

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 737 701**

51 Int. Cl.:

A61L 24/02 (2006.01)

C04B 35/447 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2014** **E 17182553 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019** **EP 3269399**

54 Título: **Material multifásico de sustitución de injerto óseo**

30 Prioridad:

13.12.2013 US 201361915837 P

31.07.2014 US 201462031635 P

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

15.01.2020

73 Titular/es:

AGNOVOS HEALTHCARE, LLC (100.0%)

7301 Calhoun Drive, Suite 100

Rockville, Maryland 20855, US

72 Inventor/es:

MOSELEY, JON;

MACDOUGALL, JAMIE y

HARRIGAN, KATIE

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 737 701 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

Material multifásico de sustitución de injerto óseo

5 Campo de la invención

La invención se refiere a una composición particulada adaptada para formar un cemento de sustitución de injerto óseo tras mezclarse con una disolución acuosa.

10 Antecedentes de la invención

Los defectos en la estructura ósea surgen en una variedad de circunstancias, tales como traumatismo, enfermedad y cirugía. Existe la necesidad de una reparación eficaz de los defectos óseos en diversos campos quirúrgicos, incluyendo maxilo-craniofacial, periodoncia y ortopedia. Se han usado numerosos materiales y composiciones naturales y sintéticos para estimular la cicatrización en el sitio de un defecto óseo. Como con composiciones usadas para reparar otros tipos de tejido, las propiedades biológicas y mecánicas de un material de reparación ósea son críticas en la determinación de la eficacia e idoneidad del material en cualquier aplicación particular.

Tras la sangre, el hueso es el segundo material más comúnmente trasplantado. El hueso esponjoso autólogo se ha considerado durante mucho tiempo el material de reparación ósea más eficaz, puesto que es tanto osteoinductor como no inmunogénico. Sin embargo, no están disponibles cantidades adecuadas de hueso esponjoso autólogo en todas las circunstancias, y la morbilidad y el traumatismo en el sitio donador son desventajas graves para este enfoque. El uso de hueso de aloinjerto evita el problema de crear un segundo sitio quirúrgico en el paciente, pero tiene algunas desventajas por sí mismo. Por ejemplo, el hueso de aloinjerto tiene normalmente una menor capacidad osteogénica que el hueso de autoinjerto, una mayor velocidad de resorción, crea menos revascularización en el sitio del defecto óseo y da como resultado normalmente una mayor respuesta inmunogénica. La transmisión de determinadas enfermedades es también un peligro cuando se usan aloinjertos.

Para evitar los problemas asociados con el hueso de autoinjerto y aloinjerto, se ha realizado una considerable investigación en el área de materiales de sustitución de hueso sintéticos que puedan usarse en lugar de hueso natural. Por ejemplo, se han propuesto diversas composiciones y materiales que comprenden matriz ósea desmineralizada, fosfato de calcio y sulfato de calcio.

Los cementos que comprenden sulfato de calcio tienen una larga historia de uso como sustitutos de injerto óseo. Los cementos modernos de sulfato de calcio de calidad para cirugía ofrecen una alta resistencia inicial, buenas propiedades de manipulación y se reemplazan de manera sistemática por hueso en muchas aplicaciones. Sin embargo, los cementos de sulfato de calcio se caracterizan por una resorción relativamente rápida por el cuerpo, lo que puede ser indeseable en determinadas aplicaciones.

La hidroxiapatita es uno de los fosfatos de calcio más comúnmente usados en materiales de injerto óseo. Su estructura es similar a la fase mineral del hueso y presenta una excelente biocompatibilidad. Sin embargo, la hidroxiapatita tiene una velocidad de resorción extremadamente lenta que puede no ser adecuada en determinadas aplicaciones. Otros materiales de fosfato de calcio se han usado también en la técnica, tales como β -fosfato tricálcico, que presenta una velocidad de resorción más rápida que la hidroxiapatita, pero tiene menos resistencia mecánica. También se han intentado determinados materiales de fosfato de calcio que fraguan *in situ*, tales como mezclas de fosfato tetracálcico y fosfato dicálcico anhidro o dihidratado, que reaccionan formando hidroxiapatita cuando se mezclan con una disolución acuosa.

Los materiales de reparación ósea sintéticos disponibles actualmente no presentan características funcionales ideales para todas las aplicaciones de injerto óseo. Tal como se indicó anteriormente, algunas composiciones presentan una velocidad de resorción que es o bien demasiado lenta o bien demasiado rápida. Además, muchos cementos de injerto óseo son difíciles de implantar porque no pueden fraguar o no pueden inyectarse. Otras desventajas son una resistencia inadecuada y dificultad para añadir sustancias biológicamente activas para liberación controlada. Además, determinados cementos de injerto óseo desarrollados para abordar estos problemas no pueden fraguarse (endurecerse) completamente en presencia de aditivos particulares. Por estos motivos, sigue existiendo la necesidad en la técnica de composiciones de cemento de injerto óseo que combinen una velocidad de resorción deseable con una alta resistencia mecánica, facilidad de manipulación, osteoconductividad y un tiempo de fraguado factible incluso en presencia de aditivos.

El documento CN 101 020 085 A describe composiciones para material de injerto óseo que comprenden el 80-20% de polvo de α -sulfato de calcio hemihidratado y el 20-80% de granos de β -fosfato tricálcico microporosos, que tienen propiedades de autofraguado e inmovilización *in situ*.

El documento WO 03/082365 A1 describe material de reparación ósea que comprende el 50% en peso de sulfato de calcio hemihidratado con un tamaño de partícula de 125 μm y el 50% en peso de gránulos de β -fosfato tricálcico con un tamaño de partícula de 500 μm .

El documento US 2012/045484 A1 describe una composición de injerto óseo que incluye β -fosfato tricálcico y sulfato de calcio y fuentes lentamente solubles de iones calcio, iones ortofosfato e hidroxilo. La fuente de iones ortofosfato puede estar en la forma de un sólido granular microporoso.

Mao *et al.* describen materiales de sustitución ósea que comprenden el 50% en peso de α -sulfato de calcio hemihidratado cristalino y el 50% en peso de β -fosfato tricálcico poroso con tamaños de macroporo de 50-400 μm y un tamaño de microporo de 1 μm (Bio-Medical Materials and Engineering, 2013, 23(3), 99. 197-210).

El documento US 2008/014242 A1 describe un material de sustitución ósea sintético, comprendiendo el material una estructura reticulada de puntales biocerámicos interconectados que definen un volumen de vacío intersticial de interconexión, y una composición sólida no porosa que rellena sustancialmente el volumen de vacío intersticial y en contacto íntimo con la estructura reticulada, comprendiendo la composición de relleno de poros sulfato de calcio. El trifosfato de calcio es el material biocerámico preferido para la estructura reticulada. Se usan gránulos porosos de TCP en ejemplos pero no como parte de una composición particulada.

El documento US 2012/061285 A1 describe una composición particulada adaptada para formar un cemento de sustitución de injerto óseo tras mezclarse con una disolución acuosa, que incluye i) un polvo de sulfato de calcio hemihidratado que tiene una distribución de partículas bimodal y una mediana de tamaño de partícula de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20 micrómetros, en la que el sulfato de calcio hemihidratado está presente a una concentración de al menos aproximadamente el 70 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada, ii) un polvo de fosfato monocálcico monohidrato, y iii) un polvo de β -fosfato tricálcico que tiene una mediana de tamaño de partícula de menos de aproximadamente 20 micrómetros.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona una composición particulada adaptada para formar un cemento de sustitución de injerto óseo tras mezclarse con una disolución acuosa, así como un cemento de sustitución de injerto óseo endurecido producido a partir de la misma. En particular, la presente invención proporciona una composición particulada adaptada para formar un cemento de sustitución de injerto óseo tras mezclarse con una disolución acuosa, que comprende:

i) un polvo de sulfato de calcio hemihidratado, en el que el sulfato de calcio hemihidratado está presente a una concentración de al menos aproximadamente el 50 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada; y

ii) materiales particulados de β -fosfato tricálcico poroso en forma de o bien polvo, gránulos, o bien una mezcla de polvo y gránulos; y

caracterizado porque el β -fosfato tricálcico poroso está presente en la composición particulada a una concentración del 5 al 15 por ciento en peso.

También se describe un cemento de sustitución de injerto óseo endurecido producido a partir de la misma. La divulgación también se refiere a kits que comprenden la composición particulada, y a métodos de producción y uso de la composición. En algunas realizaciones, la composición particulada de la invención comprende un polvo de sulfato de calcio hemihidratado en combinación con gránulos de fosfato de calcio con una morfología porosa, y normalmente también en combinación con una mezcla de fosfato de calcio que forma brushita. Tras mezclar la composición particulada con una disolución de mezclado acuosa, se forma normalmente un cemento trifásico endurecido que comprende brushita y sulfato de calcio dihidratado. El sulfato de calcio dihidratado proporciona una buena resistencia mecánica y, debido a su velocidad de resorción relativamente rápida, se reemplaza rápidamente con tejido óseo en el cemento resultante, mientras que la brushita sirve para reducir la velocidad de resorción global del cemento en comparación con una composición de cemento que comprende únicamente sulfato de calcio dihidratado. Determinadas realizaciones del cemento de sustitución ósea de la divulgación presentan alta resistencia mecánica, tal como alta resistencia a la compresión y resistencia a la tracción diametral, fraguan para dar una composición endurecida en un periodo de tiempo razonable, facilitan el desarrollo de hueso de alta calidad en el sitio del defecto óseo y presentan características de manipulación aceptables. En determinadas realizaciones, el cemento de sustitución ósea de la divulgación es capaz de endurecerse y fraguar en presencia de aditivos biológicos.

Conforme a las reivindicaciones adjuntas, en un aspecto de la presente invención se proporciona una composición particulada adaptada para formar un cemento de sustitución de injerto óseo tras mezclarse con una disolución acuosa, que comprende: i) un polvo de sulfato de calcio hemihidratado, en la que el sulfato de calcio hemihidratado está presente a una concentración de al menos aproximadamente el 50 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada; ii) un polvo de fosfato monocálcico monohidratado; iii) un polvo de β -fosfato tricálcico no poroso; y iv) un polvo de β -fosfato tricálcico poroso.

El sulfato de calcio hemihidratado puede ser, por ejemplo, α -sulfato de calcio hemihidratado. En determinadas realizaciones, el sulfato de calcio hemihidratado está presente a una concentración de al menos aproximadamente el 70 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada. El sulfato de calcio hemihidratado puede tener, en determinadas realizaciones, una distribución de partículas bimodal. El sulfato de calcio hemihidratado puede tener una mediana de tamaño de partícula de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 20 micrómetros, por ejemplo. En algunas realizaciones, el sulfato de calcio hemihidratado tiene una distribución de partículas bimodal que comprende de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 60 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 micrómetros y de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 70 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 micrómetros, basándose en el volumen total del polvo de sulfato de calcio hemihidratado.

El polvo de β -fosfato tricálcico poroso puede estar presente, por ejemplo, a una concentración de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 15 por ciento en peso. En algunas realizaciones, el polvo de β -fosfato tricálcico poroso presenta una distribución de tamaño de partícula bimodal. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el polvo de β -fosfato tricálcico poroso comprende menos del 50% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula de hasta aproximadamente 63 micrómetros y más del 50% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula mayor de aproximadamente 63 micrómetros. En determinadas realizaciones, el polvo de β -fosfato tricálcico poroso comprende aproximadamente el 25% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula de hasta aproximadamente 63 micrómetros y aproximadamente el 75% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula mayor de aproximadamente 63 micrómetros.

El polvo de β -fosfato tricálcico no poroso puede tener, por ejemplo, una mediana de tamaño de partícula de menos de aproximadamente 20 micrómetros. En algunas realizaciones, el polvo de β -fosfato tricálcico no poroso tiene una distribución de tamaño de partícula bimodal que comprende de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 70 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0 micrómetros y de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 70 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 40 a aproximadamente 70 micrómetros basándose en el volumen total del polvo de β -fosfato tricálcico. En algunas realizaciones, el polvo de β -fosfato tricálcico tiene una distribución de tamaño de partícula bimodal que comprende de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 65 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,5 micrómetros y de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 50 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 60 a aproximadamente 70 micrómetros basándose en el volumen total del polvo de β -fosfato tricálcico.

Otros diversos componentes pueden incorporarse dentro de las composiciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición particulada puede comprender además gránulos de β -fosfato tricálcico no poroso que tienen una mediana de tamaño de partícula de al menos aproximadamente 75 micrómetros (por ejemplo, que tienen una mediana de tamaño de partícula de aproximadamente 75 a aproximadamente 1000 micrómetros). Los gránulos de β -fosfato tricálcico no poroso pueden estar presentes, por ejemplo, a una concentración de hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada o presentes a una concentración de hasta aproximadamente el 12 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada.

La composición particulada, en algunas realizaciones, puede comprender además un acelerante adaptado para acelerar la conversión de sulfato de calcio hemihidratado en sulfato de calcio dihidratado. Por ejemplo, el acelerante puede seleccionarse del grupo que consiste en partículas de sulfato de calcio dihidratado, partículas de sulfato de potasio y partículas de sulfato de sodio, en las que el acelerante se recubre opcionalmente con sacarosa. En algunas realizaciones, el acelerante puede estar presente a una concentración de hasta aproximadamente el 1 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada.

Conforme a las reivindicaciones adjuntas, en una realización específica se proporciona una composición particulada adaptada para formar un cemento de sustitución de injerto óseo tras mezclarse con una disolución acuosa, que comprende: i) un polvo de sulfato de calcio hemihidratado que tiene una distribución de partículas bimodal y una mediana de tamaño de partícula de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 micrómetros, en la que el sulfato de calcio hemihidratado está presente a una concentración de al menos aproximadamente el 70 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada; ii) un polvo de fosfato monocálcico monohidratado; iii) un polvo de β -fosfato tricálcico no poroso que tiene una mediana de tamaño de partícula de menos de aproximadamente 20 micrómetros, estando presentes el polvo de fosfato monocálcico monohidratado y el polvo de β -fosfato tricálcico no poroso a una concentración combinada de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 20 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada; iv) gránulos de β -fosfato tricálcico no poroso que tienen una mediana de tamaño de partícula de al menos aproximadamente 75 micrómetros y presentes a una concentración de hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada; v) polvo de β -fosfato tricálcico poroso, en una cantidad de hasta aproximadamente el 15 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada; y vi) un acelerante adaptado para acelerar la conversión de sulfato de calcio hemihidratado en sulfato de calcio dihidratado, estando presente el acelerante a una concentración de hasta aproximadamente el 1 por ciento en peso basándose en el peso total de la

composición particulada.

Conforme a las reivindicaciones adjuntas, en otra realización específica se proporciona una composición particulada adaptada para formar un cemento de sustitución de injerto óseo tras mezclarse con una disolución acuosa, que comprende: i) un polvo de α -sulfato de calcio hemihidratado que tiene una distribución de partículas bimodal y una mediana de tamaño de partícula de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 micrómetros, en la que el sulfato de calcio hemihidratado está presente a una concentración de al menos aproximadamente el 70 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada, y en la que el polvo de sulfato de calcio hemihidratado tiene una distribución de partículas bimodal que comprende de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 60 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 micrómetros y de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 70 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 micrómetros, basándose en el volumen total del polvo de sulfato de calcio hemihidratado; ii) un polvo de fosfato monocalcico monohidratado; iii) un polvo de β -fosfato tricálcico que tiene una mediana de tamaño de partícula de menos de aproximadamente 20 micrómetros, estando presentes el polvo de fosfato monocalcico monohidratado y el polvo de β -fosfato tricálcico a una concentración combinada de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 20 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada; iv) gránulos de β -fosfato tricálcico que tienen una mediana de tamaño de partícula de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 micrómetros y presentes a una concentración de hasta aproximadamente el 12 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada; v) polvo de β -fosfato tricálcico poroso, en una cantidad de hasta aproximadamente el 15 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada, en la que el polvo de β -fosfato tricálcico poroso comprende menos del 50% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula de hasta aproximadamente 63 micrómetros y más del 50% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula mayor de aproximadamente 63 micrómetros; y vi) un acelerante adaptado para acelerar la conversión de sulfato de calcio hemihidratado en sulfato de calcio dihidratado, estando presente el acelerante a una concentración de hasta aproximadamente el 1 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada.

Las composiciones particuladas descritas en el presente documento pueden comprender además, en algunas realizaciones, un agente biológicamente activo. Los agentes biológicamente activos a modo de ejemplo que pueden ser útiles en las composiciones incluyen, pero no se limitan a, el grupo que consiste en astillas de hueso esponjoso, factores de crecimiento, antibióticos, pesticidas (por ejemplo, agentes antifúngicos y agentes antiparasitarios), agentes quimioterápicos, antivirales, analgésicos y agentes antiinflamatorios. En algunas realizaciones, el agente biológicamente activo opcional comprende aspirado de médula ósea. En algunas realizaciones, el agente biológicamente activo opcional comprende un factor de crecimiento seleccionado del grupo que consiste en factores de crecimiento de fibroblastos, factores de crecimiento derivados de las plaquetas, proteínas morfogénicas óseas, proteínas osteogénicas, factores de crecimiento transformantes, proteínas de mineralización LIM, factores de inducción de osteoides, angiogeninas, endotelinas; factores de diferenciación del crecimiento, ADMP-1, endotelinas, factor de crecimiento de hepatocitos y factor de crecimiento de queratinocitos, factores de crecimiento de unión a heparina, proteínas hedgehog, interleucinas, factores estimulantes de colonias, factores de crecimiento epiteliales, factores de crecimiento similares a la insulina, citocinas, osteopontina y osteonectina.

