Todos los ensayos fueron de Cizalla/Tensión a 45 ° a menos que se indique otra cosa.

15

Composición	5A	5B	5C	5D	5E	5F	5G	5H
TTCP, mg	400	400	400	400	400	400	400	400
Fosfoferina, mg	185	185	185	185	185	185	185	185
Agua, ml	130	130	130	130	130	130	130	130
Gránulos de β-TCP, mg	100	100	100	100	100	100	100	100
Polvo de carbonato de calcio, mg	100	50	35	27	21	20	14	7

20

Tabla 5B

Ejemplo	Resistencia adhesiva (kPa)
5A	825 (n = 2); 190 (n = 2), esponjoso
5B	1496 (n = 2) 423 (n = 3), esponjoso
5C	Sin datos de resistencia
5D	320 (n = 1) (Cizalla) 720 (n = 1) a los 10 min de curado (Cizalla)
5E	300 (n = 1) (Cizalla) 750 (n = 1) a los 10 min de curado (Cizalla)
5F	1830 (n = 6) (Cizalla) 1390 (n = 6) (Tensión) 3930 (n = 6) (Flexión en 3 puntos) 660 (n = 6), esponjoso (Cizalla) 660 (n = 6), esponjoso (Flexión en 3 puntos)
5G	410 (n = 1) (Cizalla) 800 (n = 1) a los 10 min de curado (Cizalla) 745 (n = 2) (Flexión en 3 puntos)
5H	1500 (n = 1) a los 10 min de curado (Cizalla)

5 Ejemplo 6. Las composiciones con propiedades de crecimiento de hueso en la superficie del implante potenciadas son importantes para el uso clínico. Esto puede conseguirse mediante la potenciación de la porosidad de las composiciones. Ciertas composiciones enumeradas en la Figura 1 se prepararon y se ensayaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 y se formaron en discos delgados. Cada disco era de 10 mm de diámetro y 2 mm de altura. Cada muestra se dejó curar a 37 °C durante 24 horas sumergida en una solución de PBS. Después del curado, la muestra se secó durante la noche en un desecador. La porosidad de la muestra se analizó mediante porosimetría de intrusión Mercury. Los resultados de todos los ensayos se muestran en la Figura 1. El eje Y es el porcentaje de porosidad. Los resultados indican la porosidad del cemento como una función tanto del nivel del agente de formación de poros añadido como del nivel de fosfoferina añadida.

10 Ejemplo 7. Las composiciones de la Tabla 7 se prepararon y se ensayaron de la misma manera que en el Ejemplo 1. Todos los ensayos fueron en hueso bovino cortical. Todos los ensayos se realizaron a los 5 minutos de curado. Todos los ensayos fueron de Cizalla/Tensión a 45 °.

15

Composición	Tabla 7		
	7A	7B	7C
TTCP	400 mg	400 mg	400 mg
Fosfoferina	185 mg	185 mg	185 mg
Agua	130 µl	130 µl	130 µl
Gránulos de β-TCP	100 mg	100 mg	100 mg
Cloruro de sodio	10 mg	25 mg	
Fosfato de glicerol disódico			25 mg
Resistencia adhesiva (kPa)	2036 (n = 1)	778 (n = 2)	1931 (n = 1)

20 Ejemplo 8. Las composiciones de la Tabla 8 se prepararon y se ensayaron de la misma manera que en el Ejemplo 1. Todos los ensayos fueron en hueso bovino cortical. Todos los ensayos se realizaron a los 5 minutos de curado. Todos los ensayos fueron de Cizalla/Tensión a 45 ° a menos que se indique otra cosa.

Composición	Tabla 8			
	8A	8B	8C	8D
TTCP	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Fosfoferina	250 mg	250 mg	185 mg	185 mg
Agua	130 µl	130 µl	130 µl	130 µl
Serina	33 mg	16 mg		
Manitol			25 mg	
Trehalosa				60 mg
Gránulos de β-TCP			100 mg	100 mg
Resistencia adhesiva (kPa)	160 (n = 1) (Cizalla); 610 (n = 1) a los 10 minutos de curado (Cizalla)	750 (n = 1) (Cizalla); 1610 (n = 1) a los 10 minutos de curado (Cizalla)	1603 (n = 1)	386 (n = 1)

25 Ejemplo 9. Las composiciones de la Tabla 9 se prepararon y se ensayaron de la misma manera que en el Ejemplo 1. Todos los ensayos fueron en hueso bovino cortical a menos que se indique otra cosa. Todos los ensayos se realizaron a los 5 minutos de curado a menos que se indique otra cosa. Todos los ensayos fueron de Cizalla/Tensión a 45 ° a menos que se indique otra cosa.

Composición	Tabla 9		
	9A	9B	9C
TTCP	400 mg	400 mg	400 mg
Fosfoserina	185 mg	250 mg	250 mg
Agua	140 µl	175 µl	175 µl
Gránulos de β-TCP	100 mg	133 mg	133 mg
Polvo de carbonato de calcio		14 mg	14 mg
Silicato de calcio	100 mg		
Seda, trenzada y molida		7 mg	
Polvo de hueso cortical bovino			53 mg
Resistencia adhesiva (kPa)	2610 (n = 1); 350 (n = 1) esponjoso	5645 (n = 2) a los 10 min de curado (flexión de 3 puntos)	4360 (n = 2) a los 10 minutos de curado (flexión de 3 puntos)

5 Ejemplo 10. Las composiciones de la Tabla 10 se prepararon y se ensayaron de la misma manera que en el Ejemplo 1. Todos los ensayos fueron en hueso bovino cortical a menos que se indique otra cosa. Todos los ensayos se realizaron a los 10 minutos de curado a menos que se indique otra cosa. Todos los ensayos fueron de flexión de 3 puntos a menos que se indique otra cosa.