Las propiedades de las composiciones particuladas descritas en el presente documento tras mezclarse con una disolución acuosa pueden variar. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición particulada tiene un tiempo de fraguado Vicat tras mezclarse con una disolución acuosa de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 minutos. En algunas realizaciones, la composición particulada tiene un tiempo de fraguado Gillmore tras mezclarse con una disolución acuosa de aproximadamente 6 a aproximadamente 20 minutos.

En otro aspecto de la divulgación se proporciona un cemento de sustitución de injerto óseo que comprende el producto de reacción formado mezclando una composición particulada tal como se describe en el presente documento con una disolución acuosa, comprendiendo el producto de reacción sulfato de calcio dihidratado y brushita. El cemento resultante, en algunas realizaciones, puede colarse en una forma predeterminada (por ejemplo, incluyendo, pero sin limitarse a, un aglomerado, gránulo, cuña, bloque o disco). La constitución de la disolución acuosa con la que las composiciones particuladas se mezclan puede variar. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la disolución acuosa comprende un ácido carboxílico (por ejemplo, incluyendo, pero sin limitarse a, un ácido hidroxicarboxílico, tal como ácido glicólico). En algunas realizaciones, el ácido carboxílico puede neutralizarse hasta un pH de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5. En determinadas realizaciones, la disolución acuosa comprende además cloruro de sodio. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la disolución acuosa comprende tanto un ácido carboxílico como cloruro de sodio.

En otro aspecto de la presente divulgación se proporciona un kit de sustitución de injerto óseo que comprende uno o más recipientes que encierran una composición particulada tal como se describe en el presente documento, un recipiente independiente que encierra una disolución acuosa estéril y un conjunto de instrucciones por escrito que describen un método de uso de dicho kit. El kit de sustitución de injerto óseo puede comprender además opcionalmente un aparato de mezclado adaptado para mezclar la composición particulada y la disolución acuosa. El kit de sustitución de injerto óseo puede comprender además opcionalmente un dispositivo de suministro adaptado para suministrar una mezcla de cemento de sustitución de injerto óseo al sitio de un defecto óseo, tal como una

aguja Jamshidi. En determinadas realizaciones, una porción de la composición particulada se encierra en una primera jeringa y una porción de la composición particulada se encierra en una segunda jeringa, y el kit incluye además un conector de jeringa adaptado para conectar la primera y segunda jeringa de manera que el contenido de cada jeringa pueda mezclarse. En todavía realizaciones adicionales, el kit incluye al menos una jeringa que contiene al menos una porción de la composición particulada y un adaptador de vial adaptado para conectar la jeringa al recipiente que encierra la disolución acuosa estéril.

En todavía un aspecto adicional de la divulgación se proporciona un método para tratar un defecto óseo, que comprende aplicar un cemento de sustitución de injerto óseo tal como se describe en el presente documento al sitio del defecto óseo.

Conforme a las reivindicaciones adjuntas, la invención incluye las siguientes realizaciones.

Realización 1: Una composición particulada adaptada para formar un cemento de sustitución de injerto óseo tras mezclarse con una disolución acuosa, que comprende:

i) un polvo de sulfato de calcio hemihidratado, en la que el sulfato de calcio hemihidratado está presente a una concentración de al menos aproximadamente el 50 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada;

ii) un polvo de fosfato monocálcico monohidratado;

iii) un polvo de β -fosfato tricálcico no poroso; y

iv) un polvo de β -fosfato tricálcico poroso.

Realización 2: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que el sulfato de calcio hemihidratado está presente a una concentración de al menos aproximadamente el 70 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada.

Realización 3: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que el polvo de sulfato de calcio hemihidratado tiene una distribución de partículas bimodal.

Realización 4: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que el polvo de sulfato de calcio hemihidratado tiene una mediana de tamaño de partícula de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 micrómetros.

Realización 5: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que el polvo de β -fosfato tricálcico no poroso tiene una mediana de tamaño de partícula de menos de aproximadamente 20 micrómetros.

Realización 6: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que el polvo de β -fosfato tricálcico poroso presenta una distribución de tamaño de partícula bimodal.

Realización 7: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que el polvo de β -fosfato tricálcico poroso comprende menos del 50% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula de hasta aproximadamente 63 micrómetros y más del 50% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula mayor de aproximadamente 63 micrómetros.

Realización 8: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que el polvo de β -fosfato tricálcico poroso comprende aproximadamente el 25% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula de hasta aproximadamente 63 micrómetros y aproximadamente el 75% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula mayor de aproximadamente 63 micrómetros.

Realización 9: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, que comprende además gránulos de β -fosfato tricálcico no poroso que tienen una mediana de tamaño de partícula de al menos aproximadamente 75 micrómetros.

Realización 10: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que los gránulos de β -fosfato tricálcico no poroso tienen una mediana de tamaño de partícula de aproximadamente 75 a aproximadamente 1000 micrómetros.

Realización 11: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que los gránulos de β -fosfato tricálcico no poroso están presentes a una concentración de hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada.

Realización 12: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que los gránulos de β -fosfato tricálcico no poroso están presentes a una concentración de hasta aproximadamente el 12 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada.

- 5 Realización 13: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que el sulfato de calcio hemihidratado es α -sulfato de calcio hemihidratado.

10 Realización 14: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que el polvo de sulfato de calcio hemihidratado tiene una distribución de partículas bimodal que comprende de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 60 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 micrómetros y de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 70 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 micrómetros, basándose en el volumen total del polvo de sulfato de calcio hemihidratado.

- 15 Realización 15: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que el polvo de β -fosfato tricálcico poroso está presente a una concentración de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 15 por ciento en peso.

20 Realización 16: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que el polvo de β -fosfato tricálcico no poroso tiene una distribución de tamaño de partícula bimodal que comprende de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 70 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0 micrómetros y de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 70 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 40 a aproximadamente 70 micrómetros basándose en el volumen total del polvo de β -fosfato tricálcico no poroso.

25 Realización 17: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que el polvo de β -fosfato tricálcico no poroso tiene una distribución de tamaño de partícula bimodal que comprende de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 65 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,5 micrómetros y de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 50 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 60 a aproximadamente 70 micrómetros basándose en el volumen total del polvo de β -fosfato tricálcico no poroso.

30 Realización 18: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, que comprende además un acelerante adaptado para acelerar la conversión de sulfato de calcio hemihidratado en sulfato de calcio dihidratado.

35 Realización 19: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que el acelerante se selecciona del grupo que consiste en partículas de sulfato de calcio dihidratado, partículas de sulfato de potasio y partículas de sulfato de sodio, en la que el acelerante se recubre opcionalmente con sacarosa.

40 Realización 20: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que el acelerante está presente a una concentración de hasta aproximadamente el 1 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada.

45 Realización 21: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, que comprende:

i) un polvo de sulfato de calcio hemihidratado que tiene una distribución de partículas bimodal y una mediana de tamaño de partícula de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 micrómetros, en la que el sulfato de calcio hemihidratado está presente a una concentración de al menos aproximadamente el 70 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada;

50 ii) un polvo de fosfato monocálcico monohidratado;

iii) un polvo de β -fosfato tricálcico no poroso que tiene una mediana de tamaño de partícula de menos de aproximadamente 20 micrómetros, estando presentes el polvo de fosfato monocálcico monohidratado y el polvo de β -fosfato tricálcico no poroso a una concentración combinada de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 20 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada;

iv) gránulos de β -fosfato tricálcico no poroso que tienen una mediana de tamaño de partícula de al menos aproximadamente 75 micrómetros y presentes a una concentración de hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada;

v) polvo de β -fosfato tricálcico poroso, en una cantidad de hasta aproximadamente el 15 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada; y

65 vi) un acelerante adaptado para acelerar la conversión de sulfato de calcio hemihidratado en sulfato de calcio dihidratado, estando presente el acelerante a una concentración de hasta aproximadamente el 1 por ciento en peso

basándose en el peso total de la composición particulada.

Realización 22: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, que comprende:

- 5 i) un polvo de α -sulfato de calcio hemihidratado que tiene una distribución de partículas bimodal y una mediana de tamaño de partícula de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 micrómetros, en la que el sulfato de calcio hemihidratado está presente a una concentración de al menos aproximadamente el 70 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada, y en la que el polvo de sulfato de calcio hemihidratado tiene una distribución de partículas bimodal que comprende de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 60 por
10 ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 micrómetros y de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 70 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 micrómetros, basándose en el volumen total del polvo de sulfato de calcio hemihidratado;
- 15 ii) un polvo de fosfato monocálcico monohidratado;
- iii) un polvo de β -fosfato tricálcico que tiene una mediana de tamaño de partícula de menos de aproximadamente 20 micrómetros, estando presentes el polvo de fosfato monocálcico monohidratado y el polvo de β -fosfato tricálcico a una concentración combinada de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 20 por ciento en peso basándose en
20 el peso total de la composición particulada;
- iv) gránulos de β -fosfato tricálcico que tienen una mediana de tamaño de partícula de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 micrómetros y presentes a una concentración de hasta aproximadamente el 12 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada;
- 25 v) polvo de β -fosfato tricálcico poroso, en una cantidad de hasta aproximadamente el 15 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada, en la que el polvo de β -fosfato tricálcico poroso comprende menos del 50% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula de hasta aproximadamente 63 micrómetros y más del 50% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula mayor de aproximadamente 63
30 micrómetros; y
- vi) un acelerante adaptado para acelerar la conversión de sulfato de calcio hemihidratado en sulfato de calcio dihidratado, estando presente el acelerante a una concentración de hasta aproximadamente el 1 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada.

35 Realización 23: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, que comprende además un agente biológicamente activo.

40 Realización 24: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que el agente biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en astillas de hueso esponjoso, factores de crecimiento, antibióticos, pesticidas, agentes quimioterápicos, antivirales, analgésicos y agentes antiinflamatorios.

Realización 25: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que el agente biológicamente activo es aspirado de médula ósea.

45 Realización 26: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que el agente biológicamente activo es un factor de crecimiento seleccionado del grupo que consiste en factores de crecimiento de fibroblastos, factores de crecimiento derivados de las plaquetas, proteínas morfogénicas óseas, proteínas osteogénicas, factores de crecimiento transformantes, proteínas de mineralización LIM, factores osteoinductores, angiogeninas, endotelinas; factores de diferenciación del crecimiento, ADMP-1, endotelinas, factor de crecimiento de hepatocitos y factor de crecimiento de queratinocitos, factores de crecimiento de unión a heparina, proteínas hedgehog, interleucinas, factores estimulantes de colonias, factores de crecimiento epiteliales, factores de crecimiento similares a la insulina, citocinas, osteopontina y osteonectina.

55 Realización 27: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que la composición particulada tiene un tiempo de fraguado Vicat tras mezclarse con una disolución acuosa de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 minutos.

60 Realización 28: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que la composición particulada tiene un tiempo de fraguado Gillmore tras mezclarse con una disolución acuosa de aproximadamente 6 a aproximadamente 20 minutos.

Realización 29: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que los tamaños de poro del polvo de β -fosfato tricálcico poroso están en el intervalo de aproximadamente 100 micrómetros a
65 aproximadamente 400 micrómetros.

Realización 30: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que el polvo de β -fosfato tricálcico poroso se caracteriza por una porosidad interconectada, multidireccional.

5 Realización 31: La composición particulada de cualquier realización anterior o posterior, en la que el polvo de β -fosfato tricálcico poroso tiene una porosidad total de al menos aproximadamente el 50%.

10 Realización 32: Un cemento de sustitución de injerto óseo que comprende el producto de reacción formado mezclando la composición particulada de cualquier realización anterior o posterior con una disolución acuosa, comprendiendo el producto de reacción sulfato de calcio dihidratado, brushita y un componente de β -fosfato tricálcico poroso.

Realización 33: El cemento de sustitución de injerto óseo de cualquier realización anterior o posterior, que comprende gránulos de β -fosfato tricálcico no poroso.

15 Realización 34: El cemento de sustitución de injerto óseo de cualquier realización anterior o posterior, en el que dicho cemento se cuela en una forma predeterminada.

20 Realización 35: El cemento de sustitución de injerto óseo de cualquier realización anterior o posterior, en el que dicho cemento se cuela en una forma predeterminada seleccionada del grupo que consiste en aglomerados, gránulos, cuñas, bloques y discos.

Realización 36: El cemento de sustitución de injerto óseo de cualquier realización anterior o posterior, en el que la disolución acuosa comprende un ácido carboxílico.

25 Realización 37: El cemento de sustitución de injerto óseo de cualquier realización anterior o posterior, en el que el ácido carboxílico es un ácido hidroxicarboxílico.

Realización 38: El cemento de sustitución de injerto óseo de cualquier realización anterior o posterior, en el que el ácido hidroxicarboxílico es ácido glicólico.

30 Realización 39: El cemento de sustitución de injerto óseo de cualquier realización anterior o posterior, en el que el ácido carboxílico se neutraliza hasta un pH de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5.

35 Realización 40: El cemento de sustitución de injerto óseo de cualquier realización anterior o posterior, en el que la disolución acuosa comprende además cloruro de sodio.

Realización 41: Un método para tratar un defecto óseo, que comprende aplicar el cemento de sustitución de injerto óseo de cualquier realización anterior o posterior al sitio del defecto óseo.

40 Realización 42: Un kit de sustitución de injerto óseo, que comprende uno o más recipientes que encierran la composición particulada de cualquiera realización anterior o posterior, un recipiente independiente que encierra una disolución acuosa estéril, y un conjunto de instrucciones por escrito que describen un método de uso de dicho kit

45 Realización 43: El kit de sustitución de injerto óseo de cualquier realización anterior o posterior, que además comprende un aparato de mezclado adaptado para mezclar la composición particulada y la disolución acuosa.

Realización 44: El kit de sustitución de injerto óseo de cualquier realización anterior o posterior, que además comprende un dispositivo de suministro adaptado para suministrar una mezcla de cemento de sustitución de injerto óseo al sitio de un defecto óseo.

50 Realización 45: El kit de sustitución de injerto óseo de cualquier realización anterior o posterior, en el que el dispositivo de suministro comprende una aguja Jamshidi.

55 Realización 46: El kit de sustitución de injerto óseo de cualquier realización anterior o posterior, en el que una porción de la composición particulada se encierra en una primera jeringa y una porción de la composición particulada se encierra en una segunda jeringa, y en el que el kit incluye además un conector de jeringa adaptado para conectar la primera y segunda jeringas de manera que el contenido de cada jeringa pueda mezclarse.

60 Realización 47: El kit de sustitución de injerto óseo de cualquier realización anterior o posterior, que además comprende al menos una jeringa que contiene al menos una porción de la composición particulada y un adaptador de vial adaptado para conectar la jeringa al recipiente que encierra la disolución acuosa estéril.

65 Estas y otras características, aspectos y ventajas de la divulgación resultarán evidentes a partir de la lectura de la siguiente descripción detallada junto con los dibujos adjuntos, que se describen resumidamente a continuación. Otros aspectos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de lo siguiente.

Breve descripción de los dibujos

Habiendo por tanto descrito la invención en términos generales, se hará referencia ahora a los dibujos adjuntos, en los que:

la figura 1 es un gráfico que compara la fuerza de eyección de una composición de cemento de injerto óseo de la invención y una composición de control;

la figura 2 es un gráfico que compara la resistencia a la tracción diametral de una composición de cemento de injerto óseo de la invención y una composición de control;

la figura 3 es un gráfico que compara las propiedades de disolución *in vitro* acelerada diaria de una composición de cemento de injerto óseo de la invención y una composición de control;

la figura 4 es un ejemplo de un kit de sustitución de injerto óseo; y

la figura 5 ilustra un método de preparación de una composición de sustitución de injerto óseo usando el kit de la figura 4.

Descripción detallada de la invención

Las presentes invenciones se describirán ahora más completamente a continuación en el presente documento con referencia a los dibujos adjuntos. La invención puede realizarse de muchas formas diferentes y no debe interpretarse que se limita a las realizaciones expuestas en el presente documento; más bien, estas realizaciones se proporcionan de modo que esta divulgación satisfará los requisitos legales aplicables. Tal como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

Conforme a las reivindicaciones adjuntas, la presente invención proporciona una composición particulada útil como cemento de sustitución de injerto óseo que se endurece o fragua tras mezclarse con una disolución acuosa. Ventajosamente, la composición particulada puede proporcionar un cemento de sustitución de injerto óseo con un tiempo de fraguado que es más rápido que otros determinados cementos de sustitución de injerto óseo comercialmente disponibles. La composición particulada incluye un polvo de sulfato de calcio hemihidratado (a continuación en el presente documento “CSH”), un componente de β -fosfato tricálcico (a continuación en el presente documento “ β -TCP”) poroso y opcionalmente una mezcla de fosfato de calcio que forma brushita que comprende polvo de fosfato monocálcico monohidratado (a continuación en el presente documento “MCPM”) y un polvo de β -TCP no poroso. Determinados componentes útiles según la presente invención se describen en las patentes estadounidenses n.ºs 8.025.903 y 7.754.246 concedidas a Moseley *et al.*, y la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2007/0128248 concedida a Moseley *et al.*

El uso de la composición particulada de la invención produce un cemento de sustitución de injerto óseo que comprende sulfato de calcio dihidratado (a continuación en el presente documento “CSD”), que es el producto de la reacción entre CSH y agua. El componente de CSD del cemento confiere una buena resistencia mecánica al cemento, estimula el crecimiento óseo y proporciona una velocidad de resorción relativamente rápida *in vivo*, de manera que se crea rápidamente una estructura porosa en el cemento tras su implantación. Por tanto, el componente de CSD del cemento puede reemplazarse rápidamente con crecimiento interno de tejido óseo en el sitio del implante.