Composición	Tabla 10		
	10A	10B	10C
TTCP	400 mg	400 mg	400 mg
Fosfoserina	250 mg	250 mg	250 mg
Agua	175 µl	175 µl	135 µl
Carbonato de calcio	14 mg	14 mg	14 mg
Gránulos de β-TCP	133 mg	133 mg	133 mg
Colágeno (tipo 1)	53 mg		
Fibra de PLGA (10:90)		25 mg	
Fibra de PLGA (50:50)			7 mg
Resistencia adhesiva (kPa)	1925 (n = 2)	4680 (n = 3)	4730 (n = 2)

10 Ejemplo 11. Las composiciones de la Tabla 11 se prepararon y se ensayaron de la misma manera que en el Ejemplo 1. Todos los ensayos fueron en hueso bovino cortical menos que se indique otra cosa. Todos los ensayos se realizaron a los 10 minutos de curado a menos que se indique otra cosa. Todos los ensayos fueron de flexión de 3 puntos a menos que se indique otra cosa.

Composición	Tabla 11		
	11A	11B	11C
TTCP	400 mg	400 mg	400 mg
Fosfoserina	267 mg	185 mg	250 mg
Agua	160 µl	130 µl	175 µl
Gránulos de β-TCP	100 mg	a 100 mg	133 mg
Polvo de carbonato de calcio			14 mg
Polvo de PLGA (50:50)	7 mg		
Copolímero de bloque de PLLA-PEG-PLLA (5k:1k:5k)		10 mg	
Fibra de queratina (pelo humano)			7 mg
Resistencia adhesiva (kPa)	2825 (n = 2)	1819 (n = 1) a los 5 min de curado (Cizalla/Tensión a 45 °)	4950 (n = 2)

20 Ejemplo 12. Las composiciones de la Tabla 12 se prepararon y se ensayaron de la misma manera que en el Ejemplo 1. Todos los ensayos fueron en hueso bovino cortical a menos que se indique otra cosa. Todos los ensayos se realizaron a los 10 minutos de curado a menos que se indique otra cosa. Todos los ensayos fueron de flexión de 3 puntos a menos que se indique otra cosa.

Composición	Tabla 12		
	12A	12B	12C
TTCP	400 mg	400 mg	400 mg
Fosfoserina	250 mg	185 mg	250 mg
Agua	175 µl	160 µl	130 µl
Gránulos de β-TCP	133 mg	100 mg	133 mg
Polvo de carbonato de calcio	14 mg		14 mg
Osigraft (Colágeno + BMP-7)	53 mg		

Composición	12A	12B	12C
BMP7		250 µg	200 µg
Lactosa		7 mg	5,6 mg
Resistencia adhesiva (kPa)	2275 (n = 2)	2530 (n = 2)	6635 (n = 2)

Ejemplo 13. Las formulaciones 2A y 5F se prepararon y se ensayaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 tanto en el hueso cortical como en el esponjoso. Las formulaciones 2A y 5F son similares, excepto por que la composición 5F incluye carbonato de calcio. El tiempo de curado se muestra en las Tablas 13A y 13B.

5

Tabla 13A – Hueso cortical

	Tiempo de curado	Composición 2A (n = 6)	Composición 5F (n = 6)
Tensión	2 min	1,10 ± 0,14	0,58 ± 0,42
	5 min	2,34 ± 0,35	1,39 ± 0,35
Cizalla	2 min	1,63 ± 0,30	1,33 ± 0,20
	5 min	2,69 ± 0,30	1,83 ± 0,33
Flexión de 3 puntos	2 min	3,91 ± 0,33	2,25 ± 0,70
	5 min	6,26 ± 0,31	3,93 ± 0,80
	24 h	7,79 ± 1,20	4,47 ± 0,39
	1 semana	7,16 ± 0,36	5,98 ± 1,08

Tabla 13B – Hueso esponjoso

	Tiempo de curado	Composición 2A (n = 6)	Composición 5F (n = 6)
Tensión	2 min	0,25 ± 0,05	0,24 ± 0,05 (n = 4)
	5 min	0,45 ± 0,11	0,41 ± 0,08 (n = 4)
Cizalla	2 min	0,58 ± 0,17	0,36 ± 0,10
	5 min	1,02 ± 0,19	0,66 ± 0,12
Flexión de 3 puntos	2 min	0,72 ± 0,06	0,32 ± 0,23
	5 min	0,86 ± 0,11	0,66 ± 0,28
	24 h	1,36 ± 0,09	1,31 ± 0,27
	1 semana	SD	SD

SD = Sin datos

10 Ejemplo 14. Con el fin de ver si las composiciones pueden usarse para llenar un hueco en el hueso, las Formulaciones 1B y 1C se prepararon y se ensayaron de la misma manera que en el Ejemplo 1. Los cubos de hueso utilizados para los ensayos en la Tabla 14 tenían caras yuxtapuestas que medían 9 x 9,5 mm. Las caras se cortaron en un ángulo de 90 °. Antes del ensayo, los cubos de hueso se incubaron en un baño de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a 30 °C. Para simular un hueco, se colocaron 2 mm de la composición entre un par de hueso
15 mientras que el sin hueco tenía una pequeña cantidad, menos de 0,25 mm de espesor aplicada. El tiempo de curado se muestra en la Tabla 14. Después del tiempo de curado indicado, los cubos se cargaron en las fijaciones de la muestra y se ensayaron en una máquina de ensayo Instron Force en el plano de cizalla. Se preparó un producto comercial Mimix QS de acuerdo con las instrucciones y se ensayó como control:

20

Tabla 14

Resistencia adhesiva de huesos corticales bovinos sin hueco (< 0,25 mm) entre huesos

	Resistencia de cizalla (MPa)	
	Curado de 5 min	Curado de 10 min
Composición 1B (n = 6)	3,30 ± 0,15	3,20 ± 0,57
Composición 1C (n = 6)	2,29 ± 0,10	3,00 ± 10,28
Mimix QS (n = 6) Control	0,09 ± 0,8	0,99 ± 0,20

Resistencia adhesiva de huesos corticales bovinos con hueco de 2 mm entre huesos

	Resistencia de cizalla (MPa)	
	Curado de 5 min	Curado de 10 min
Composición 1C aplicada a 1,5 min (n = 6)	2,29 ± 0,10	3,00 ± 10,28
Composición 1C aplicada a 2,5 min (n = 6)	1,21 ± 0,23	1,91 ± 0,60
Composición 1C aplicada a 3,5 min (n = 6)	0,46 ± 0,03	0,99 ± 0,28

25

Ejemplo 15. Con el fin de ver el efecto de materiales fibrosos añadidos como aditivo de resistencia intrínseca, se prepararon y ensayaron varias composiciones que se exponen en la Tabla 15 de la misma manera que en el Ejemplo 1. Los cubos de hueso utilizados para los ensayos en la Tabla 15 tenían caras yuxtapuestas que medían 9 x 9,5 mm. Las caras se cortaron en un ángulo de 90 °. El tiempo de curado fue de 10 minutos. Después de que las muestras se curaran, los cubos se cargaron en la fijación de la muestra de flexión de 3 puntos y se ensayaron en

una máquina de ensayo Instron Force.