Determinados componentes preferidos de la composición (por ejemplo, MCPM, gránulos de β -TCP no poroso y/o polvo de β -TCP no poroso) pueden reaccionar, al menos en parte, formando brushita tras mezclarse con una disolución acuosa. La presencia de la brushita en el cemento ralentiza la velocidad de resorción del cemento de sustitución de injerto óseo en comparación con un cemento que comprende CSD únicamente. Por tanto, el cemento de sustitución de injerto óseo de la divulgación proporciona una resorción trifásica definida por el componente de CSD, el componente de TCP y el componente de brushita.

Además de una velocidad de resorción relativamente lenta, realizaciones de la composición particulada de la invención pueden proporcionar un cemento de sustitución de injerto óseo que presenta una alta resistencia mecánica, buenas características de manipulación y un tiempo de fraguado razonable, particularmente un tiempo de fraguado que es algo más rápido que el de otros determinados cementos de sustitución de injerto óseo comercialmente disponibles.

Adicionalmente, determinadas realizaciones del cemento de sustitución de injerto óseo de la divulgación son capaces de producir hueso de alta calidad cuando se usan para tratar defectos óseos. Además, determinadas realizaciones descritas en el presente documento son capaces singularmente de fraguar en presencia de agentes biológicamente activos.

El polvo de CSH usado en la presente invención tiene preferiblemente una distribución de partículas bimodal. Tal como se entiende en la técnica, una distribución de partículas bimodal se refiere a una distribución de partículas caracterizada por dos picos en un gráfico de tamaño de partícula frente al porcentaje en volumen de partículas de cada tamaño. En una realización preferida, la distribución de partículas bimodal del polvo de CSH se caracteriza por de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 60 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 micrómetros y de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 70 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 micrómetros, basándose en el volumen total del polvo de CSH. En aún otra realización, la distribución de partículas bimodal comprende de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 60 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 micrómetros y de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 60 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 micrómetros. La mediana de tamaño de partícula del polvo de CSH es preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 micrómetros, más preferiblemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 micrómetros, y lo más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 micrómetros.

Tal como se usa en el presente documento, "mediana de tamaño de partícula" se refiere al tamaño de partícula que divide a una población de partículas por la mitad de manera que la mitad del volumen de partículas de la población está por encima de la mediana de tamaño y la mitad está por debajo. La mediana de tamaño de partícula se mide usando interpolación lineal de datos adquiridos a través de un método de difracción de láser de alta resolución. Más específicamente, el método de difracción de láser se realiza con luz paralela con una frecuencia constante de 632,8 nanómetros y que presenta 5 milivatios de potencia. Las mediciones de difracción láser se adquieren a través de una matriz de detectores de 32 canales. El suministro de partículas al sistema de medición se realiza a través de un caudal másico relativamente constante usando un medio de dispersión óptimo tal como flujo de aire creando una presión manométrica de -3,5 bar. Una máquina comercialmente disponible para análisis de partículas por difracción láser es la unidad de dispersión OASIS (Sympatec; Clausthal-Zellerfeld, Alemania). El sistema OASIS se usa en el modo en seco por medio del modelo VIBRI HDD200 y RODOS M. El modelo VIBRI se usa con una velocidad de alimentación del 75% y 3,0 mm de hueco. La presión manométrica de -3,5 bar se produce a través de un inyector de 4 mm. Para medir el tamaño de partícula de sulfato de calcio hemihidratado se prefiere la lente R2 (0,25/0,45... 87,5 micrómetros), y para componentes de fosfato tricálcico se prefiere la lente 4 (0,5/1,8... 350 micrómetros) (ambas también de Sympatec).

La composición particulada en la invención preferiblemente comprende un polvo de CSH en una cantidad de al menos aproximadamente el 50 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada, más preferiblemente al menos aproximadamente el 60 por ciento en peso y lo más preferiblemente al menos aproximadamente el 70 por ciento en peso. Normalmente, el polvo de CSH está presente en una cantidad de aproximadamente el 70 por ciento en peso a aproximadamente el 99 por ciento en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 70 por ciento en peso a aproximadamente el 90 por ciento en peso y lo más preferiblemente de aproximadamente el 70 por ciento en peso a aproximadamente el 80 por ciento en peso (por ejemplo, entre aproximadamente el 70 por ciento en peso y aproximadamente el 75 por ciento en peso).

El CSH es preferiblemente α -sulfato de calcio hemihidratado, que presenta una resistencia mecánica superior en comparación con la forma beta tras fraguar para formar CSD. La porción de CSH de la composición particulada es importante para proporcionar resistencia mecánica al cemento de sustitución de injerto óseo resultante, así como para contribuir a la capacidad para fraguar o endurecerse en un periodo de tiempo relativamente corto. Tal como se conoce en la técnica, CSH tiene la fórmula $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, y reaccionará con agua para formar sulfato de calcio dihidratado ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Se cree que la presencia de CSD en el cemento de sustitución de injerto óseo de la divulgación contribuye a una rápida regeneración de tejido óseo en el sitio del defecto óseo.

Puede formarse polvo de CSH mediante deshidratación de la forma dihidratada mediante calentamiento. Dependiendo del método de calentamiento, se obtiene la forma alfa o beta. Las dos formas presentan diferencias cristalográficas y de morfología de partículas. La forma alfa preferida, que tiene una densidad superior, se caracteriza normalmente por cristales primarios de tipo varilla con forma hexagonal, grandes que son compactos y están bien formados por bordes afilados.

En una realización preferida, el polvo de CSH se produce mediante el procedimiento divulgado en la patente estadounidense n.º 2.616.789. El procedimiento implica inmersión de sulfato de calcio dihidratado en una disolución de agua y una sal inorgánica.

Las sales preferidas incluyen cloruro de magnesio, cloruro de calcio y cloruro de sodio. Sin embargo, pueden usarse otras sales inorgánicas sin apartarse de la invención, tales como cloruro de amonio, bromuro de amonio, yoduro de amonio, nitrato de amonio, sulfato de amonio, bromuro de calcio, yoduro de calcio, nitrato de calcio, bromuro de magnesio, yoduro de magnesio, nitrato de magnesio, bromuro de sodio, yoduro de sodio, nitrato de sodio, cloruro de potasio, bromuro de potasio, yoduro de potasio, nitrato de potasio, cloruro de cesio, nitrato de cesio, sulfato de cesio, cloruro de zinc, bromuro de zinc, yoduro de zinc, nitrato de zinc, sulfato de zinc, cloruro cúprico, bromuro cúprico, nitrato cúprico, sulfato cúprico, y mezclas de los mismos. Las sales preferidas son biocompatibles, y cualquiera de

las sales puede usarse en sus formas anhidra o hidratada. La referencia a la sal pretende abarcar tanto formas anhidras como hidratadas. El sulfato de calcio dihidratado y la disolución se calientan hasta sustancialmente el punto de ebullición a presión atmosférica hasta que una porción sustancial del sulfato de calcio dihidratado se convierte en CSH. El CSH resultante tiene una estructura cristalina diferente del CSH producido por otros procesos hidrotérmicos y tiene una capacidad de transporte de agua inferior tras molerse. En particular, la estructura cristalina del CSH producido según este método se caracteriza por cristales gruesos, voluminosos, de tipo varilla.

En una realización, el polvo de CSH incluye además un acelerante que puede acelerar la conversión de CSH en la forma dihidratada, provocando de ese modo que el cemento de sustitución de injerto óseo producido a partir del mismo fragüe más rápidamente. Aunque sin desear restringirse a una teoría de funcionamiento, se cree que las partículas de acelerante actúan como sitios de nucleación de cristalización para la conversión de CSH en sulfato de calcio dihidratado. Los ejemplos de acelerantes incluyen sulfato de calcio dihidratado, sulfato de potasio, sulfato de sodio u otras sales iónicas. Un acelerante preferido son cristales de sulfato de calcio dihidratado (disponibles de U.S. Gypsum) recubiertos con sacarosa (disponible de VWR Scientific Products). Un procedimiento de estabilización de los cristales dihidratados mediante recubrimiento con sacarosa se describe en la patente estadounidense n.º 3.573.947. El acelerante está presente normalmente en una cantidad de hasta aproximadamente el 1,0 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición particulada. En algunas realizaciones, la composición particulada incluye entre aproximadamente el 0,001 y aproximadamente el 0,5 por ciento en peso del acelerante, más normalmente entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 0,3 por ciento en peso (por ejemplo, entre aproximadamente el 0,05 y aproximadamente el 0,15 por ciento en peso). Pueden usarse mezclas de dos o más acelerantes.

La porción de fosfato de calcio no poroso de la composición particulada de la invención comprende normalmente un polvo de MCPM ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) y polvo de β -TCP ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) no poroso. Tal como se entiende en la técnica, el producto de reacción principal de MCPM y el polvo de β -TCP no poroso es brushita, conocida de otra forma como fosfato dicálcico dihidratado ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (DCPD). Los materiales que forman brushita también pueden participar en otras reacciones que darían como resultado la formación de determinados fosfatos de calcio con una mayor estabilidad termodinámica que DCPD, tales como hidroxiapatita, fosfato octacálcico, y similares. Una determinada cantidad del polvo de β -TCP no poroso puede permanecer también sin reaccionar en el cemento. En determinadas realizaciones de la invención, uno o ambos componentes que forman brushita no están incluidos en la composición de la invención.

El componente de polvo de β -TCP no poroso tiene preferiblemente una mediana de tamaño de partícula de menos de aproximadamente 35 micrómetros, y más preferiblemente una mediana de tamaño de partícula de menos de aproximadamente 30 micrómetros, y lo más preferiblemente una mediana de tamaño de partícula de menos de aproximadamente 25 micrómetros. Normalmente el polvo de β -TCP no poroso tendrá una mediana de tamaño de partícula de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 30 micrómetros (por ejemplo, alrededor de 20 micrómetros). El tamaño del polvo de β -TCP no poroso puede afectar a la cantidad de brushita formada en el cemento de sustitución de injerto óseo. Se cree que tamaños de partícula menores del β -TCP no poroso darán como resultado una velocidad aumentada de formación de brushita, y mayores tamaños de partícula darán como resultado una menor velocidad de formación de brushita. Se prefiere normalmente usar partículas de β -TCP no poroso más pequeñas con el fin de aumentar la velocidad de reacción de formación de brushita.

La porción de polvo de β -TCP no poroso de la composición particulada tiene preferiblemente una distribución de tamaño de partícula bimodal caracterizada por de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 70 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0 micrómetros y de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 70 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 40 a aproximadamente 70 micrómetros basándose en el volumen total del polvo de β -fosfato tricálcico. En una realización, el polvo de β -TCP no poroso tiene una distribución de tamaño de partícula bimodal caracterizada por de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 65 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,5 micrómetros y de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 50 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 60 a aproximadamente 70 micrómetros basándose en el volumen total del polvo de β -fosfato tricálcico no poroso.

El polvo de MCPM es relativamente soluble en agua, lo que significa que el tamaño de partícula carece relativamente de importancia. Normalmente, el polvo de MCPM tendrá un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 350 micrómetros; sin embargo, podrían utilizarse otros tamaños de partícula sin apartarse de la invención. Tal como se entendería, MCPM es la forma hidratada de fosfato monocalcico (MCP). Tal como se usa en el presente documento, la referencia a MCPM pretende abarcar MCP, que es simplemente la forma anhidra de MCPM que libera el mismo número de iones de calcio y ácido fosfórico en disolución. Sin embargo, si se usa MCP en lugar de MCPM, sería necesario aumentar la cantidad de agua usada para formar el cemento de sustitución de injerto óseo para tener en cuenta la molécula de agua que falta en MCP (si se desea producir de manera precisa el mismo producto de disolución que se formó cuando se usó MCPM).

Tal como se indicó anteriormente, el componente de brushita del cemento de sustitución de injerto óseo de la invención sirve para ralentizar la resorción *in vivo* del cemento de sustitución de injerto óseo en comparación con un

cemento de sulfato de calcio. A su vez, la velocidad de resorción más lenta puede permitir que el cemento de sustitución de injerto óseo proporcione soporte estructural en el sitio del defecto óseo durante periodos de tiempo más prolongados, lo que puede ayudar en el proceso de cicatrización en determinadas aplicaciones. Aunque sin desear restringirse a ninguna teoría particular de funcionamiento, se cree que el cemento de sustitución de injerto óseo de la divulgación se convertirá en una matriz altamente porosa de material de fosfato de calcio tras administrarse *in vivo* debido a la resorción relativamente rápida del componente de sulfato de calcio de la mezcla. La matriz porosa restante de fosfato de calcio proporciona un excelente almacén para el crecimiento interno de hueso durante el proceso de cicatrización natural.

La cantidad de polvo de MCPM y polvo de β -TCP no poroso presente en la composición particulada puede variar y depende principalmente de la cantidad de brushita deseada en el cemento de sustitución de injerto óseo. La composición de fosfato de calcio que forma brushita (es decir, la cantidad combinada de polvo de MCPM y polvo de β -TCP no poroso) estará presente normalmente a una concentración de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 30 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada, más preferiblemente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 10 por ciento en peso, lo más preferiblemente a aproximadamente el 8 por ciento en peso. Las cantidades relativas de MCPM y β -TCP no poroso pueden seleccionarse basándose en su relación estequiométrica equimolar en la reacción que forma brushita. En una realización, el polvo de MCPM está presente a una concentración de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 5 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición particulada, y el β -TCP no poroso está presente en una cantidad de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 6 por ciento en peso.

Se ha descubierto que los polvos de MCPM y β -TCP no poroso pueden reaccionar prematuramente durante el almacenamiento en presencia de humedad residual formando brushita y/o monetita, un análogo anhidro no deseado de la brushita. Por tanto, el almacenamiento de los polvos de fosfato de calcio que forman brushita juntos en una mezcla homogénea puede dar como resultado una reducción en la cantidad de brushita producida tras mezclar la composición particulada con la disolución de mezclado acuosa para formar el cemento de sustitución de injerto óseo, lo que a su vez puede alterar las propiedades del cemento de sustitución de injerto óseo de una manera no deseada. Como resultado, en una realización preferida, los dos componentes de fosfato de calcio o bien se envasan juntos en un entorno seco y se sellan herméticamente frente a la invasión de la humedad durante el almacenamiento o bien se envasan por separado durante el almacenamiento. En una realización, los dos polvos de fosfato de calcio se envasan por separado, en la que cada polvo o bien se envasa solo sin otros componentes de la composición particulada de la invención o bien en mezcla con uno o más de los componentes restantes (por ejemplo, el polvo de CSH).

En determinadas realizaciones, la composición particulada de la invención también incluirá una pluralidad de gránulos de β -TCP no poroso que tienen una mediana de tamaño de partícula mayor que la mediana de tamaño de partícula del polvo de β -TCP no poroso. Los gránulos de β -TCP no poroso tienen normalmente una mediana de tamaño de partícula de aproximadamente 75 a aproximadamente 1000 micrómetros, más preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 micrómetros y lo más preferiblemente de aproximadamente 180 a aproximadamente 240 micrómetros. Los gránulos sirven para reducir adicionalmente la velocidad de resorción del cemento de sustitución de injerto óseo y contribuyen a la formación del almacén. Los gránulos de β -TCP no poroso están presentes normalmente a una concentración de hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición particulada, más preferiblemente hasta aproximadamente el 15 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición y lo más preferiblemente hasta aproximadamente el 12 por ciento en peso. En una realización preferida, los gránulos de β -TCP no poroso están presentes a una concentración de aproximadamente el 8 a aproximadamente el 12 por ciento en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 10 por ciento en peso). Los gránulos de β -TCP no poroso pueden proporcionar una tercera fase relativamente inerte en el cemento final que presenta una velocidad de resorción incluso más lenta que la brushita formada mediante la reacción del polvo de MCPM y el polvo de β -TCP no poroso. Por tanto, la presencia de los gránulos puede alterar adicionalmente el perfil de resorción del cemento de sustitución de injerto óseo resultante.

Tanto los gránulos de β -TCP no poroso como el polvo de β -TCP no poroso usados en la presente invención pueden formarse usando un polvo de β -TCP no poroso comercialmente disponible como material de partida, tal como polvo de β -TCP no poroso disponible de Plasma Biotall Ltd. (Derbyshire, Reino Unido). En una realización, los componentes de β -TCP no poroso de la composición particulada se forman moliendo en húmedo en primer lugar un polvo de β -TCP no poroso comercialmente disponible en un molino de bolas hasta una mediana de tamaño de partícula de menos de 1,0 micrómetro y luego drenando la suspensión resultante a través de un colador para eliminar el medio de molienda. Después de eso, la torta sólida del β -TCP no poroso puede separarse de cualquier componente líquido restante usando cualquiera de una variedad de técnicas conocidas en la técnica, tales como centrifugación, separación por gravedad, prensado en filtro, evaporación, y similares. La torta seca se procesa entonces a través de una serie de tamices con el fin de producir dos componentes de β -TCP no poroso independientes que tienen diferentes medianas de tamaño de partícula. La torta secada de β -TCP no poroso se muele normalmente o bien durante o bien antes de tamizar con el fin de fragmentar la torta. En una realización preferida, el sistema de tamices produce un componente de β -TCP no poroso que tiene un intervalo de tamaño de partícula de aproximadamente 125 a aproximadamente 355 micrómetros en un estado verde (es decir, sin quemar) y otro componente de β -TCP no poroso que tiene un intervalo de tamaño de partícula de aproximadamente 75 a

aproximadamente 355 micrómetros en un estado verde. Después de eso, los dos componentes de β -TCP no poroso se sinterizan, y de ese modo se densifican, mediante tratamiento térmico en un horno. En una realización, el tratamiento en horno implica calentar los componentes de polvo de β -TCP no poroso sobre una placa de alúmina a una temperatura de aproximadamente 1100-1200°C durante aproximadamente tres horas. Es normal elevar la temperatura hasta la temperatura de sinterización deseada y reducir entonces la temperatura durante el periodo de enfriamiento a una velocidad no mayor de aproximadamente 5-6°C por minuto.

Tras el proceso de sinterización, los gránulos de β -TCP no poroso densificados que tienen un tamaño de partícula en estado verde de aproximadamente 125 a aproximadamente 355 micrómetros pueden usarse como el componente de gránulos de la composición particulada. El componente de β -TCP no poroso sinterizado que tiene un tamaño de partícula en estado verde (es decir, sin quemar) de aproximadamente 75 a aproximadamente 355 micrómetros puede molerse en seco en un molino de bolas durante de aproximadamente una a cuatro horas con el fin de formar el polvo de β -TCP no poroso que tiene una mediana de tamaño de partícula de menos de aproximadamente 20 micrómetros, que puede usarse entonces en la composición particulada tal como se describió anteriormente.

El componente de β -TCP poroso comprende partículas de β -TCP que presentan un grado relativamente alto de porosidad en comparación con el/los componente(s) de β -TCP no poroso. El β -TCP poroso puede tener diversas macroestructuras y microestructuras. El tamaño de las partículas puede variar y puede estar, por ejemplo, en forma granular o de polvo. Además, el área de superficie total de las partículas puede variar y las formas y los tamaños de los poros presentes en las partículas de β -TCP pueden variar también. En algunas realizaciones, el componente de β -TCP poroso comprende partículas de β -TCP que tienen una porosidad interconectada, multidireccional. En algunas realizaciones, el componente de β -TCP poroso comprende partículas de β -TCP que tienen una multiplicidad de poros no conectados. Los tamaños de poro (por ejemplo, diámetros) pueden oscilar, por ejemplo, entre aproximadamente 100 micrómetros y aproximadamente 400 micrómetros. Por consiguiente, en algunas realizaciones, las partículas de β -TCP poroso pueden caracterizarse como microporosas, en algunas realizaciones, el β -TCP poroso puede caracterizarse como macroporoso, y en algunas realizaciones, el β -TCP poroso puede caracterizarse tanto como microporoso como macroporoso. La porosidad total puede ser de al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 60% o al menos aproximadamente el 70%. En realizaciones a modo de ejemplo, la porosidad total puede oscilar, por ejemplo, entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 90%, tal como entre aproximadamente el 60% y aproximadamente el 90% o entre aproximadamente el 70% y aproximadamente el 90%. Los valores de porosidad total de un material dado pueden determinarse, por ejemplo, mediante la medición de la densidad en peso de una muestra del material. Se indica que el β -TCP no poroso descrito en el presente documento puede describirse, en algunas realizaciones, como que tiene una porosidad de menos de aproximadamente el 15% o menos de aproximadamente el 10% tal como se determina mediante imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM). Se indica que el β -TCP poroso incorporado en las composiciones descritas en el presente documento puede comprender, en determinadas realizaciones, algún porcentaje de una fase de alfa-TCP. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el β -TCP poroso puede comprender hasta aproximadamente el 40% de alfa-TCP.

En una realización a modo de ejemplo, el β -TCP poroso comprende CETTPLEX® TCP de Wright Medical Technology, Inc. (Tennessee, EE.UU.). Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 6.136.029; 6.527.810; y 6.296.667, todas concedidas a Johnson *et al.* Otros polvos/gránulos de β -TCP poroso comercialmente disponibles incluyen, pero no se limitan a: gránulos de TCP Conduit® (DePuy Synthes, Pensilvania, EE.UU.); gránulos de TCP Ceros® (Thommen Medical, Inc., Suiza); gránulos porosos de β -TCP (Cam BioCeramics, Países Bajos); gránulos de β -TCP Osprolife (Eurocoating, Italia); y TCP poroso BoneSigma™ (SigmaGraft, Inc., California, EE.UU.). También puede prepararse β -TCP poroso tal como se describe, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.ºs 7.390.498 y 6.949.251 concedidas a Dalal *et al.*; y las publicaciones de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0292200 concedida a Delaney; y 2003/0180376 concedida a Brevetto *et al.*

La cantidad de β -TCP poroso en las composiciones descritas en el presente documento puede variar, siempre que el β -TCP poroso esté presente a una concentración del 5 al 15 por ciento en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 10 por ciento en peso).

La porción de β -TCP poroso de la composición particulada tiene preferiblemente una distribución de tamaño de partícula bimodal caracterizada por una minoría (es decir, menos de aproximadamente el 50%), por ejemplo, aproximadamente el 25% en peso, de β -TCP poroso que tiene un tamaño de partícula menor y una mayoría (es decir, más de aproximadamente el 50%), por ejemplo, aproximadamente el 75%, de β -TCP poroso que tiene un tamaño de partícula mayor. Los tamaños de partícula pueden variar; sin embargo, en una realización representativa, el tamaño de partícula menor puede ser de hasta aproximadamente 63 μm (es decir, aproximadamente 0-63 μm) y el tamaño de partícula mayor puede ser mayor de aproximadamente 63 μm (por ejemplo, desde aproximadamente 63 μm hasta aproximadamente 250 μm). Por consiguiente, una realización de composición de cemento de sustitución ósea específica comprende polvo de β -TCP poroso que tiene una distribución de tamaño de partícula bimodal, en la que menos de aproximadamente el 50% del polvo de β -TCP poroso tiene un tamaño de partícula de entre aproximadamente 0 micrómetros y aproximadamente 63 micrómetros y en el que más de aproximadamente el 50% del polvo de β -TCP poroso tiene un tamaño de partícula de entre aproximadamente 63 micrómetros y

aproximadamente 250 micrómetros.

El componente acuoso que se mezcla con la composición particulada de la invención se selecciona con el fin de dotar a la composición de una consistencia y tiempo de fraguado o endurecimiento deseados. Normalmente, la disolución acuosa se proporciona en una cantidad necesaria para lograr una razón en masa de líquido con respecto a polvo (l/p) de al menos aproximadamente 0,2, más preferiblemente al menos aproximadamente 0,21 y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 0,23. Un intervalo de razón l/p preferida es de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,3, más preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,25.

Los ejemplos de componentes acuosos adecuados incluyen agua (por ejemplo, agua estéril) y disoluciones de la misma, opcionalmente incluyendo uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, EDTA, sulfato de amonio, acetato de amonio y acetato de sodio. En una realización preferida, la disolución de mezclado acuosa usada es una disolución salina o una disolución salina tamponada con fosfato. Una disolución acuosa a modo de ejemplo es disolución salina de NaCl al 0,9% disponible de Baxter International (Deerfield, Ill.) y otros.

En una realización, la disolución acuosa incluye además uno o más compuestos que contienen ácido carboxílico orgánico o inorgánico (a continuación en el presente documento ácidos carboxílicos o compuestos de ácido carboxílico) que pueden contener o no un grupo hidroxilo en el carbono alfa, opcionalmente valorado hasta un pH neutro usando una base adecuada (por ejemplo, neutralizado hasta un pH de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5 usando una base de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio), lo que puede alterar la demanda de agua, fluidez y/o viscosidad de la composición de cemento de sustitución de injerto óseo tras el mezclado.

Los ácidos carboxílicos a modo de ejemplo incluyen ácido glicólico y ácido láctico. Los ácidos carboxílicos preferidos tienen un único grupo ácido carboxílico, desde 1 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono totales (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono incluyendo el carbono del carbonilo) y 0-5 grupos hidroxilo (por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4 o 5) unidos a la cadena de carbono. En una realización preferida, la disolución de mezclado comprende ácido glicólico, hidróxido de sodio y cloruro de sodio en agua. La referencia al compuesto de ácido carboxílico en el presente documento abarca tanto las formas de sal como de ácido libre.

Se ha descubierto anteriormente, tal como se detalla en la patente estadounidense n.º 7.754.246 concedida a Moseley *et al.*, que la presencia del componente de ácido carboxílico en la disolución acuosa antes de la esterilización por radiación gamma puede conducir a propiedades no sistemáticas del cemento de sustitución de injerto óseo, tales como “desviación” en el tiempo de fraguado del cemento, debido a la degradación del ácido como resultado de la exposición a radiación. Por tanto, en una realización preferida, el compuesto de ácido carboxílico comentado anteriormente en relación con la disolución de mezclado acuosa se envasa como un polvo cristalino (por ejemplo, en forma de sal o ácido libre) con los componentes particulados restantes del kit, o bien en mezcla con uno o más de otros componentes de polvo o bien en un recipiente independiente, en vez de en disolución. El uso del componente de ácido en forma de polvo evita la degradación del ácido tras la esterilización de la composición con radiación gamma. Alternativamente, el componente de ácido carboxílico se añade a la disolución acuosa tras esterilizarse la disolución mediante radiación de modo que el ácido carboxílico no se expone a radiación esterilizante mientras está en disolución.

En una realización, el ácido carboxílico para su uso en la invención se neutraliza hasta un pH de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5 en disolución usando, por ejemplo, una base de metal alcalino tal como se indicó anteriormente, y luego se aísla como un polvo cristalino mediante evaporación del disolvente (por ejemplo, agua). El polvo cristalino se aísla normalmente en una forma de sal, tal como una forma de sal de metal alcalino (por ejemplo, sales de litio, sodio o potasio). Los polvos cristalinos secos a modo de ejemplo de un ácido carboxílico, en forma de sal, para su uso en la invención incluyen glicolato de sodio, glicolato de potasio, lactato de sodio y lactato de potasio. La sal de ácido carboxílico en polvo puede añadirse a cualquiera de los otros componentes de polvo que forman juntos la porción particulada del cemento de sustitución de injerto óseo, tal como el componente de CSH o cualquiera de los componentes de fosfato de calcio. Sin embargo, en determinadas realizaciones, el ácido carboxílico en polvo se almacena en un recipiente independiente de modo que pueda reconstituirse con la disolución acuosa antes de mezclar la disolución con los componentes particulados restantes de la composición.

Aunque los componentes que forman brushita se prefieren en las composiciones de la invención, determinadas realizaciones de la invención no incluyen uno o ambos componentes que forman brushita. Por ejemplo, en una determinada realización de la invención, la composición incluye CSH tal como se describe en el presente documento (en cualquiera de las cantidades indicadas en el presente documento), un componente de β -TCP poroso tal como se describe en el presente documento (en cualquiera de las cantidades indicadas en el presente documento) y un componente de gránulos de β -TCP poroso tal como se describe en el presente documento (en cualquiera de las cantidades indicadas en el presente documento). Tales realizaciones pueden complementarse con uno de los componentes que forman brushita tal como el polvo de β -TCP o el polvo de MCPM tal como se describe en el presente documento (en cualquiera de las cantidades indicadas en el presente documento).

El cemento de sustitución de injerto óseo de la divulgación puede incluir además otros aditivos conocidos en la técnica. Los aditivos pueden añadirse como un sólido o un líquido a o bien la composición particulada de la invención o bien la disolución de mezclado acuosa. Un ejemplo de un aditivo para la composición de sulfato de calcio es un plastificante diseñado para alterar la consistencia y el tiempo de fraguado de la composición. Un componente plastificante de este tipo puede retrasar el fraguado de pastas de sulfato de calcio hemihidratado, aumentando de ese modo el tiempo que tarda la composición en fraguar tras mezclarse con una disolución acuosa. Los plastificantes a modo de ejemplo incluyen glicerol y otros polioles, alcohol vinílico, ácido esteárico, ácido hialurónico, derivados de celulosa y mezclas de los mismos. Se prefieren particularmente alquilcelulosas como el componente plastificante. Las alquilcelulosas a modo de ejemplo incluyen metilhidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato-butirato de celulosa, y mezclas o sales de las mismas.

Los aditivos a modo de ejemplo también incluyen agentes biológicamente activos. Tal como se usa en el presente documento, el término “agente biológicamente activo” se refiere a cualquier agente, fármaco, compuesto, composición de materia o mezcla que proporcione algún efecto farmacológico que pueda demostrarse *in vivo* o *in vitro*.

Los ejemplos de agentes biológicamente activos incluyen, pero no se limitan a, péptidos, proteínas, enzimas, fármacos de molécula pequeña, colorantes, lípidos, nucleósidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, ácidos nucleicos, células, virus, liposomas, micropartículas y micelas. Incluye agentes que producen un efecto localizado o sistémico en un paciente.

Las clases particularmente preferidas de agentes biológicamente activos incluyen materiales osteoinductores u osteoconductores, antibióticos, agentes quimioterápicos, pesticidas (por ejemplo, agentes antifúngicos y agentes antiparasitarios), antivirales, agentes antiinflamatorios y analgésicos. Los antibióticos a modo de ejemplo incluyen ciprofloxacino, tetraciclina, oxitetraciclina, clorotetraciclina, cefalosporinas, aminoglicósidos (por ejemplo, tobramicina, kanamicina, neomicina, eritromicina, vancomicina, gentamicina y estreptomycin), bacitracina, rifampicina, N-dimetilrifampicina, cloromicetina, y derivados de los mismos. Los agentes quimioterápicos a modo de ejemplo incluyen cis-platino, 5-fluorouracilo (5-FU), taxol y/o taxotere, ifosfamida, metotrexato y clorhidrato de doxorubicina. Los analgésicos a modo de ejemplo incluyen clorhidrato de lidocaína, bipivacaína y fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como ketorolaco trometamina. Los antivirales a modo de ejemplo incluyen gangciclovir, zidovudina, amantidina, vidarabina, ribaravina, trifluridina, aciclovir, didesoxiuridina, anticuerpos frente a componentes virales o productos génicos, citocinas e interleucinas. Un agente antiparasitario a modo de ejemplo es pentamidina. Los agentes antiinflamatorios a modo de ejemplo incluyen α -1-antitripsina y α -1-antiquimotripsina.

Los agentes antifúngicos útiles incluyen diflucan, ketaconazol, nistatina, griseofulvina, micostatina, miconazol y sus derivados tal como se describe en la patente estadounidense n.º 3.717.655; bisdiguánidas tales como clorhexidina; y más particularmente compuestos de amonio cuaternario tales como bromuro de domifeno, cloruro de domifeno, fluoruro de domifeno, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de decualinio, el isómero cis de cloruro de 1-(3-clorail)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano (disponible comercialmente de Dow Chemical Company con la marca comercial Dowicil 200) y sus análogos tal como se describe en la patente estadounidense n.º 3.228.828, bromuro de cetiltrimetilamonio así como cloruro de benzetonio y cloruro de metilbenzetonio tal como se describe en las patentes estadounidenses n.ºs 2.170.111; 2.115.250; y 2.229.024; las carbanilidas y salicilanilidas tales como 3,4,4'-triclorocarbanilida y 3,4,5-tribromosalicilanilida; los hidroxidifenilos tales como diclorofeno, tetraclorofeno, hexaclorofeno y 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter; y antisépticos organometálicos y halogenados tales como piritona de zinc, sulfadiazona de plata, uracilo de plata, yodo y los yodóforos derivados de agentes tensioactivos no iónicos tal como se describe en las patentes estadounidenses n.ºs 2.710.277 y 2.977.315, y de polivinilpirrolidona tal como se describe en las patentes estadounidenses n.ºs 2.706.701, 2.826.532 y 2.900.305.

Tal como se usa en el presente documento, el término “factores de crecimiento” abarca cualquier producto celular que modula el crecimiento o la diferenciación de otras células, particularmente células progenitoras de tejido conjuntivo. Los factores de crecimiento que pueden usarse según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, factores de crecimiento de fibroblastos (por ejemplo, FGF-1, FGF-2, FGF-4); factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) incluyendo PDGF-AB, PDGF-BB y PDGF-AA; proteínas morfogénicas óseas (BMP) tales como cualquiera de BMP-1 a BMP-18; proteínas osteogénicas (por ejemplo, OP-1, OP-2 u OP-3); factor de crecimiento transformante α , factor de crecimiento transformante β (por ejemplo, β 1, β 2 o β 3); proteínas de mineralización LIM (LMP); factor inductor de osteoides (OIF); angiogenina(s); endotelinas; factores de diferenciación del crecimiento (GDF); ADMP-1; endotelinas; factor de crecimiento de hepatocitos y factor de crecimiento de queratinocitos; osteogenina (proteína morfogenética ósea 3); factores de crecimiento de unión a heparina (HBGF) tales como HBGF-1 y HBGF-2; la familia hedgehog de proteínas incluyendo indian, sonic y desert hedgehog; interleucinas (IL) incluyendo IL-1 a IL-6; factores estimulantes de colonias (CSF) incluyendo CSF-1, G-CSF y GM-CSF; factores de crecimiento epiteliales (EGF); y factores de crecimiento similares a la insulina (por ejemplo, IGF-I y -II); matriz ósea desmineralizada (DBM); citocinas; osteopontina; y osteonectina, incluyendo cualquier isoforma de las proteínas anteriores. DBM particulada es un aditivo osteoinductor preferido.