Tabla 15
Resistencia a la flexión de 3 puntos (MPa) a los 10 min de curado

Composición	Resistencia a la flexión de 3 puntos (MPa) a los 10 min de curado
Composición 5G, sin fibra (n = 2)	0,75
Composición 9B, fibra de seda (n = 2)	5,65
Composición 10B, fibra de PLGA (n = 2)	4,68
Composición 9C, polvo de hueso cortical (n = 2)	4,36
Composición 11C, fibra de cabello de queratina (n = 2)	4,95

- 5 La adición de fibras como aditivo tiene un efecto positivo en la resistencia a la flexión de las muestras ensayadas en comparación con una muestra sin fibra como aditivo.
- Ejemplo 16. Con el fin de ensayar la eficacia de las presentes composiciones en la unión del hueso a metales utilizados en cirugía tales como el aumento de tornillo, se perforó una muestra de cubo de hueso esponjoso por el centro con un taladro que tiene un diámetro de 2,7 mm a una profundidad de 10 mm. Las muestras de cubo de hueso esponjoso utilizadas para los ensayos de aumento de tornillo eran de origen bovino y tenían una densidad de $0,26 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$ basada en las exploraciones de densitometría PIXA. Cada muestra cúbica de hueso medía 10 mm x 10 mm de sección en cruz x 2,5 cm de longitud. Un tornillo de acero inoxidable de hueso esponjoso con un diámetro de rosca exterior de 4 mm con 7 mm de longitud de rosca se engranó en el orificio perforado. Las roscas se engranaron completamente en el hueso; sin embargo, el vástago o eje del tornillo entre las roscas y la cabeza del tornillo se dejó expuesta por encima de la superficie del hueso, dejando un espacio de sujeción de 5 mm. La muestra se sujetó en un torno de banco fijo situado en una máquina de carga Instron. Se sujetó una fijación de ensayo debajo de la cabeza del tornillo y se midió la fuerza máxima necesaria para extraer el tornillo del hueso a una tasa = 2 mm/min. Después de que el tornillo se retirara, el agujero vaciado y los poros de hueso esponjoso circundantes se rellenaron con 0,2-0,3 cc de Composición 1C usando una jeringa de 3 cc Terumo y el tornillo volvió a insertar en el agujero vaciado que estaba lleno de la composición, mientras que estaba en el período de trabajo. La composición se dejó curar a 37 °C en una cámara de humedad durante 10 minutos. La fuerza de extracción del tornillo se volvió a ensayar demostrando las propiedades de aumento de tornillo de la composición. Los resultados de los ensayos se muestran en la Fig. 2. El eje Y en el dibujo es la fuerza de extracción en Newton (N). La fuerza de extracción del tornillo de control fue de $143 \pm 76 \text{ N}$ (n = 11); y la fuerza de extracción del tornillo aumentada con la composición 1C fue de $360,0 \pm 82 \text{ N}$ (n = 11). Esto fue, en promedio, un aumento del 213 % en la resistencia a la extracción en comparación con el control.
- Ejemplo 17. Se repitió el Ejemplo 16 excepto por que el ensayo Instron se configuró para ensayar el par de torsión de retirada. Cada muestra cúbica de hueso se sujetó en un tornillo de banco fijo. Se insertó una sonda de par de torsión de sujeción manual con la punta apropiada en la cabeza del tornillo y se midió el par de torsión máximo requerido para retirar el tornillo del hueso. Desde el extremo opuesto del mismo cubo (para imitar la misma densidad ósea), la muestra se perforó hasta el centro del cubo con un taladro con un diámetro de 2,7 mm y a una profundidad de 10 mm; sin embargo, este agujero y los poros de hueso esponjoso circundantes se rellenaron de 0,2-0,3 cc de Composición 1C usando una jeringa de 3 cc Terumo y el tornillo se insertó en el agujero perforado que se relleno de la composición mientras se encontraba en el período de trabajo. La composición se dejó curar a 37 °C en una cámara de humedad durante 10 minutos. El par de torsión de retirada del tornillo se midió demostrando las propiedades de aumento de tornillo de la composición. Los resultados de los ensayos se muestran en la Fig. 3. El eje Y en el dibujo es el par de torsión de retirada en Newton-centímetro (N-cm). El par de torsión de retirada de tornillo de control fue de $4,7 \pm 0,8 \text{ N-cm}$ (n = 8); y el par de torsión de retirada del tornillo de la composición 1C fue de $26,9 \pm 8,7 \text{ N-cm}$ (n = 8). Esto fue, en promedio, un aumento del 480 % en el par de torsión de retirada en comparación con el control.
- Ejemplo 18. La inyectabilidad en el hueco óseo pequeño o sobre las superficies óseas usando fuerza manual se ensayó como se indica a continuación. La composición 1C se mezcló durante 20-30 segundos a 18-22 °C en un entorno ambiental usando una espátula o una mano de mortero. Después de la mezcla, la composición se cargó en una jeringa de 3 cc Terumo y la composición se inyectó a través de la punta de la boquilla de cierre luer con una fuerza máxima que no excedía de 150 N durante el período de trabajo a lo largo de 3 min 30 s desde el inicio de la mezcla.
- Ejemplo 19. Se evaluaron las propiedades de adherencia y re-yuxtaposición del hueso de la composición en todo el período de trabajo. Antes de la aplicación de la composición, los cubos de hueso se incubaron en un baño de solución de PBS mantenido a 30 °C. Los cubos de hueso se retiraron del baño para los ensayos y las superficies permanecieron húmedas. Los cubos de hueso se montaron en sujeciones (superior e inferior) en la alineación del eje vertical dentro de la máquina Instron. Había un pequeño hueco de aproximadamente 1 cm entre la superficie superior del cubo inferior y la superficie inferior del cubo superior. La máquina Instron se puso en condiciones de temperatura ambiente de 18-22 °C. Inmediatamente después de montar los cubos de hueso, se mezcló composición 1C mediante las instrucciones del Ejemplo 18. Después de la mezcla, la composición se aplicó a la superficie superior del cubo de hueso inferior usando una espátula. Después de la aplicación, el programa de ensayo Instron se ejecutó a 1 minuto desde el comienzo de la mezcla. El perfil del programa Instron comenzó moviendo la sujeción superior hacia debajo de manera que la superficie inferior del cubo de hueso superior entró en contacto con la superficie superior del cubo hueso inferior con una fuerza de compresión de 5 N mantenida durante 10 segundos (yuxtaposición). El Instron después movió la sujeción superior en la dirección vertical a 2 mm/min para separar los