El agente biológicamente activo también puede ser un anticuerpo. Los anticuerpos adecuados incluyen a modo de

ejemplo, STRO-1, SH-2, SH-3, SH-4, SB-10, SB-20 y anticuerpos frente a fosfatasa alcalina. Tales anticuerpos se describen en Haynesworth *et al.*, Bone (1992), 13: 69-80; Bruder, S *et al.*, Trans Ortho Res Soc (1996), 21:574; Haynesworth, S. E., *et al.*, Bone (1992), 13:69-80; Stewart, K., *et al.*, J Bone Miner Res (1996), 11 (supl.):S142; Flemming J. E., *et al.*, en "Embryonic Human Skin. Developmental Dynamics", 212: 119-132, (1998); y Bruder S. P. *et al.*, Bone (1997), 21(3): 225-235.

Otros ejemplos de agentes biológicamente activos incluyen aspirado de médula ósea, concentrado de plaquetas, sangre, hueso de aloinjerto, astillas de hueso esponjoso, astillas derivadas de manera natural o derivadas de manera sintética de minerales tales como fosfato de calcio o carbonato de calcio, células madre mesenquimatosas y trozos, fragmentos y/o aglomerados de sulfato de calcio.

Un cemento de sustitución de injerto óseo según la divulgación puede formarse mezclando la composición particulada con la disolución acuosa usando técnicas de mezclado manual o mecánico y un aparato conocido en la técnica. Se prefiere mezclar los componentes del cemento a presión atmosférica o inferior (por ejemplo, a vacío) y a una temperatura que no dará como resultado la congelación del componente acuoso de la mezcla ni una evaporación significativa. Tras mezclar, la composición homogénea tiene normalmente una consistencia de tipo pasta, aunque la viscosidad y fluidez de la mezcla pueden variar dependiendo de los aditivos en la misma. El material de cemento de sustitución de injerto óseo puede transferirse a un dispositivo de suministro, tal como una jeringa, e inyectarse en un sitio objetivo, por ejemplo, para rellenar grietas o huecos de un defecto óseo. En algunas realizaciones, el material puede inyectarse a través de una aguja de calibre 8 a 16 hasta, por ejemplo, 10 cm de longitud.

Los cementos de sustitución de injerto óseo de la divulgación fraguarán generalmente, tal como se define mediante la prueba de caída de aguja Vicat expuesta a continuación, en de aproximadamente 3 a aproximadamente 25 minutos, más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 minutos (por ejemplo, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 12 minutos). El material de cemento de sustitución de injerto óseo de la divulgación alcanzará normalmente una dureza comparable a o mayor que el hueso en el plazo de aproximadamente 8 a aproximadamente 60 minutos o de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 minutos (por ejemplo, teniendo un tiempo de fraguado Gillmore de entre aproximadamente 8 y aproximadamente 30 minutos o de aproximadamente 12 a aproximadamente 30 minutos, más preferiblemente entre aproximadamente 12 y aproximadamente 20 minutos, por ejemplo, entre aproximadamente 14 y aproximadamente 17 minutos). El fraguado del material puede producirse en una variedad de entornos, incluyendo aire, agua, *in vivo*, y en cualquier número de condiciones *in vitro*. Se indica que la presencia de determinados agentes biológicamente activos en el material puede retrasar el tiempo de fraguado del material en algún grado, tal como se describe en mayor detalle a continuación.

Aunque no se pretende estar limitado por la teoría, se cree que, en determinadas realizaciones, una o más de las razones de componentes de polvo específicas, el uso de β -TCP poroso y/o el uso de una disolución de mezclado que comprende cloruro de sodio en la disolución de ácido glicólico contribuyen, al menos en parte, a las propiedades de fraguado potenciadas del sustituto de injerto óseo en este caso. Por "propiedades de fraguado potenciadas" quiere decirse que tales composiciones fraguan en presencia de agentes biológicamente activos y fraguan más rápidamente (con tiempos de fraguado Vicat y Gillmore más cortos) que composiciones similares comercialmente disponibles (por ejemplo, Pro-Dense®, Wright Medical Technology, Inc., Tennessee, EE.UU.).

En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento son capaces singularmente de lograr un tiempo de fraguado relativamente rápido en presencia de diversos agentes biológicamente activos (por ejemplo, incluyendo pero sin limitarse a, en presencia de aspirado de médula ósea o en presencia de factores de crecimiento derivados de las plaquetas). De manera interesante, las composiciones descritas en la presente divulgación pueden presentar propiedades mejoradas en comparación con una composición comercialmente disponible (Pro-Dense®, Wright Medical Technology, Inc.) preparada tal como se describe en la solicitud de patente estadounidense n.º 7.754.246 concedida a Moseley *et al.* Cuando se incorporan agentes biológicamente activos a los cementos de sustitución de injerto óseo descritos en el presente documento, los cementos pueden presentar un ligero retraso en el fraguado en comparación con cementos de sustitución de injerto óseo idénticos que están libres de agentes biológicamente activos. Sin embargo, las composiciones descritas en el presente documento son capaces singularmente de endurecerse por fraguado incluso en presencia de diversos tales agentes biológicamente activos. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento, que comprenden además uno o más agentes biológicamente activos, pueden presentar un tiempo de fraguado Vicat de aproximadamente 25 minutos o menos, de aproximadamente 20 minutos o menos, de aproximadamente 15 minutos o menos, o de aproximadamente 10 minutos o menos (por ejemplo, entre aproximadamente 7 y aproximadamente 15 minutos o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 1 minuto). En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento, que comprenden además uno o más agentes biológicamente activos, pueden presentar un tiempo de fraguado Gillmore de aproximadamente 35 minutos o menos, de aproximadamente 30 minutos o menos, de aproximadamente 25 minutos o menos o de aproximadamente 20 minutos o menos (por ejemplo, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 minutos o entre aproximadamente 15 y aproximadamente 20 minutos).

El cemento de sustitución de injerto óseo endurecido presenta preferiblemente determinadas propiedades de resistencia mecánica, particularmente tal como se caracterizan por la resistencia a la tracción diametral y resistencia a la compresión. Realizaciones preferidas del cemento presentan una resistencia a la tracción diametral de al menos aproximadamente 4 MPa tras curarse durante una hora en aire ambiental tras el mezclado de la composición particulada con una disolución acuosa, más preferiblemente una resistencia a la tracción diametral de al menos aproximadamente 5 MPa, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 6 MPa. Además, realizaciones preferidas del cemento de sustitución de injerto óseo presentan una resistencia a la tracción diametral de al menos aproximadamente 8 MPa tras curarse durante 24 horas en aire ambiental tras el mezclado de la composición particulada con una disolución acuosa, más preferiblemente una resistencia a la tracción diametral de al menos aproximadamente 9 MPa tras curarse durante 24 horas y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 10 MPa.

El cemento de sustitución de injerto óseo de la divulgación presenta normalmente una velocidad de disolución que es significativamente más lenta que la de un cemento de sustitución de injerto óseo comparable producido sustancialmente en su totalidad a base de sulfato de calcio. En determinadas realizaciones preferidas, el cemento de la divulgación presenta una velocidad de disolución promedio, expresada como un porcentaje promedio de pérdida de peso al día, que es al menos aproximadamente el 25% menor que la velocidad de disolución promedio de un cemento formado usando una composición particulada que consiste en sulfato de calcio, midiéndose la velocidad de disolución promedio mediante inmersión de un aglomerado de OD de 4,8 mm que tiene una longitud de 3,3 mm en agua destilada a 37°C tal como se describe en mayor detalle a continuación. Más preferiblemente, el cemento de sustitución de injerto óseo de la divulgación tiene una velocidad de disolución promedio que es al menos aproximadamente el 30% menor que un cemento de sulfato de calcio, lo más preferiblemente al menos aproximadamente el 35% menor, y en algunas realizaciones, tanto como el 40% menor o más. Un intervalo de disolución preferido, expresado como porcentaje promedio de pérdida de peso al día medido usando el procedimiento de prueba expuesto a continuación, es de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 15%, más preferiblemente de aproximadamente el 7% a aproximadamente el 13%. Las velocidades de disolución promedio establecidas se determinan mediante regresión lineal de % de pérdida de peso al día usando datos de los días 0, 1, 2, 3 y 4 que se determinan usando el procedimiento expuesto a continuación.

La presente divulgación también proporciona un kit de sustitución de injerto óseo que comprende la composición particulada de la invención. Normalmente, el kit comprende uno o más recipientes que encierran la composición particulada tal como se describió anteriormente y un recipiente independiente que encierra una disolución acuosa estéril. El kit contendrá normalmente un conjunto de instrucciones por escrito que describen un método de uso del kit. Además, el kit de sustitución de injerto óseo de la divulgación comprenderá preferiblemente un aparato para mezclar la composición particulada con la disolución acuosa con el fin de formar el cemento de injerto óseo, tal como un aparato de mezclado a vacío. Adicionalmente, el kit incluirá normalmente un dispositivo para suministrar el cemento de injerto óseo al sitio del defecto óseo, tal como un dispositivo de inyección (por ejemplo, una aguja y jeringa).

Tal como se indicó anteriormente, en determinadas realizaciones, el kit de la divulgación separará los dos componentes de polvo de fosfato de calcio en recipientes diferentes para evitar su reacción durante el almacenamiento. Hay varias configuraciones de envasado que pueden lograr este objetivo. Por ejemplo, en una realización, el kit incluye un recipiente para polvo de CSH, un recipiente para polvo de β -TCP y un recipiente para polvo de MCPM. En otra realización, el kit incluye dos recipientes para la composición particulada, uno que incluye polvo de β -TCP y una porción del componente de CSH y un segundo que contiene polvo de MCPM y una porción del componente de CSH. En aún otra realización, el polvo de MCPM se envasa en un recipiente independiente por sí mismo, y el polvo de β -TCP y el polvo de CSH se envasan juntos. En una realización todavía adicional, el polvo de β -TCP se envasa en un recipiente independiente por sí mismo, y el polvo de MCPM y el polvo de CSH se envasan juntos. En cualquiera de las realizaciones anteriores, cualquiera de los recipientes de polvo puede incluir además el polvo cristalino del componente de sal de ácido carboxílico y/o los gránulos de β -TCP, o dichos componentes podrían envasarse por separado en sus propios recipientes. Cuando está presente, el acelerante adaptado para acelerar la conversión de CSH en CSD está normalmente en mezcla con el polvo de CSH. En una realización preferida, el kit comprende un recipiente que encierra el polvo de MCPM y un segundo recipiente que encierra los componentes particulados restantes en mezcla, tales como uno o más del polvo de CSH, el acelerante de CSH, el polvo de β -TCP, los gránulos de β -TCP y el polvo cristalino de ácido carboxílico.

En determinadas realizaciones, puede incorporarse un sistema de mezclado de jeringa doble en el kit. El sistema de jeringa doble puede proporcionar un medio alternativo para separar los componentes del kit tal como se indicó anteriormente. Por ejemplo, en una realización, una jeringa puede contener el componente de MCPM y una segunda jeringa puede contener los componentes de polvo restantes de la composición de sustitución de injerto óseo. El componente líquido puede proporcionarse, por ejemplo, en un vial, tal como un vial con cierre hermético, que puede unirse al extremo de una jeringa para extraer el líquido en o bien el componente de MCPM o bien los componentes de polvo restantes de la composición. Las dos jeringas pueden conectarse entonces (por ejemplo, con un conector de jeringa), y el material líquido puede hacerse pasar hacia atrás y hacia adelante entre las dos jeringas para proporcionar un mezclado completo de los componentes. Para la inyección, la mezcla puede extraerse en una de las jeringas, el conector de jeringa y la otra jeringa pueden retirarse, y puede acoplarse una aguja al extremo de la

jeringa que contiene la mezcla.

La figura 4 ilustra una realización de un kit 100 de sustitución de injerto óseo adecuado para su uso en la presente invención, y la figura 5 ilustra un método de preparación de una composición de sustitución de injerto óseo usando el kit de la figura 4. Tal como se muestra en la figura 4, el kit 100 incluye dos jeringas que contienen material particulado, una primera jeringa 110 marcada como "pieza A" que contiene la mayoría de los componentes de polvo del kit y una segunda jeringa 120 marcada como "pieza B" que contiene una porción minoritaria de los componentes de polvo del kit. Aunque el contenido de cada jeringa puede variar, en una realización, la jeringa de pieza A incluye todos los componentes de polvo/granulares excepto el componente de MCPM y la jeringa de pieza B contiene el componente de MCPM. El kit 100 también contiene un vial 130 que contiene líquido que contiene la disolución de diluyente de mezclado, que puede ser, por ejemplo, una disolución salina que contiene ácido glicólico. El vial 130 incluirá normalmente una tapa que comprende un septo perforable. Los tamaños de las jeringas, 110 y 120, así como del vial 130 dependerán de la cantidad deseada de material de sustitución de injerto óseo que va a producirse, y normalmente variarán en tamaño según se necesite para producir composiciones de sustitución de injerto óseo en cantidades que oscilan entre aproximadamente 1 cc y 10 cc (por ejemplo, de aproximadamente 2 cc a aproximadamente 4 cc).

El kit 100 ilustrado también contiene un conector 140 de jeringa y un adaptador 150 de vial. El conector 140 de jeringa incluye normalmente un conector en cada extremo para facilitar la conexión, tal como conexión roscada, del conector a una jeringa y un conducto adaptado para permitir que pase fluido desde una jeringa conectada hasta la otra. El adaptador 150 de vial incluye normalmente un conector para conectarse a una jeringa, tal como a través de acoplamiento roscado, un conducto adaptado para permitir que pase fluido desde un vial al interior de la jeringa, y una punta adaptada para perforar un septo de un vial. Finalmente, el kit 100 puede contener una o más, y preferiblemente múltiples, agujas para el suministro de la composición de sustitución de injerto óseo al sitio óseo que lo necesita. El kit 100 ilustrado contiene dos agujas, 160 y 170, que se muestra ventajosamente que son del tipo Jamshidi, difiriendo las dos agujas en tamaño (por ejemplo, difiriendo en longitud y/o calibre). Tal como se muestra, un kit 100 a modo de ejemplo contiene una aguja 160 Jamshidi de calibre 11 de una primera longitud y una aguja 170 Jamshidi de calibre 16 de una segunda longitud más corta. Otros tamaños o tipos de aguja podrían usarse sin apartarse de la divulgación. El kit también contendrá normalmente un conjunto de instrucciones por escrito, tal como un conjunto de instrucciones que explican resumidamente el método básico expuesto en la figura 5 y explicado en el presente documento.

Tal como se expone en la figura 5, un método de uso del kit 100 de la figura 4 implica la etapa 200 de unir el adaptador 150 de vial a la jeringa 110 de pieza A (tras retirar cualquier tapón presente en la jeringa). El adaptador 150 de vial puede unirse a la jeringa 110 de cualquier manera, tal como a través de acoplamiento roscado. Después de eso, el método puede incluir la etapa 210 de unir el vial 130 de diluyente de mezclado al adaptador 150 de vial, lo que dará como resultado que la punta (no mostrada) del adaptador de vial perfore el septo del vial. Ventajosamente, puede hacerse retroceder la jeringa 110 de pieza A para extraer aire de la jeringa antes de unirla al vial 130. El contenido del vial 130 puede entonces extraerse dentro de la jeringa 110 de pieza A en la etapa 220, lo que puede ir precedido por inyección del aire opcionalmente extraído de la jeringa dentro del vial. Pueden requerirse múltiples etapas de inyección/extracción para extraer todo el líquido del vial 130. Después de eso, el vial 130 y el adaptador 150 de vial pueden retirarse de la jeringa 110 y el conector 140 de jeringa puede unirse a la jeringa 120 de pieza B en la etapa 230. Después de eso, las dos jeringas, 110 y 120, pueden unirse entre sí por medio del conector 140 de jeringa en la etapa 240. La aplicación de una acción de movimiento alternante del émbolo a las dos jeringas en la etapa 250 permitirá que los materiales de las dos jeringas se mezclen bien. En determinadas realizaciones, el movimiento alternante del émbolo de las jeringas debe producirse al menos aproximadamente 20 veces, tal como al menos aproximadamente 30 o al menos aproximadamente 40 veces. Para evitar la pérdida de inyectabilidad del material, es ventajoso inyectar el material de sustitución de injerto óseo en el plazo de aproximadamente 6 minutos (tal como en el plazo de aproximadamente 5 minutos o en el plazo de aproximadamente 3 minutos) desde el momento en el que el líquido se añade por primera vez al material de polvo.

Una vez que los materiales se mezclan concienzudamente, las dos jeringas pueden desacoplarse en la etapa 260 (con todo el material de sustitución de injerto óseo en una jeringa) y puede unirse una aguja de suministro (por ejemplo, aguja 160 ó 170) a la jeringa que contiene el material de injerto óseo. Finalmente, en la etapa 270, el material de sustitución de injerto óseo se suministra al sitio óseo deseado usando el dispositivo de jeringa/aguja.

La composición particular y la disolución acuosa estéril se esterilizarán normalmente mediante irradiación antes de envasarse en el kit. En una realización preferida, la forma en polvo del ácido carboxílico se envasa por separado de modo que puede reconstituirse en la disolución acuosa, si se desea, antes de mezclar la disolución con los componentes particulados restantes. Sin embargo, tal como se indicó anteriormente, la disolución acuosa del kit puede contener también el componente de ácido carboxílico en forma de disolución si el ácido carboxílico se añade tras la esterilización por radiación del componente acuoso del kit.

Puede ser importante utilizar toda la disolución acuosa envasada en el kit con el fin de garantizar que se logran tiempos de fraguado constantes. En una realización, la disolución acuosa se envasa en un recipiente altamente hidrófobo, tal como una jeringa de vidrio u otro recipiente de vidrio, que es menos propenso a la retención de

disolución residual en cantidades que provocarán cambios en las características de rendimiento del cemento de sustitución de injerto óseo. Cuando se mezcla con un agente biológicamente activo, en algunas realizaciones puede ser beneficioso usar una razón especificada de disolución acuosa con respecto a agente biológicamente activo. Por ejemplo, en una realización específica, se logran resultados deseables usando aspirado de médula ósea en una razón de 60:40 de disolución con respecto a aspirado de médula ósea para lograr un material inyectable, de fraguado rápido.

La presente divulgación también proporciona un método para tratar un defecto óseo. El método de la divulgación implica aplicar un cemento de sustitución de injerto óseo tal como se describió anteriormente en el sitio del defecto óseo. El cemento de sustitución de injerto óseo puede aplicarse en forma fluida tras el mezclado de la composición particulada con la disolución acuosa. Por ejemplo, los métodos de aplicación incluyen, pero no se limitan a, aplicar el cemento a través de un dispositivo de inyección o envasar digitalmente el cemento, antes del fraguado de la composición. Alternativamente, el cemento de sustitución de injerto óseo puede usarse en una forma endurecida precolada, en la que el cemento se proporciona en formas predeterminadas tales como aglomerados, gránulos, cuñas, bloques o discos, o usarse en forma de fragmentos de forma aleatoria creados rompiendo mecánicamente una masa de cemento en trozos más pequeños. En una realización adicional, el médico puede formar la mezcla de cemento de injerto óseo y moldear manualmente la mezcla para darle una forma deseada, tal como la forma necesaria para rellenar un defecto óseo particular, antes de su aplicación.

En otra realización, el cemento de sustitución de injerto óseo de la divulgación puede incorporarse en un implante ortopédico, tal como cualquiera de los diversos dispositivos adaptados para reemplazo articular. El cemento de sustitución de injerto óseo se incorpora normalmente en tales dispositivos como un recubrimiento externo o como un material de relleno dentro de los poros de un componente externo poroso del dispositivo. En esta realización, el cemento de sustitución de injerto óseo facilita el crecimiento interno de hueso en el área que rodea al dispositivo implantado. Los implantes ortopédicos a modo de ejemplo incluyen dispositivos de artroplastia de rodilla (por ejemplo, dispositivos de implante de rodilla constreñidos o no constreñidos, dispositivos de rodilla articulados, dispositivos de rodilla estabilizados metálicos y dispositivos rotulianos), dispositivos de artroplastia de cadera (por ejemplo, componentes acetabulares y componentes femorales), dispositivos de artroplastia de codo (por ejemplo, dispositivos constreñidos, semiconstreñidos y no constreñidos), dispositivos femorales superiores, dispositivos humerales superiores, dispositivos de artroplastia de muñeca (por ejemplo, dispositivos de articulación de 2 y 3 partes semiconstreñidos), dispositivos de hombro, dispositivos de tendón pasivos, dispositivos medulares (por ejemplo, dispositivos de fijación medular toracolumbares, dispositivos de fijación medular cervicales y cajas de fusión medular), dispositivos de dedos de las manos/de los pies y dispositivos de diátesis.

La presente invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Parte experimental

Ejemplo 1

Una realización a modo de ejemplo de la composición divulgada en el presente documento se proporciona tal como sigue a continuación en la tabla 1.

Tabla 1. Composición A de la invención

Componente	Porcentaje en peso	Intervalo de tamaño de partícula
Sulfato de calcio hemihidratado	71,90%	5 μm -10 μm
Acelerante	0,10%	$\leq 595 \mu\text{m}$
Gránulos de β -TCP no poroso	10%	180 μm -240 μm
Gránulos de β -TCP poroso (0-63 μm)	2,50%	0 μm -63 μm
Gránulos de β -TCP poroso (63-250 μm)	7,50%	63 μm -250 μm
Polvo de β -TCP no poroso	4,41%	13,3 μm -15,7 μm
MCPM	3,59%	$\leq 350 \mu\text{m}$
Ácido glicólico en disolución salina	0,25 l/p*	

*razón en masa de líquido con respecto a polvo

Los componentes de polvo de la composición A de la invención, excluyendo MCPM, se pesan hasta la cantidad apropiada y se mezclan en una mezcladora con forma de V durante un mínimo de diez minutos. Los componentes de MCPM y ácido glicólico se pesan y apartan. Tras mezclar, se añaden los componentes de polvo a una mezcladora. Entonces se añade el MCPM, y se agitan el polvo y MCPM para combinarlos. Se añade el ácido glicólico/disolución salina, y se pone en marcha un cronómetro. Se mezcla la mezcla a una velocidad de 50 rotaciones cada 30 segundos. Se transfiere entonces normalmente la pasta resultante a una jeringa para su uso

inmediato.

Para su uso dentro de un sistema de jeringa doble tal como se describe en el presente documento, se colocan los componentes de polvo combinados en una jeringa y se coloca el MCPM en la segunda jeringa. Se introduce el ácido glicólico/disolución salina (presente, por ejemplo, en un vial que tiene un septo perforable) en la jeringa que contiene polvo combinado por medio de succión. Se conecta entonces esta jeringa a la jeringa de MCPM por medio de un conector y se mezcla la mezcla 30 veces entre las jeringas.

Se prepara una composición comparativa (material Pro-Dense® comercialmente disponible, Wright Medical Technology, Inc., Tennessee, EE.UU.) tal como se describe en la patente estadounidense n.º 7.754.246 concedida a Moseley *et al.*, con componentes y cantidades específicos tal como se indica a continuación en la tabla 2.

Tabla 2. Composición comparativa

Componente	Porcentaje en peso	Intervalo de tamaño de partícula
Sulfato de calcio hemihidratado	74,906%	5 µm-10 µm
Acelerante	0,094%	≤595 µm
Gránulos de β-TCP no poroso	10,000%	180 µm-240 µm
Polvo de β-TCP no poroso	8,30%	13,3 µm-15,7 µm
MCPM	6,700%	≤350 µm
Disolución de ácido glicólico	0,25 l/p	

Tiempos de trabajo/tempos de fraguado:

Se compara la composición A de la invención (tabla 1) con la composición comparativa (tabla 2, que es una composición de Pro-Dense® convencional, comercialmente disponible). La composición A de la invención presenta un tiempo de trabajo (tiempo de inyección/suministro) de 3-5 minutos, un tiempo de fraguado Vicat (punto en el que la composición ya no puede deformarse sin fractura) de 8-12 minutos y un tiempo de fraguado Gillmore (punto en el que se logra un fraguado de roca dura) de 14-17 minutos. La composición comparativa presenta un tiempo de trabajo de 3-5 minutos, un tiempo de fraguado Vicat de 14-19 minutos y un tiempo de fraguado Gillmore de 30+ minutos.

También se proporcionan datos para los tiempos de fraguado de tanto la composición A de la invención como la composición comparativa en presencia de diversos agentes biológicamente activos. La tabla 3 ilustra tiempos de fraguado para ensayos con ambas composiciones, que incorporan un tampón acetato de sodio y/o factor de crecimiento derivado de las plaquetas humano recombinante (rhPDGF-BB) en el tampón. Tal como se indica en la tabla, la composición de la invención presentaba tiempos de fraguado inferiores en comparación con la composición comparativa en presencia de determinados agentes biológicamente activos.

Tabla 3. Datos de tiempo de fraguado para la composición A de la invención y la composición comparativa en presencia de agentes biológicamente activos

Ensayo	Material de injerto	Polvo de injerto (g)	Diluyente de injerto (g)	Acetato de sodio 20 mM (g) ("tampón")	rhPDGF-BB a 0,3 mg/ml en tampón (g)	Tiempo de fraguado Vicat (min)	Tiempo de fraguado Gillmore (min)
1	Composición comparativa con tampón acetato de sodio	22,0	2,2	3,0		23:30	
2	Composición comparativa con rhPDGF-BB	22,0	2,2		3,0	23:30	40:00 - 43:00

Ensayo	Material de injerto	Polvo de injerto (g)	Diluyente de injerto (g)	Acetato de sodio 20 mM (g) ("tampón")	rhPDGF-BB a 0,3 mg/ml en tampón (g)	Tiempo de fraguado Vicat (min)	Tiempo de fraguado Gillmore (min)
3	Composición A de la invención con rhPDGF-BB	25,0	3,4		3,0	15:00	≤17:45
4	Composición A de la invención	25,0	6,4			13:00	16:50

5	Composición A de la invención con tampón acetato de sodio	25,0	3,4	3,0		12:30	14:00
---	---	------	-----	-----	--	-------	-------

Las tablas 4 y 5 ilustran los tiempos de fraguado para ensayos con la composición comparativa y varias composiciones de la invención y otras composiciones comparativas que incorporan los antibióticos tobramicina (tabla 4) o vancomicina (tabla 5). Se determinan los tiempos de fraguado de perlas, tal como se muestra en las tablas 4 y 5, preparando las pastas de injerto óseo (con o sin antibióticos); y prensando las pastas dentro de moldes de perlas para formar perlas de tamaño uniforme. "Tiempo de fraguado de perlas" se refiere a la cantidad de tiempo que se requiere para que las perlas permanezcan en el molde de modo que no se deformarán una vez que se retira el molde de perlas.

10 Tabla 4. Datos de tiempo de fraguado para diversas composiciones en presencia y ausencia de tobramicina

Material de injerto	Sin antibióticos			Tobramicina		
	Tiempo de fraguado Vicat (min)	Tiempo de fraguado Gillmore (min)	Tiempo de fraguado de perlas (min)	Tiempo de fraguado Vicat (min)	Tiempo de fraguado Gillmore (min)	Tiempo de fraguado de perlas (min)
Composición comparativa	19,5	47	47	38	54	46
Composición A1 (el 75% de CSH, el 25% de gránulos de TCP no poroso)	<10,5	<10,5	<10,5	11,5	17	15
Composición A2 (el 85% de CSH, el 10% de gránulos de TCP no poroso, el 5% de brushita (MCPM y polvo de TCP equimolares))	13,25	17	17	13	15	15
Composición A2 deriv. (el 82% de CSH, el 10% de gránulos de TCP no poroso, el 8% de brushita (MCPM y polvo de TCP equimolares))	17	21	21	12	16	19
Composición A3 (el 75% de CSH, el 10% de gránulos de TCP no poroso, el 15% de gránulos de TCP poroso (<1 mm))	9,5	11,5	11,5	10,5	16	16
Composición A4 (el 75% de CSH, el 15% de gránulos de TCP no poroso, el 10% de gránulos de TCP poroso (<1 mm))	7	9,5	8,5	12,5	23	17
Composición A5 (el 75% de CSH, el 14% de gránulos de TCP no poroso, el 6,6% de gránulos de TCP poroso (<1 mm), el 4,4% de MCPM)	16	19	19	13	21	21
Composición A6 (el 75% de CSH, el 10% de gránulos de TCP no poroso, el 10% de gránulos de TCP poroso (<1 mm), el 5% de brushita (MCPM y polvo de TCP equimolares))	11	14,5	14,5	15	19	17
Composición A de la invención (tabla 1)	13,5	16,5	16,5	23	29	31

Tabla 5. Datos de tiempo de fraguado para diversas composiciones en presencia y ausencia de vancomicina

Material de injerto	Sin antibióticos			Vancomicina		
	Tiempo de fraguado Vicat (min)	Tiempo de fraguado Gillmore (min)	Tiempo de fraguado de perlas (min)	Tiempo de fraguado Vicat (min)	Tiempo de fraguado Gillmore (min)	Tiempo de fraguado de perlas (min)
Composición comparativa	19,5	47	47	25	63	~60
Composición A1 (el 75% de CSH, el 25% de gránulos de TCP no porosos)	<10,5	<10,5	<10,5	9,5	14	14

Composición A2 (el 85% de CSH, el 10% de gránulos de TCP no porosos, el 5% de brushita (MCPM y polvo de TCP equimolares))	13,25	17	17	20,8	24,2	23,5
Composición A2 deriv. (el 82% de CSH, el 10% de gránulos de TCP no porosos, el 8% de brushita (MCPM y polvo de TCP equimolares))	17	21	21	24,0	28,0	28
Composición A3 (el 75% de CSH, el 10% de gránulos de TCP no poroso, el 15% gránulos de TCP poroso (<1 mm))	9,5	11,5	11,5	12,5	17	17
Composición A4 (el 75% de CSH, el 15% de gránulos de TCP no poroso, el 10% gránulos de TCP poroso (<1 mm))	7	9,5	8,5	12,75	19	19
Composición A5 (el 75% de CSH, el 14% de gránulos de TCP no poroso, el 6,6% de gránulos de TCP poroso (<1 mm), el 4,4% de MCPM)	16	19	19	27,25	32,5	32,5
Composición A6 (el 75% de CSH, el 10% de gránulos de TCP no poroso, el 10% de gránulos de TCP poroso (<1 mm), el 5% de brushita (MCPM y polvo de TCP equimolares))	11	14,5	14,5	16,75	19	20
Composición A de la invención (tabla 1)	13,5	16,5	16,5	17,5	21,5	20

Tal como se indica en las tablas 4 y 5, todas las composiciones sometidas a prueba presentaban una mejora en el tiempo de fraguado en presencia de antibióticos en comparación con la composición comparativa (es decir, composición PRO-DENSE®). Sin embargo, algunas de las composiciones sometidas a prueba, tales como la composición A1, composición A2 y composición A2 deriv., no se comparaban tan favorablemente con la composición PRO-DENSE® en otras propiedades, tales como resistencia, fuerza de eyección o velocidad de disolución.

Las composiciones de la invención que comprenden el componente granular poroso eran composiciones particularmente ventajosas con respecto a varias propiedades físicas, proporcionando la composición A de la invención y las composiciones A5 y A6 (que no forman parte de la invención) el mejor perfil global de propiedades tales como tiempo de fraguado y resistencia a la tracción diametral (DTS).

Tiempos de fraguado:

Los tiempos de fraguado Vicat descritos en el presente documento se miden usando una aguja Vicat que tiene 1 mm de diámetro, 5 cm de longitud y que presenta un peso total de 300 g, todo según la norma ASTM C-472. La muestra que está sometiéndose a prueba debe mezclarse de manera que se cree una pasta homogénea y fluida. El tamaño de muestra para la prueba de caída de aguja Vicat es de aproximadamente 3 cc a aproximadamente 5 cc de material que se asienta dando golpecitos hasta formar una torta en una copa de polietileno de aproximadamente 20 ml; se manipula la muestra de manera que no se agite el material 1 minuto tras el contacto de la disolución acuosa con la composición particulada aparte de la caída y retirada de la aguja Vicat. La copa es de dimensiones tales que la torta es un cilindro corto, plano que mide de aproximadamente de 0,635 cm a 0,9525 cm (¼" a aproximadamente 3/8") de altura.

El tiempo de fraguado según la prueba de caída de aguja Vicat se define como la cantidad de tiempo que transcurre entre el momento en que la disolución acuosa entra en contacto con la composición particulada y el momento en que la aguja Vicat no pasará a través del 50% de la altura de una muestra de cemento tras dejarse caer desde la superficie superior de la muestra. Se permite que la aguja caiga por su propio peso, por la gravedad sola, a través de una línea perpendicular a las caras planas superior e inferior de la torta de muestra con forma de cilindro. La aguja se deja caer cada 30 segundos después de la primera caída. La aguja no debe dejarse caer más de 6 veces durante la duración de la prueba. Si, tras la 6ª caída, la aguja sigue pasando a través de más del 50% de la altura de la muestra, la prueba debe repetirse con material nuevo; una nueva copa limpia; y una aguja Vicat limpia libre de residuos, especialmente los que quedan de las pruebas previas. Las copas, el equipo de mezclado y el equipo de transferencia de material no deben reutilizarse. Todos los materiales y el equipo usados durante las pruebas deben estar entre 21 y 27°C y exponerse a un entorno con una humedad relativa entre el 20 y el 50%.

Los tiempos de fraguado Gillmore tal como se describen en el presente documento se someten a prueba basándose

en la norma de la ASTM C266-08: Standard Test Method for Time of Setting of Hydraulic-Cement Paste by Gillmore Needles. De manera similar a la determinación del tiempo de fraguado Vicat, se prepara una muestra de material y se coloca en una pequeña copa. Tras determinar el tiempo de fraguado Vicat de la muestra, se coloca suavemente sobre la superficie de la muestra un peso de 453,6 gramos con una aguja de 1,06 mm de diámetro se coloca suavemente sobre la superficie de la muestra. Se continúa la prueba a intervalos de 1 minuto hasta que ya no quede indentación apreciable dejada por la aguja sobre la superficie de la muestra.