cubos de hueso, midiendo de este modo la resistencia a la separación de la composición (propiedad de adherencia). Este ensayo se repitió en períodos de tiempo consecutivos en todo el estado de adherencia (a 2 min y a 3,5 min del inicio de la mezcla), demostrando la propiedad de adherencia de re-yuxtaposición de la composición. Los fragmentos de hueso presentaron adherencia o resistencia a la separación, por lo general en el intervalo de

5 aproximadamente 50 a 150 kPa de resistencia a la tensión en estos puntos temporales. Inmediatamente después de que los huesos se separaron en 3,5 min, los huesos se re-yuxtaposicionaron y se dejó que la composición se curase a temperatura ambiente durante un máximo de 6,5 minutos desde el inicio de la mezcla y se midió que la resistencia a la separación final era normalmente mayor que 1 MPa. Esto demostró que la composición permite que los cubos de hueso se re-yuxtaposicionen varias veces durante el estado de adherencia, sin comprometer la resistencia a la

10 separación final tras el curado. Esta propiedad de adherencia y re-yuxtaposición está presente no solo en el plano de tensión, sino también en los planos de corte y flexión.

Ejemplo 20. Se evaluó el material de cohesión suficiente en un campo quirúrgico húmedo. La composición 1C se mezcló mediante las instrucciones del Ejemplo 1. A los 2 min del inicio de la mezcla, la composición en forma de una masa sólida se sumergió en agua, PBS (el pH era neutro 7,2-7,4) o sangre a 37 °C. Después de 24 horas de incubación, se recogió el fluido que contenía cualquier partícula eludida o moléculas solubles de la composición y era visualmente insignificante. En comparación con otros cementos de fosfato de calcio disponibles en el mercado, tales como el sustituto de hueso de HA inyectable HydroSet®, la cantidad visual de partículas o moléculas solubles en la elución de la composición fue significativamente menor, demostrando la mejora de la cohesión de la composición cuando se somete a un ambiente de campo húmedo.

20 Ejemplo 21. El mantenimiento de la alineación del fragmento óseo para permitir la colocación definitiva del implante es crítico en la cirugía. Se mezcló composición 2A, se aplicó a los huesos y sumergieron para curarse en un baño de PBS a 30 °C según las instrucciones del Ejemplo 1. A los 2-10 minutos de tiempo de curado la resistencia a la separación adhesiva aumentó al intervalo de 1-4,5 MPa en la resistencia a la cizalla y la tensión y en el intervalo de 3-10 MPa en la resistencia a la flexión de 3 puntos. Esta resistencia podría mantener unidos los fragmentos

25 intraoperatoriamente para permitir la perforación del hueso y la colocación de la inmovilización adecuada (fijación definitiva del implante), tales como placas y tornillos (de metal o reabsorbibles). Esta capacidad elimina o reduce la necesidad de usar cable K u otros dispositivos de fijación de metal temporales, que puede ser difíciles e incómodos de usar, como medio temporal para aumentar la fijación del hueso intraoperatoriamente para permitir la inmovilización adecuada.

30 Ejemplo 22. Se evaluó la capacidad de unión y de la prevención de la migración de gránulos a base de calcio desde el material de masilla. La composición 2B, que contiene gránulos de β -TCP, se mezcló mediante las instrucciones del Ejemplo 1 y pudo moldearse durante el período de trabajo en cualquier forma deseada para el defecto previsto. El ensayo adicional in vitro demostró que estas composiciones, mientras que estaban en el período de trabajo, mantuvieron la consistencia y previnieron la migración de gránulos de la matriz de masilla cuando se sumergieron en PBS mantenido a 37 °C y se mantuvieron durante un período de tiempo de al menos 2 semanas. Los gránulos de β -TCP no migraron desde la masilla; más bien estaban atrapadas dentro de la matriz de masilla.

35 Ejemplo 23: La composición 2B presenta propiedades de adherencia inmediatamente después de la mezcla, adhiriéndose a los guantes quirúrgicos. Cuando el uso previsto de la composición es un relleno de huecos óseos que se aplica manualmente por las manos del cirujano, esta propiedad de adherencia puede ser indeseable para los cirujanos. Esta propiedad de adherencia a los guantes puede enmascararse mientras se mantienen las propiedades de cohesión de la composición mediante la adición de PEG a la composición. La composición 2E que contenía PEG demostró este efecto.

40 Ejemplo 24. Las composiciones que presentan propiedades exotérmicas durante el curado pueden ser mitigadas mediante el ajuste de las variables como se muestra por las composiciones de la Tabla 16. Estas composiciones se mezclaron como se describe en el Ejemplo 1 y después se colocó un termopar en el medio de la composición mientras se estaba curando en cada cuenco. Las mediciones de temperatura se registraron en el tiempo. Las composiciones mezcladas como volúmenes más pequeños y usando TTCP de mayor tamaño de partícula tuvieron propiedades exotérmicas más bajas al igual que las composiciones que incorporaron aditivos como el sorbitol.