El tiempo de trabajo tal como se describe en el presente documento es una descripción de la cantidad de tiempo desde inmediatamente después de que el componente de fluido se añada al componente de polvo hasta que el material ya no pueda eyectarse razonablemente de una jeringa/aguja. Por consiguiente, "tiempo de trabajo" tal como se usa en el presente documento incluye el tiempo de mezclado, el tiempo hasta la transferencia del material a una jeringa y el tiempo que se tarda en completar la eyección del material hasta su colocación final.

Fuerza de eyección:

La fuerza de eyección (medida 3 minutos tras mezclar la disolución y los componentes de polvo de las composiciones) para tanto la composición A de la invención (indicada como "FastSet") como la composición comparativa (indicada como "PRODENSE®") se proporciona en la figura 1. La barra más a la izquierda en el gráfico representa la composición A de la invención inyectada a través de una aguja de calibre 11, la barra del medio representa la composición A de la invención inyectada a través de una aguja de calibre 8, y la barra más a la derecha en el gráfico representa la composición comparativa inyectada a través de una aguja de calibre 11. El gráfico indica que la composición A de la invención tiene valores aceptables de fuerza de eyección a través de agujas de calibre 8 y de calibre 11.

Resistencia a la tracción diametral:

La resistencia a la tracción diametral (DTS) de la composición A de la invención se somete a prueba y se compara con la DTS de la composición comparativa en la figura 2. Tal como se muestra en la figura 2, la DTS, tras 24 horas de tiempo de curado, es algo mayor para la composición A de la invención (indicada como "FastSet") que para la composición comparativa (indicada como "PRODENSE®"). La diferencia en DTS entre la composición comparativa y la composición A de la invención a las 24 horas es estadísticamente significativa.

La resistencia a la tracción diametral se determina a través de la siguiente metodología de prueba. Se usa como molde de muestra un cubo de 2,54 cm (1") de espuma de poliuretano de células cerradas de 0,1488 kg/cm (10 lb/pie) (disponible como Last-A-Foam® de General Plastics Manufacturing Company, Tacoma, WA) con un hueco cilíndrico de diámetro externo de aproximadamente 15,8 mm (5/8 pulgadas) y ranuras para la eliminación lateral. El hueco cilíndrico de diámetro externo de aproximadamente 5/8 pulgadas se crea taladrando perpendicularmente a través de caras opuestas del cubo en una depresión de una prensa taladradora utilizando una barrena de 5/8 pulgadas. El hueco discurre por toda la longitud del cubo y está centrado de manera que ambas caras opuestas taladradas comparten el mismo centro que los huecos circulares creados en las mismas al taladrar. Dos lados opuestos de los cuatro lados completos restantes están diseñados para convertirse en los lados abiertos de la muestra final; estos lados se eliminarán por medio de las ranuras. Estos lados tienen ranuras, dos ranuras por lado, de una manera tal que pueden eliminarse inmediatamente antes de las pruebas y no afectan a la integridad de la muestra. Las ranuras discurren por toda la longitud del cubo y están separadas de una manera tal que, tras la eliminación, se expone >50% de la altura de la muestra. Comúnmente, las ranuras se crean usando una sierra de banda vertical. Se proporcionan detalles adicionales con respecto a moldes de pruebas de tracción a modo de ejemplo en la patente estadounidense n.º 7.754.246 concedida a Moseley *et al.* y la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2007/0059281 concedida a Carroll *et al.*

El material que va a someterse a prueba se mezcla hasta dar una pasta homogénea y se carga en un dispositivo adecuado para la inyección de la pasta en un hueco cilíndrico de diámetro externo de 16 mm. Comúnmente, se usa para esto una jeringa de 30 cc con una abertura de 1 cm. El molde se sujeta con la mano usando el pulgar y el dedo corazón colocados en los lados opuestos con ranuras. El dedo índice de la mano usada para sujetar el molde se coloca sobre una de las aberturas circulares. Entonces se inyecta el material en el hueco desde el lado opuesto al hueco con el dedo índice; toda la cara de la jeringa que presenta la abertura de 1 cm se empuja ligeramente contra la abertura circular del molde. Tras la inyección del material en el molde, se sentirá presión en el dedo índice que cubre la abertura posterior del material eyectado. Se retira lentamente el dedo índice mientras continúa el llenado, permitiendo que la pasta fluya fuera de la parte trasera del molde en una extrusión con el mismo diámetro externo de 16 mm que el hueco. Se hace retroceder lentamente la jeringa desde la abertura frontal mientras que se realiza el relleno de pasta a través de una eyección adicional de la jeringa hasta que se llena todo el hueco y el material en exceso se sitúa fuera de las dimensiones del cubo de espuma original. Los lados frontal y trasero de la muestra se alisan mediante pasadas usando una espátula, a nivel con los lados frontal y trasero del molde. Todas las muestras que van a someterse a prueba deben prepararse en el plazo de 2 minutos desde el inicio del mezclado, definido por la puesta en contacto de la disolución acuosa con la composición particulada.

Se permite que las muestras curen horizontalmente en aire en el molde con los lados frontal y trasero del molde

expuestos al aire en condiciones ambientales (21-27°C; 20-50% de humedad relativa) durante una cantidad de tiempo predeterminada, normalmente de 1 h o 24 h. Esta cantidad de tiempo predeterminada comienza en el momento en el que la disolución acuosa entra en contacto con la composición particulada al comienzo del proceso de mezclado. Se realizan las pruebas en un bastidor de pruebas mecánicas capaz de controlar el desplazamiento y monitorizar el desplazamiento y la fuerza a través de una adquisición de datos que se realiza a 20 Hz o más rápido. Los lados del molde de la muestra se retiran inmediatamente antes de las pruebas; sólo se retiran las áreas entre las ranuras.

La retirada de los lados se realiza normalmente con un cuchillo. La parte superior e inferior del molde se sujetan entre dos dedos con una ligera presión para impedir el daño en la superficie de contacto de la superficie de la muestra con el molde. El filo del cuchillo se coloca en una de las ranuras y luego se gira para liberar el área entre las ranuras; se repite esto para el otro lado de la misma manera. Las partes superiores e inferiores de los moldes se dejan en su sitio para sujetar la muestra e impedir estreses por cizalladura sobre la superficie. La muestra se coloca entre dos platinas planas, paralelas; una de las cuales puede girar libremente para permitir la alineación con el tren de carga. La platina giratoria garantiza una carga distribuida por igual a través de los puntos de contacto con la muestra. La muestra se carga transversalmente a una velocidad de 5 mm/minuto hasta el fallo. Un fallo apropiado dará como resultado una fractura vertical completamente a través de la longitud de la muestra. Se anota la fuerza máxima en el fallo.

Se crea una curva de carga de fuerza frente a desplazamiento para determinar la fuerza máxima en el fallo, en el que el desplazamiento y la fuerza son valores positivos. La primera parte de la curva de carga muestra la carga de la espuma seguida por su compresión. La compresión de la porción de espuma será evidente por un desplazamiento continuado sin aumento sustancial en la fuerza; esto puede observarse visualmente también durante la prueba. Tras comprimirse completamente la espuma, la fuerza comenzará a elevarse de nuevo, creando una pendiente creciente en la curva de carga seguida por una pendiente constante a medida que la carga se transfiere a la muestra. La pendiente creciente se conoce comúnmente como "convergencia". El fallo se define como una caída súbita en la carga, una disminución en la pendiente de la curva de carga tras haberse establecido la pendiente constante a partir de la carga de la muestra y/o la fuerza anotada tras el fallo visual de la muestra mientras está realizándose la prueba.

La resistencia a la tracción diametral en MPa se calcula entonces tal como sigue: $(2 \cdot P_{\max}) / (\pi \cdot L \cdot H)$; en donde $P_{\max}$ es la carga en el fallo en Newtons, π es aproximadamente igual a 3,14, L es la longitud de la muestra en mm (25,4) y H es la altura de la muestra en mm (16). Las muestras se descalifican para las resistencias a la tracción diametral si se produce uno o más de lo siguiente: la fractura no es vertical, la fractura no discurre completamente por la longitud de la muestra, la longitud de la muestra falla o se observan huecos en el material en las paredes fracturadas de la muestra.

Velocidades de disolución:

Las velocidades de disolución para la composición A de la invención y la composición comparativa se determinan a través de la siguiente metodología. Se cuelan muestras en moldes de silicona hasta un tamaño de cilindros de 4,8 mm de diámetro externo y 3,3 mm de altura. Se usa como molde una lámina gruesa de silicona de 3,3 mm de grosor que contiene huecos cilíndricos. Los huecos cilíndricos tienen 4,8 mm en diámetro externo y 3,3 mm de altura, y están orientados de manera que las caras circulares del hueco son paralelas y están en el mismo plano que las superficies de la lámina de silicona.

Se dispone una lámina fina de polietileno sobre una mesa. Se coloca una malla de polietileno encima de la lámina de polietileno; la lámina y la malla son de las mismas dimensiones (excluyendo el grosor) y están situadas de manera que la malla enmascara la lámina desde la parte superior. A continuación se coloca un molde de silicona de dimensiones más pequeñas encima de la malla (excluyendo el grosor). Ninguna parte del molde cuelga del borde de la malla o la lámina.

El material que va a someterse a prueba se mezcla entonces entre sí para formar una pasta homogénea. La pasta se extiende entonces a lo largo de la parte superior del molde usando una espátula de manera que los huecos se rellenan con el material. La malla permitirá que salga el aire de los huecos a medida que el molde se llena. Se realizan varias pasadas para garantizar que el material ha penetrado completamente hasta el fondo del molde y se ha extruido a través de la malla y sobre la lámina de polietileno inferior. Se realiza una pasada final con la espátula a lo largo de la parte superior del molde para eliminar la mayoría del material en exceso y producir caras superiores lisas para las muestras.

Se coloca entonces otra lámina de polietileno de las mismas dimensiones que la primera a lo largo de la parte superior del molde, de manera que cubre completamente la parte superior del molde. Esta lámina se prensa entonces suavemente contra el molde usando un dedo con un movimiento de frotado suave. Se crea un contacto íntimo entre la lámina de polietileno superior y la muestra.

Todo el sistema, la lámina, la malla, el molde y la lámina, se recoge entonces como un todo y se voltea de una

manera tal que la parte superior original está ahora orientada hacia abajo. Se sujeta el sistema con la mano y se golpea repetidamente sobre la mesa de una manera tal que cualquier aire atrapado en los moldes saldrá desplazado por el material; el golpeo del sistema no debe ser excesivo en fuerza o repeticiones. Tras la eliminación de la mayoría del aire el sistema se devuelve a la mesa en la orientación boca abajo, con el lado de la lámina y la malla hacia arriba. La lámina de polietileno superior, originalmente la inferior, y la malla se retiran y se usa de nuevo la espátula para meter el material en los huecos de las partes superiores (previamente las inferiores) de las muestras creadas a partir de la eliminación del aire. Se realiza una pasada final con la espátula a lo largo de la parte superior del molde para eliminar la mayoría del material en exceso. Se devuelve la lámina (sin la malla) a la parte superior del molde. Entonces se prensa la lámina contra el molde usando un dedo con un movimiento de frotado suave. Se ha creado ahora un contacto íntimo entre la lámina de polietileno superior e inferior y las muestras.

Se deja que las muestras se curen en el molde durante un mínimo de 8 h tras haberse colocado la segunda lámina de polietileno en contacto directo con las muestras y el molde (sin la malla). Tras haber pasado al menos 8 h, se desmoldan a mano las muestras. Se elimina cualquier rebaba que quede unida a las caras de aglomerados haciendo rodar la muestra entre los dedos. Todas las muestras defectuosas se descalifican de la prueba y se desechan. Se define una muestra defectuosa como una muestra que no presenta una forma cilíndrica, lo que podría estar provocado por aire atrapado, defectos creados tras desmoldar y/o daño físico a la propia muestra.

Todas las muestras que no son defectuosas se extienden a lo largo de una cubeta de acero inoxidable en una monocapa. La cubeta y las muestras se secan entonces en un horno a 40°C durante un mínimo de 4 h, y luego se retiran del horno y se permite que se enfríen durante 30 minutos en condiciones ambientales (21-27°C; el 20-50% de humedad relativa).

A partir de las muestras creadas, se eligen arbitrariamente cinco (5) muestras que van a usarse para las pruebas de disolución. Cada muestra elegida se empareja con un cartucho de extracción de vidrio con fritas cilíndrico limpio de las siguientes dimensiones: 90,25 mm de altura global, 4 mm de base de vidrio con fritas (poros de 40-60 micrómetros) ubicada 80 mm desde la parte superior del cartucho, 25 mm de diámetro externo y 22 mm de diámetro interno. Se mide la masa de cada cartucho de extracción (0,01 mg) y se anota. Se mide la masa de cada muestra (0,01 mg) y se anota. Se designa una botella de polietileno (300 ml) para cada par (muestra y cartucho). La botella tiene dimensiones que permiten que el cartucho y la muestra se coloquen fácilmente en y se retiren de la botella y tras llenarse con 275 ml de agua creará una columna de agua que es más alta que el cartucho. Se llena la botella con 275 ml de agua destilada a temperatura ambiente (21-27°C). Se coloca la muestra en su cartucho correspondiente y se mete el cartucho en la botella; se tiene cuidado de evitar que cualquier parte del material escape del cartucho. Se tapa la botella y se coloca en un baño de agua a 37°C sin agitación y se anota el tiempo.

A las 24 h tras haberse puesto la muestra en el agua, se recupera el cartucho que contiene la muestra. Se permite que se drene el agua del cartucho a través de la base de vidrio con fritas. Entonces se seca el cartucho que contiene la muestra durante 4 h en un horno a 40°C o hasta que se seca completamente (determinado gravimétricamente). Entonces se permite que el cartucho que contiene la muestra se enfríe durante 30 minutos en condiciones ambientales (21-27°C; 20-50% de humedad relativa).

Entonces se pesa el cartucho que contiene los aglomerados hasta una exactitud de 0,01 mg. La resta de la masa del cartucho vacío conocida de la masa de la combinación dará como resultado la masa de la muestra sola. La resta de esta masa de la masa de la muestra inicial producirá la masa perdida por disolución. Esta masa perdida puede dividirse entre la masa inicial de la muestra, y el producto de eso multiplicado por 100 dará como resultado el % de masa perdida por disolución.

En este punto, el cartucho que contiene el aglomerado se devuelve a la botella que contiene agua destilada nueva (275 ml) a temperatura ambiente (21-27°C), y se tapa la botella y se devuelve al baño de agua. Tras 24 h se repite el proceso de secado y pesaje. Se repiten estas acciones con agua destilada nueva tras cada 24 h de remojo hasta que la prueba se termina o el material se disuelve completamente. La composición A de la invención (indicada como "FastSet" en la figura 3) proporcionó una disolución acelerada diaria ligeramente más lenta que la composición comparativa (indicada como "PD" en la figura 3).

Ejemplo 2

Una segunda realización a modo de ejemplo de la composición divulgada en el presente documento se proporciona tal como sigue, y se preparó específicamente para los fines de caracterización y evaluación de la composición de la invención frente a la composición comparativa. Se indica que la "composición A de polvo de la invención" tal como hace referencia en la tabla 6 es comparable a la "composición A de la invención" tal como se hace referencia en la tabla 1; sin embargo, la "composición A de polvo de la invención" tal como se hace referencia en la tabla 6 no incluye el MCPM ni ácido glicólico/disolución salina de la "composición A de la invención". La tabla 7 indica las cantidades de mezclado relativas de composición A de polvo, MCPM y ácido glicólico/disolución salina para proporcionar la "composición A de la invención".

Tabla 6. Composición A de polvo de la invención

Componente	Porcentaje en peso	Intervalo de tamaño de partícula
Sulfato de calcio hemihidratado	74,59%	5 μm -10 μm
Acelerante (sulfato de calcio)	0,10%	$\leq 595 \mu\text{m}$
Gránulos de β -TCP no poroso	10,37%	180 μm -240 μm
Gránulos de β -TCP poroso (0-63 μm)	2,59%	0 μm -63 μm
Gránulos de β -TCP poroso (63-250 μm)	7,78%	63 μm -250 μm
Polvo de β -TCP no poroso	4,57%	13,3 μm -15,7 μm

Se mezclaron los componentes de la composición A de polvo de la invención tal como se muestra en la tabla 6. La composición A de polvo de la invención, MCPM y ácido glicólico/disolución salina se esterilizaron por separado mediante radiación gamma y se combinaron en las cantidades proporcionadas a continuación en la tabla 7 para las pruebas indicadas en la tabla.

Prueba	Composición A de la invención		
	Composición A de polvo de la invención (g)	MCPM (g)	Ácido glicólico/disolución salina (g)
FTIR	19,28	0,72	5,00
XRD			
Disolución			
Temperatura exotérmica máxima	24,10	0,90	6,25
Tiempo de fraguado Vicat y Gillmore (en húmedo)	33,74	1,26	8,75
Tiempo de fraguado Vicat y Gillmore (en seco)	33,74	1,26	8,75
pH de suspensión diluida	24,10	0,90	6,25
Densidad	24,10	0,90	6,25
Porosidad	24,10	0,90	6,25
DTS (en húmedo)	57,85	2,15	15,00
DTS (en seco)	57,85	2,15	15,00
Injectabilidad (eyección)	38,56	1,44	10,00

Composición química (FTIR, XRD):

Se mezclaron la composición A de polvo de la invención, MCPM y ácido glicólico/disolución salina y se extendió la pasta resultante sobre un molde de aglomerado y se permitió que se secase durante un mínimo de 8 horas a temperatura ambiente para dar un aglomerado. Entonces se secó en horno el aglomerado a 40°C durante 5 horas y se trituró hasta dar un polvo usando un mortero y mano de mortero para el análisis.