50

Tabla 16

La Composición 1C se ensayó a diversos volúmenes de material (se usó un tamaño de partícula medio de TTCP pequeño)

Componente	1 cc	3 cc	5 cc
TTCP (media del tamaño de partícula = 15-20 μ m)	1600 mg	4800 mg	8000 mg
Fosfoserina	1000 mg	3000 mg	5000 mg

Componente	1 cc	3 cc	5 cc
Agua	532 μ l	1595 μ l	2660 μ l
Temperatura máxima durante el curado	32,8 °C	59,5 °C	69,0 °C

La Composición 1C se ensayó a diversos volúmenes de material (se usó un tamaño de partícula medio de TTCP grande)

Componente	3 cc
TTCP (media del tamaño de partícula = 15-20 μ m)	4800 mg
Fosfoserina	3000 mg
Agua	1595 μ l
Temperatura máxima durante el curado	44,8 °C

La Composición 2A se ensayó a diversos volúmenes de material (se usó un tamaño de partícula medio de TTCP pequeño)

Componente	1 cc	3 cc	5 cc
TTCP (media del tamaño de partícula = 15-20 µm)	1.600 mg	4800 mg	8000 mg
Fosfoserina	740 mg	2200 mg	3700 mg
Gránulos de β-TCP	400 mg	1200 mg	2000 mg
Agua	520 µl	1595 µl	2660 µl
Temperatura máxima durante el curado	43,1 °C	65,5 °C	73,6 °C

La Composición 2A (con sorbitol añadido) se ensayó a diversos volúmenes de material (se usó un tamaño de partícula medio de TTCP pequeño)

Componente	5 cc
TTCP (media del tamaño de partícula = 15-20 µm)	8000 mg
Fosfoserina	3700 mg
Gránulos de β-TCP	2000 mg
Sorbitol	250 mg
Agua	2600 µl
Temperatura máxima durante el curado	50,8 °C

Ejemplo comparativo I: TTCP es un componente singular de todos los materiales a base de calcio que interactúa con los compuestos que son estructuralmente similares a la fosfoserina para presentar la gama de propiedades útiles descritas en la presente invención. La Tabla 17 demuestra este efecto usando los polvos a base de calcio siguientes en lugar de TTCP (Composición 1C): dihidrato de fosfato dicálcico (DCPD), monohidrato de fosfato monocálcico (MCPM), HA, β-TCP, fosfato octacálcico (OCP) y α-TCP. Estas composiciones se mezclaron y se aplicaron a los cubos de hueso cortical como se describió en el Ejemplo 1. A los 1,5 min desde el inicio de la mezcla, los cubos de hueso se sumergen en un baño de PBS mantenido a 30 °C. Además, una pequeña cantidad de la composición (0,25 cc) se enrolló en una bola y se añadió gota a gota en un vial que contenía 5 cc de solución de PBS a 30 °C para observar el lavado de partículas durante el curado. Después de la mezcla, las composiciones 17A a 17E dieron todas como resultado composiciones cremosas, pero ninguna tenía propiedades de adherencia que fueran muy evidentes con la composición 1C (a base de TTCP). Además, estas composiciones tuvieron un lavado de partículas visual significativo y no lograron adherir los cubos de hueso, ya que se separaron ya sea inmediatamente durante la colocación o a los 3 minutos de haberse sumergido en el baño de PBS. La Composición 17F tiene algunas propiedades de adherencia apreciables; sin embargo, hubo un lavado de partículas visual observado en la solución de PBS y, además, la resistencia adhesiva fue inferior en comparación con 1C.

Composición	1C	17A	17B	17C	17D	17E	17F
TTCP	400 mg						
DCPD		400 mg					
MCPM			400 mg				
β-TCP				400 mg			
HA					400 mg		
OCP						400 mg	
α-TCP							400 mg
Fosfoserina	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg
Agua	130 µl	130 µl	130 µl	130 µl	130 µl	465 µl	130 µl
Propiedades de adherencia	A	C	C	C	C	C	B
Cohesión	D	F	F	F	F	F	E
en campo húmedo en estado							
De masilla							
Resistencia adhesiva, kPa	2,290 (n = 3)	0	0	0	0	0	250 (n = 3)
Cizalla							Cizalla

A: La composición tiene propiedades adhesivas a los huesos, las superficies metálicas y los guantes quirúrgicos.

B: La composición tiene algunas propiedades adhesivas a los huesos, las superficies metálicas y los guantes quirúrgicos.

C: La composición tiene propiedades cremosas, pero no se adhiere al hueso, le metal o los guantes quirúrgicos.

D: La masilla permaneció intacta en forma de una masa sólida, sin lavado de partículas visual.

E: La masilla se desintegró parcialmente, lavado de partículas visual moderado.

F: La masilla se desintegró por completo, lavado de partículas visual significativo.

Estas composiciones como se divulgan en la presente memoria descriptiva pueden utilizarse para una diversidad de aplicaciones médicas. Éstas incluyen la capacidad de permitir o potenciar la fijación de fracturas mediante la adhesión ambos fragmentos de hueso de carga y no de carga juntos solos o en presencia de la inmovilización apropiada (fijación definitiva del implante); la capacidad de adherir los huesecillos del oído medio y la prótesis juntos para la reconstrucción de la cadena de huesecillos; la capacidad de potenciar la fijación de tornillo o de anclaje óseo en el hueso esponjoso de baja densidad en y/o después de la cirugía; la capacidad de permitir la fijación de tornillo cuando el diámetro del núcleo del agujero del tornillo en el hueso es más grande que el diámetro mayor del tornillo; la capacidad de proporcionar propiedades de contorno óseo y/o de aumento ósea facial; la capacidad de adherir un metal o placa bioabsorbible a huesos fracturados permitiendo una reducción y/o eliminación de los tornillos de metal o bioabsorbibles utilizados para fijar la placa al hueso; la capacidad de potenciar la fijación de una prótesis de reemplazo articular al hueso (por ejemplo, codo de la cadera o vástago femoral), la capacidad de adherir la unión de al menos uno de entre un tendón, ligamento, cartílago, un injerto de hueso y/o un implante dental al hueso; la capacidad de adherirse a los perímetros de defectos óseos, a la vez que rellenan huecos creando un sello para evitar filtraciones (por ejemplo, de líquido cefalorraquídeo) y la capacidad de soportar el crecimiento de hueso nuevo para el aumento del alvéolo dental o de la cresta dental. Las composiciones pueden ser útiles en aplicaciones de uso humano y también son útiles en aplicaciones veterinarias. Por último, las composiciones pueden ser útiles en aplicaciones no médicas similares (por ejemplo carpintería, construcción, uso bajo el agua) ya que las composiciones se adherirán a una amplia diversidad de superficies incluyendo la madera, el vidrio, ciertos plásticos, la escayola, metales de todo tipo, materiales cerámicos y similares.

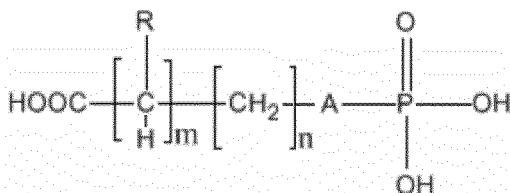
Aplicabilidad industrial

Serán evidentes para los expertos en la materia numerosas modificaciones a la presente invención en vista de la descripción anterior. En consecuencia, la presente descripción ha de interpretarse solamente como ilustrativa y se presenta con el propósito de permitir a los expertos en la materia fabricar y usar la invención y de enseñar el mejor modo de realizar la misma. Los derechos exclusivos de todas las modificaciones que pertenecen al alcance de las reivindicaciones adjuntas están reservados.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende;

- 5 una mezcla de;
fosfato tetracálcico; y un compuesto de fórmula;



- 10 donde A es O, CH₂ o S; R es H, NH₂, NHCO(CH₂)_tCH₃ donde t es de 0 a 2, NH(CH₂)_xCH₃ donde x es de 0 a 3, NR₁R₂ donde R₁ es (CH₂)_yCH₃ y R₂ es (CH₂)_zCH₃ donde y es de 0 a 2, (CH₂)_zCH₃ donde z es de 0 a 3, donde m es de 0 a 1 y donde n es de 0 a 3 y donde el compuesto está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 % en peso basado en el peso combinado del fosfato tetracálcico y el compuesto.

- 15 2. La composición de la reivindicación 1 donde la composición se mezcla con un medio acuoso.
3. La composición de la reivindicación 2 donde la composición tiene un estado de adherencia durante hasta aproximadamente 12 minutos después de que la composición se mezcla con el medio acuoso, tiene una resistencia a la separación en el intervalo de aproximadamente 10 kPa a aproximadamente 250 kPa durante el estado de adherencia, tiene un estado de masilla durante hasta aproximadamente 15 minutos después de que la composición se mezcla con un medio acuoso y una resistencia adhesiva tras el curado de más de 250 kPa.
- 20 4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde el compuesto está presente en una cantidad de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 50 % en peso basado en el peso combinado del fosfato tetracálcico y el compuesto.
- 25 5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde el compuesto está presente en una cantidad de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 % en peso basado en el peso combinado del fosfato tetracálcico y el compuesto.
- 30 6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en fosfoserina, fosfonato de carboxi etilo, ácido fosfonoacético y mezclas de los mismos.
- 35 7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde R es H o NH₂.
8. La composición de la reivindicación 6 donde el compuesto es fosfoserina.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde el fosfato de tetracalcio tiene un tamaño medio de partícula de menos de 1000 micrómetros.
- 40 10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9 donde el medio acuoso se selecciona entre el grupo que consiste en agua, solución salina y un producto a base de sangre.
- 45 11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que incluye adicionalmente un aditivo.
12. La composición de la reivindicación 11 donde el aditivo se selecciona entre el grupo que consiste en fosfato tricálcico alfa, fosfato tricálcico beta, sulfato de calcio, silicato de calcio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato de glicerol disódico, aminoácidos, polioles, trehalosa, lactosa, sacarosa, seda, queratina, polvo o esquirlas de hueso autólogo, polvo de hueso desmineralizado, esquirlas de hueso desmineralizado, colágeno, polímeros biodegradables, BMP7, células madre, PTH, bisfosfonatos y mezclas de los mismos.
- 50 13. La composición de la reivindicación 10 donde el aditivo se selecciona entre el grupo que consiste en un formador de poros, un aditivo que potencia la resorción, un modificador de la resistencia, un aditivo que promueve la consolidación del hueso y un agente de contraste.
- 55 14. La composición de la reivindicación 2 donde la composición tiene un estado de adherencia durante hasta aproximadamente 12 minutos después de la mezcla con el medio acuoso.

60

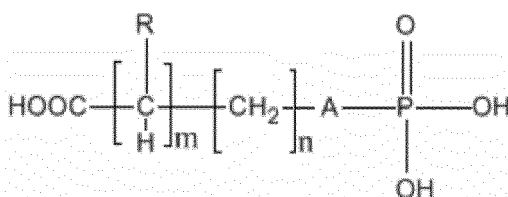
15. La composición de la reivindicación 14 donde la composición durante el estado de adherencia tiene una resistencia a la separación en el intervalo de aproximadamente 10 kPa a aproximadamente 250 kPa después de la mezcla con el medio acuoso.

5 16. La composición de la reivindicación 1 donde la composición tiene un estado de masilla durante hasta aproximadamente 15 minutos después de la mezcla con el medio acuoso.

10 17. La composición de la reivindicación 3 donde la resistencia adhesiva se selecciona entre el grupo que consiste en la resistencia adhesiva para el hueso a un material no óseo, la resistencia adhesiva para el hueso al hueso y la resistencia adhesiva para el material no óseo a un material no óseo.

18. Un kit para la formación de un producto de restablecimiento del hueso de fosfato de calcio que comprende: una composición en un primer recipiente, comprendiendo la composición:

15 fosfato tetracálcico; y un compuesto de fórmula;



20 donde A es O, CH₂ o S; R es H, NH₂, NHCO(CH₂)_tCH₃ donde t es de 0 a 2, NH(CH₂)_xCH₃ donde x es de 0 a 3, NR₁R₂ donde R₁ es (CH₂)_yCH₃ y R₂ es (CH₂)_zCH₃ donde y es de 0 a 2, (CH₂)_zCH₃ donde z es de 0 a 3, donde m es de 0 a 1 y donde n es de 0 a 3 y donde el compuesto está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 % en peso basado en el peso combinado del fosfato tetracálcico y el compuesto; y un medio acuoso contenido en un segundo recipiente.

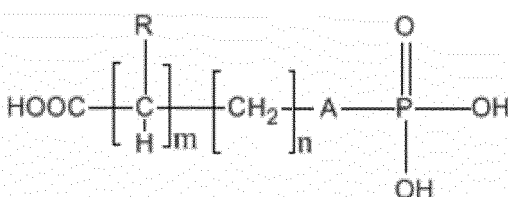
25 19. El kit de la reivindicación 18 que incluye adicionalmente un dispositivo de entrega que mezcla el contenido de los recipientes primero y segundo.

30 20. El kit de la reivindicación 18 donde el medio acuoso se selecciona entre el grupo que consiste en agua, solución salina y un producto a base de sangre.

21. El kit de la reivindicación 18 donde la composición también incluye un líquido no acuoso.

35 22. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para el uso en la reparación de una superficie dura, comprendiendo el uso las etapas de:

mezclar una cantidad eficaz de fosfato tetracálcico y un compuesto de fórmula



40 donde A es O, CH₂ o S; R es H, NH₂, NHCO(CH₂)_tCH₃ donde t es de 0 a 2, NH(CH₂)_xCH₃ donde x es de 0 a 3, NR₁R₂ donde R₁ es (CH₂)_yCH₃ y R₂ es (CH₂)_zCH₃ donde y es de 0 a 2, (CH₂)_zCH₃ donde z es de 0 a 3, donde m es de 0 a 1 y donde n es de 0 a 3 y donde el compuesto está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 % en peso basado en el peso combinado del fosfato tetracálcico y el compuesto;

45 aplicar la mezcla a la superficie dura que se repara; y dejar que la mezcla se cure.

50 23. La composición de la reivindicación 22 donde la superficie dura es el hueso.

24. La composición de la reivindicación 23 donde la mezcla se aplica a un hueco en el hueso para rellenar el hueco.

25. La composición de la reivindicación 22 donde el medio acuoso se selecciona entre el grupo que consiste en agua, solución salina y un producto a base de sangre.

26. La composición de la reivindicación 22 donde la mezcla tiene un estado de adherencia durante hasta aproximadamente 12 minutos después de la mezcla con el medio acuoso.

5 27. La composición de la reivindicación 22 donde la mezcla durante el estado de adherencia tiene una resistencia a la separación en el intervalo de aproximadamente 10 kPa a aproximadamente 250 kPa después de la mezcla con el medio acuoso.

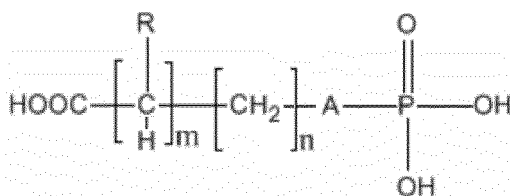
10 28. La composición de la reivindicación 22 donde la composición de la mezcla tiene un estado de masilla durante hasta aproximadamente 15 minutos después de la mezcla con el medio acuoso.

29. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4-9 u 11-13 para su uso en la reparación de una estructura ósea, comprendiendo el uso las etapas de:

15 aplicar una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1, 4-9 u 11-13 directamente a la estructura ósea que se repara; y
dejar que la composición se endurezca mediante la combinación *in situ* con los fluidos corporales de base acuosa.

20 30. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para su uso en la unión de hueso a otro material, comprendiendo el uso las etapas de:

mezclar una cantidad eficaz de fosfato tetracálcico y un compuesto de fórmula



25 donde A es O, CH₂ o S; R es H, NH₂, NHCO(CH₂)_tCH₃ donde t es de 0 a 2, NH(CH₂)_xCH₃ donde x es de 0 a 3, NR₁R₂ donde R₁ es (CH₂)_yCH₃ y R₂ es (CH₂)_zCH₃ donde y es de 0 a 2, (CH₂)_zCH₃ donde z es de 0 a 3, donde m es de 0 a 1 y donde n es de 0 a 3 y donde el compuesto está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 % en peso basado en el peso combinado del fosfato tetracálcico y el compuesto,

30 aplicar la mezcla a una superficie del hueso;
poner la superficie del hueso en contacto con un material que se va a unir al hueso; y
dejar que la mezcla se cure.

35 31. La composición de la reivindicación 30 donde el material se selecciona entre el grupo que consiste en un tejido blando, un metal, una cerámica, un biovidrio y hueso.

32. La composición de la reivindicación 30 donde la mezcla se deja curar sin la aplicación de presión externa.

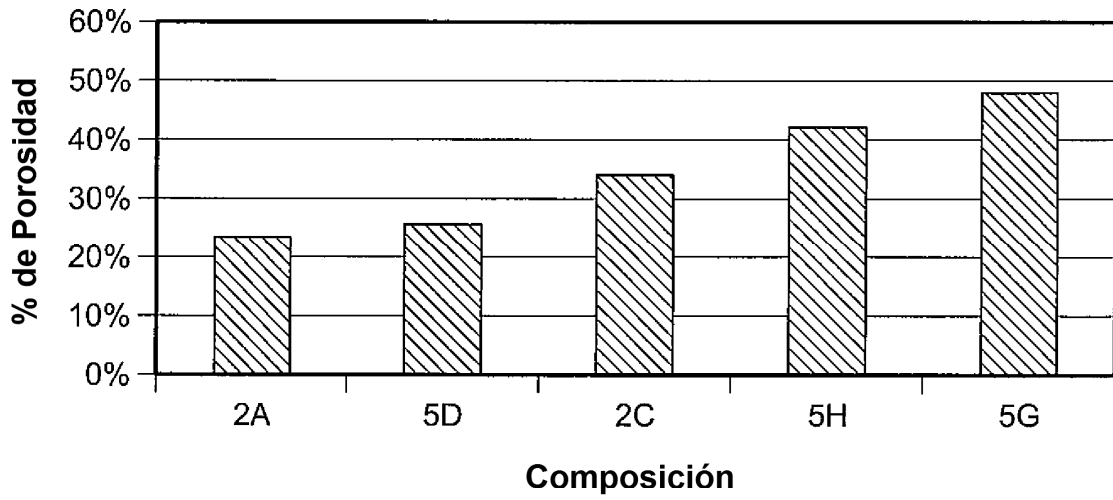


FIG. 1

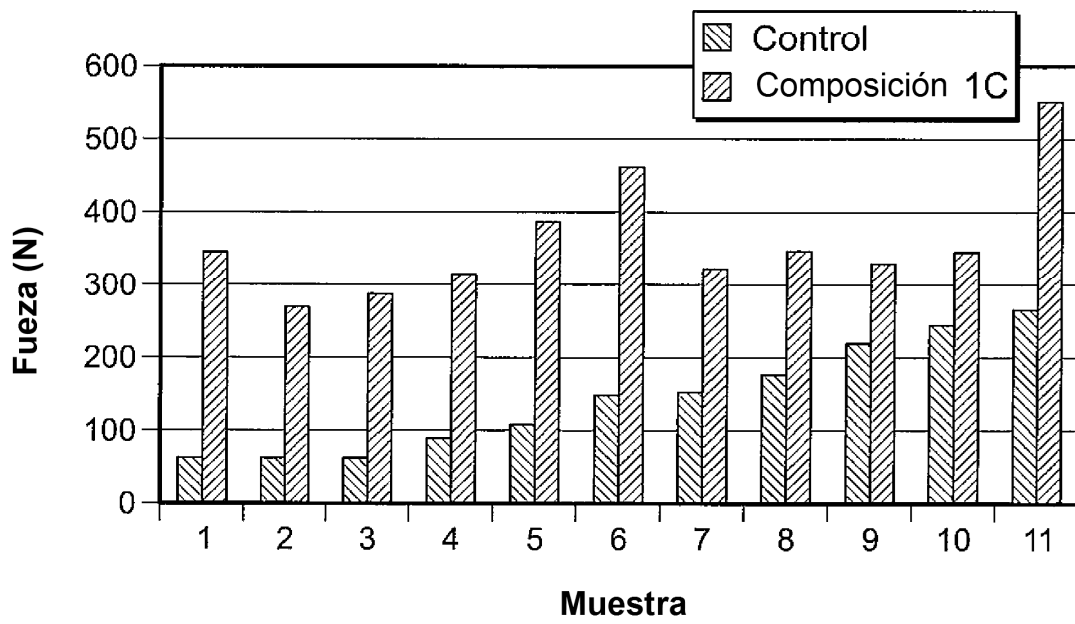


FIG. 2

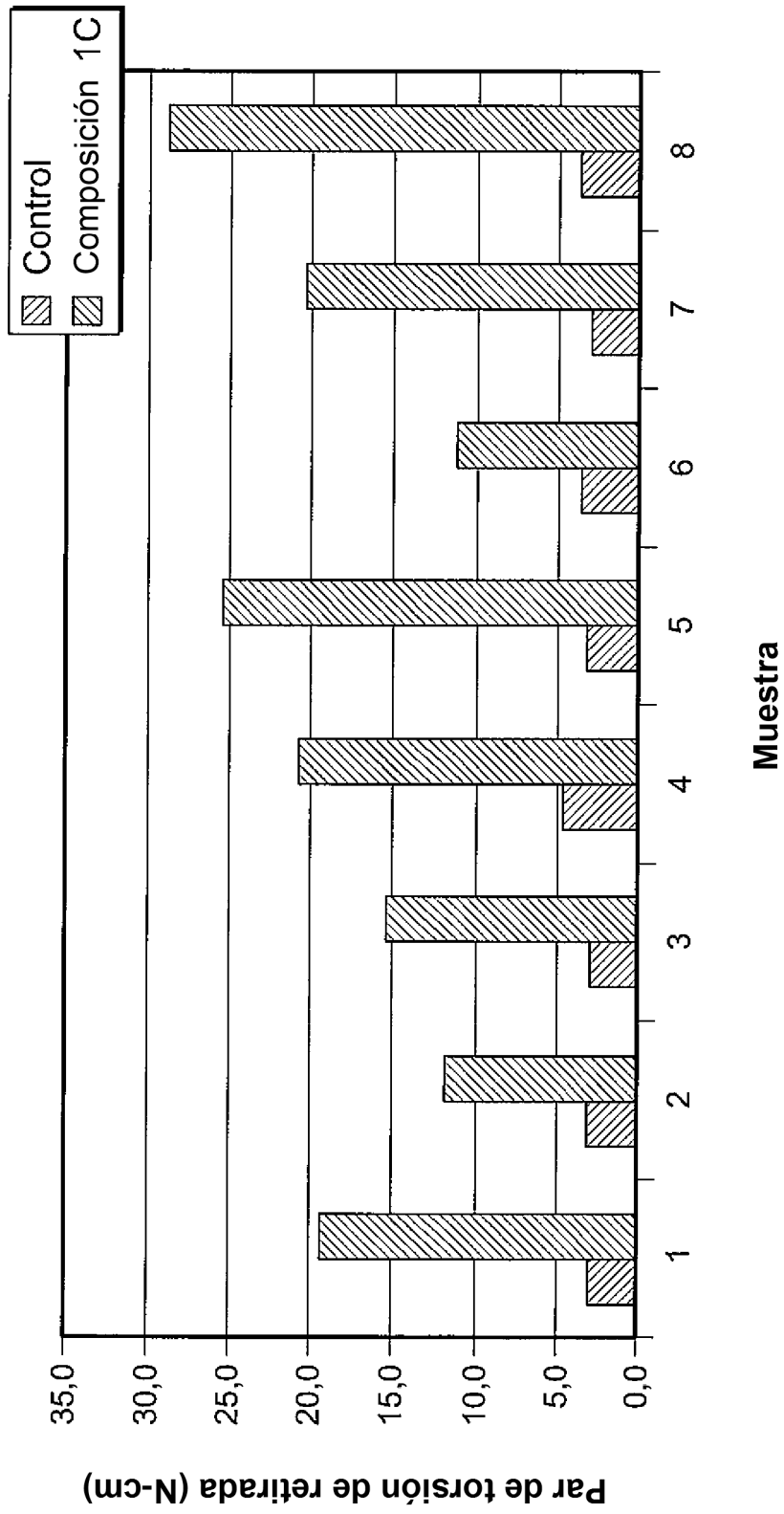


FIG. 3