Se usó un instrumento de FTIR Nicolet i210g de Thermo Scientific para el análisis de FTIR usando un método de reflectancia difusa. El espectro de la composición A de la invención presentaba picos indicativos de un sulfato de calcio dihidratado, sulfato de calcio hemihidratado y fosfato tricálcico, que se correlacionaban con el espectro de la composición comparativa.

Se usó un instrumento de difracción de rayos X MiniFlex de Rigaku para el análisis de XRD. La composición A de la invención demostró una conversión casi completa de la forma de sulfato de calcio hemihidratado ($\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$) en la forma dihidratada ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). También se identificaron picos de fosfato tricálcico ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) y brushita ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).

Propiedades físicas (pH, temperatura exotérmica máxima, disolución, porosidad y densidad):

Para la determinación del pH, se mezcló de manera continua una suspensión suelta de los componentes de polvo y de líquido de la composición A de la invención durante cinco minutos. Al final de los cinco minutos, se registró el pH. Se prepararon tres suspensiones independientes y se sometieron a prueba de este modo, dando un pH promedio de 5,52 y una desviación estándar de 0,02. Se determinó que el pH de composición A de la invención no era significativamente diferente del de la composición comparativa ($p=0,074$), basándose en una prueba de la T de dos muestras.

Para la determinación de la temperatura exotérmica máxima, se mezclaron entre sí la composición A de polvo de la invención y MCPM, se añadió ácido glicólico/disolución salina a la mezcladora y se mezclaron vigorosamente los materiales durante 30 segundos a vacío de 22-25" para dar la composición A de la invención. Se transfirió la pasta a un molde de polietileno que contenía un termopar para registrar la temperatura de la muestra. Se registró la temperatura de manera continua a medida que se curaba el material y se determinó el máximo (basándose en la

norma ASTM F451). Se prepararon tres muestras independientes y se sometieron a prueba de este modo, dando una temperatura exotérmica máxima promedio de 30,7 y una desviación estándar de 0,1. Se determinó que la temperatura exotérmica máxima promedio de la composición A de la invención era significativamente diferente de la de la composición comparativa ($p=0,000$). Un ligero aumento en la temperatura de reacción no es inesperado debido a la velocidad de reacción aumentada para la composición A de la invención y para todos los materiales sometidos a prueba, la temperatura máxima estaba ventajosamente muy por debajo de la temperatura corporal promedio de 37°C.

Para las pruebas de disolución, se mezclaron entre sí la composición A de polvo de la invención y MCPM, se añadió ácido glicólico/disolución salina a la mezcladora y se mezclaron vigorosamente los materiales durante 30 segundos a vacío de 22-25" para dar la composición A de la invención. Se extendió la pasta resultante sobre un molde de aglomerado y se permitió que se secara durante un mínimo de 8 horas a temperatura ambiente para dar un aglomerado. Entonces se secó en horno el aglomerado a 40°C durante 5 horas. Se registraron los cambios en el peso del aglomerado tras 96 horas de inmersión en agua desionizada. Se realizaron cinco ensayos y el porcentaje promedio de masa que permanecía en los aglomerados que comprenden la composición A de la invención era del 68,03%. Se determinó que la disolución promedio de la composición A de la invención no era significativamente diferente de la de la composición comparativa ($p=0,067$), basándose en una prueba de Mann-Whitney.

Para las pruebas de porosidad, se mezclaron entre sí la composición A de polvo de la invención y MCPM, se añadió ácido glicólico/disolución salina a la mezcladora y se mezclaron vigorosamente los materiales durante 30 segundos a vacío de 22-25" para dar la composición A de la invención. Se cargó la pasta resultante en una jeringa de 10 cc y se dieron golpecitos a la jeringa para eliminar las burbujas de aire. Se secó al aire la jeringa cargada a temperatura ambiente, se cortó el extremo de la jeringa y se empujó la muestra fuera de la jeringa. Se secó en horno el material resultante a 40°C durante 12 horas y se rompió por la mitad mediante doblado. Se pulimentó en húmedo la superficie de fractura con alcohol para producir una superficie lisa para el análisis. Se examinó la superficie alisada con un microscopio y se evaluó la porosidad mediante examen de la superficie para detectar poros visibles a 7,5x. Se midió el área de cada hueco usando software y se calculó el área de huecos total sumando las áreas de todos los huecos. Se dividió el área de huecos total de la sección entre el área total de la superficie de fractura para determinar el porcentaje de porosidad. Se determinó que el porcentaje de porosidad promedio de la composición A de la invención no era significativamente diferente del de la composición comparativa ($p=1,00$), basándose en una prueba de Mann-Whitney.

Para las pruebas de densidad, se mezclaron entre sí la composición A de polvo de la invención y MCPM, se añadió ácido glicólico/disolución salina a la mezcladora y se mezclaron vigorosamente los materiales durante 30 segundos a vacío de 22-25" para dar la composición A de la invención. Se cargó la pasta resultante en una jeringa de orificio abierto de 15 cc y se eyectó para dar muestras de aproximadamente 3,81 cm (1,5") de longitud y 1,27 cm (0,5") de anchura. Se secó la muestra resultante a temperatura ambiente durante 24 horas y entonces se secó en horno a 40°C durante 12 horas. Tras secar, se pesó la muestra y luego se sumergió en una probeta graduada de 10 cc que contenía 5 ml de agua desionizada y se desgasificó en un sonicador durante 3 minutos. Se midió visualmente el cambio en el volumen en la probeta graduada y se calculó la razón dividiendo la masa seca entre el cambio en el volumen. Se determinó que la densidad de la composición A de la invención no era significativamente diferente de la de la composición comparativa ($p=0,89$), basándose en una prueba de la t de dos muestras.

Características de rendimiento (tiempo de fraguado Vicat, tiempo de fraguado Gillmore, inyectabilidad y resistencia a la tracción diametral):

Para las pruebas de características de rendimiento, se mezclaron entre sí la composición A de polvo de la invención y MCPM, se añadió ácido glicólico/disolución salina a la mezcladora y se mezclaron vigorosamente los materiales durante 30 segundos a vacío de 22-25" para dar la composición A de la invención.

Para la determinación del tiempo de fraguado Vicat, se transfirió la pasta a una copa de pruebas pequeña y se extendió uniformemente para crear un material con grosor constante. Se colocó un peso de 300 g con una sonda unida de 1 mm de diámetro sobre la muestra y se consideró que la muestra tenía un "fraguado Vicat" cuando la sonda penetró la mitad del grosor de la muestra o menos (tal como se describió en mayor detalle en el ejemplo 1).

Se determinó el tiempo de fraguado Vicat en condiciones tanto "en seco" (curado al aire) como "en húmedo" (curado en suero bovino). En ambos entornos seco y húmedo, la composición A de la invención tenía un tiempo de fraguado Vicat significativamente más rápido que la composición comparativa ($p=0,000$ y $p=0,005$, respectivamente), basándose en una prueba de la t de dos muestras.

Los promedios de tiempo de fraguado Vicat en seco para muestras preparadas a partir de tres lotes diferentes de composición A de la invención (cada lote usado para preparar cuatro muestras y se calculó el promedio de los tiempos de fraguado Vicat de estas cuatro muestras para dar un promedio de tiempo de fraguado Vicat del lote) fueron de 12:38 (desv. est. 01:15), 10:38 (desv. est. 01:10) y 12:40 (desv. est. 01:26). El promedio de tiempo de fraguado Vicat en seco para muestras preparadas a partir de la composición comparativa (cuatro muestras preparadas y se calculó el promedio de los tiempos de fraguado Vicat de estas cuatro muestras para dar un

promedio de tiempo de fraguado Vicat) fue de 16:50 (desv. est. 00:46).

Los promedios de tiempo de fraguado Vicat en húmedo para muestras preparadas a partir de tres lotes diferentes de composición A de la invención (cada lote usado para preparar tres muestras y se calculó el promedio de los tiempos de fraguado Vicat de estas tres muestras para dar un promedio de tiempo de fraguado Vicat del lote) fueron de 13:40 (desv. est. 00:35), 11:40 (desv. est. 00:17) y 13:00 (desv. est. 00:17). El tiempo de fraguado Vicat en húmedo para el segundo lote de composición A de la invención fue significativamente más rápido en fraguar en el entorno húmedo que los lotes primero y tercero ($p=0,005$, ANOVA); sin embargo, la diferencia en los tiempos de fraguado no era grande e, históricamente, las pruebas en húmedo han sido más propensas a la variación entre las muestras. El promedio de tiempo de fraguado Vicat en húmedo para muestras preparadas a partir de la composición comparativa (tres muestras preparadas y se calculó el promedio de los tiempos de fraguado Vicat de estas tres muestras para dar un promedio de tiempo de fraguado Vicat) fue de 18:15 (desv. est. 01:09).

Para la determinación del tiempo de fraguado Gillmore, se transfirió la pasta a una copa de pruebas pequeña y se extendió uniformemente para crear un material con grosor constante. Se consideró que la muestra tenía un "fraguado Gillmore" cuando la sonda no dejó indentación apreciable sobre la superficie de la muestra (tal como se describió en mayor detalle en el ejemplo 1). Se evaluó el tiempo de fraguado Gillmore inmediatamente después del tiempo de fraguado Vicat y se determinó en condiciones tanto "en seco" (curado al aire) como "en húmedo" (curado en suero bovino). En el entorno seco, la composición A de la invención tenía un tiempo de fraguado Gillmore significativamente más rápido que la composición comparativa ($p=0,002$), basándose en una prueba de la t de dos muestras. En el entorno húmedo, no estaban disponibles datos para la composición comparativa y la composición comparativa no se usa normalmente en tales condiciones, de modo que el tiempo de fraguado Gillmore de la composición A de la invención en un entorno húmedo no pudo compararse con el de la composición comparativa.

Los promedios de tiempo de fraguado Gillmore en seco para muestras preparadas a partir de tres lotes diferentes de composición A de la invención (cada lote usado para preparar cuatro muestras y se calculó el promedio de los tiempos de fraguado de estas cuatro muestras para dar un promedio de tiempo de fraguado Gillmore del lote) fueron de 16:08 (desv. est. 2:25), 13:00 (desv. est. 01:21) y 14:30 (desv. est. 02:05). El promedio de tiempo de fraguado Vicat en seco para muestras preparadas a partir de la composición comparativa (cuatro muestras preparadas y se calculó el promedio de los tiempos de fraguado Vicat de estas cuatro muestras para dar un promedio de tiempo de fraguado Vicat) fue de 47:00 (desv. est. 05:37).

Los promedios de tiempo de fraguado Vicat en húmedo para muestras preparadas a partir de tres lotes diferentes de composición A de la invención (cada lote usado para preparar tres muestras y se calculó el promedio de los tiempos de fraguado Vicat de estas tres muestras para dar un promedio de tiempo de fraguado Vicat del lote) fueron de 17:50 (desv. est. 00:35), 15:20 (desv. est. 00:34), y 19:00 (desv. est. 01:30). El tiempo de fraguado Vicat en húmedo para el segundo lote de composición A de la invención era significativamente más rápido en fraguar en el entorno húmedo que los lotes primero y tercero ($p=0,010$, ANOVA); sin embargo, la diferencia en los tiempos de fraguado no era grande e, históricamente, las pruebas en húmedo han sido más propensas a la variación dentro de las muestras.

Para la determinación de la inyectabilidad (eyección), se colocó la pasta en una jeringa de 20 cc equipada con una aguja Jamshidi de calibre 11, de 6 cm. Se aplicó una fuerza al sistema de jeringa/aguja a la velocidad de 4,4 mm/s hasta que la muestra se eyectó en una copa de prueba. Se registró la resistencia a la fuerza de eyección con un desplazamiento de 15 mm para la muestra a los 3 minutos tras el inicio del mezclado. Se determinó que la inyectabilidad de la composición A de la invención no era significativamente diferente de la de la composición comparativa ($p=0,098$), basándose en una prueba de la t de dos muestras.

Para la resistencia a la tracción diametral, se prepararon muestras y se sometieron a prueba en condiciones en seco (tal como se describió en mayor detalle en el ejemplo 1). Se prepararon también muestras y se sometieron a prueba en condiciones en húmedo (es decir, un entorno proteínico que pretende simular las condiciones *in situ*) curando la pasta durante una hora, sumergiendo las muestras en suero bovino y calentando la mezcla a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Se realizó una prueba de 2 horas permitiendo que las muestras curaran durante una hora en suero bovino antes de las pruebas y se realizó una prueba de 24 horas permitiendo que las muestras curaran durante 23 horas en suero bovino. Entonces se colocaron las muestras entre las placas de una subprensa de comprensión montada en un bastidor de prueba y se comprimieron a una velocidad constante de 1,5 mm/min hasta que se produjo la fractura.

Se determinó que la resistencia a la tracción diametral a las 2 horas de la composición A de la invención en condiciones tanto en seco como en húmedo era significativamente diferente (aproximadamente un aumento del 20% en la resistencia) de la de la composición comparativa ($p=0,001$ para las condiciones en seco, basándose en una prueba de la t de dos muestras, y $p=0,003$ para las condiciones en húmedo, basándose en una prueba de Kruskal-Wallis). Una resistencia inicial superior es consecuente con el tiempo de fraguado significativamente más rápido de la composición A de la invención en comparación con la composición comparativa.

Se determinó que la resistencia a la tracción diametral a las 24 horas de la composición A de la invención en condiciones en seco no era significativamente diferente de la de la composición comparativa ($p=0,061$), basándose en una prueba de la t de dos muestras. Se determinó que la resistencia a la tracción diametral a las 24 horas de la

5 composición A de la invención en condiciones en húmedo era significativamente diferente (siendo la composición A de la invención más resistente que la composición comparativa) de la de la composición comparativa ($p=0,012$), basándose en una prueba de la t de dos muestras. La causa de esta resistencia superior no se conoce, pero la diferencia es relativamente pequeña (1,9 MPa) y se debe probablemente a la variación conocida en los datos cuando se curan los materiales en un entorno húmedo.

10 Globalmente, la composición A de la invención es estadísticamente equivalente a la composición comparativa tanto química como físicamente. La composición A de la invención proporciona mejoras en las características de rendimiento al disminuir los tiempos de fraguado Vicat y Gillmore, al tiempo que se mantienen la resistencia e inyectabilidad del material.

REIVINDICACIONES

1. Composición particulada adaptada para formar un cemento de sustitución de injerto óseo tras mezclarse con una disolución acuosa, que comprende:
5 i) un polvo de sulfato de calcio hemihidratado, en la que el sulfato de calcio hemihidratado está presente a una concentración de al menos aproximadamente el 50 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada; y
10 ii) materiales particulados de β -fosfato tricálcico poroso en forma de o bien polvo, gránulos, o bien una mezcla de polvo y gránulos; y
15 caracterizada porque el β -fosfato tricálcico poroso está presente en la composición particulada a una concentración del 5 al 15 por ciento en peso.
2. Composición particulada según la reivindicación 1, en la que el sulfato de calcio hemihidratado está presente a una concentración de al menos aproximadamente el 70 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada.
- 20 3. Composición particulada según la reivindicación 1, en la que el polvo de sulfato de calcio hemihidratado tiene una distribución de partículas bimodal.
4. Composición particulada según la reivindicación 3, en la que el polvo de sulfato de calcio hemihidratado tiene una mediana de tamaño de partícula de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 micrómetros.
- 25 5. Composición particulada según la reivindicación 1, en la que los materiales particulados de β -fosfato tricálcico poroso presentan una distribución de tamaño de partícula bimodal.
6. Composición particulada según la reivindicación 5, en la que los materiales particulados de β -fosfato tricálcico poroso comprenden menos del 50% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula de hasta aproximadamente 63 micrómetros y más del 50% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula mayor de aproximadamente 63 micrómetros.
- 30 7. Composición particulada según la reivindicación 5, en la que los materiales particulados de β -fosfato tricálcico poroso comprenden aproximadamente el 25% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula de hasta aproximadamente 63 micrómetros y aproximadamente el 75% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula mayor de aproximadamente 63 micrómetros.
- 35 8. Composición particulada según la reivindicación 1, en la que el sulfato de calcio hemihidratado es α -sulfato de calcio hemihidratado.
- 40 9. Composición particulada según la reivindicación 1, en la que el polvo de sulfato de calcio hemihidratado tiene una distribución de partículas bimodal que comprende de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 60 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 micrómetros y de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 70 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 micrómetros, basándose en el volumen total del polvo de sulfato de calcio hemihidratado.
- 45 10. Composición particulada según la reivindicación 1, en la que los materiales particulados de β -fosfato tricálcico poroso están presente a una concentración de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 15 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada.
11. Composición particulada según la reivindicación 1, en la que los materiales particulados de β -fosfato tricálcico poroso tienen un tamaño de poro en el intervalo de desde aproximadamente 100 micrómetros hasta aproximadamente 400 micrómetros.
- 55 12. Composición particulada según la reivindicación 1, en la que los materiales particulados de β -fosfato tricálcico poroso se caracterizan por una porosidad interconectada, multidireccional.
- 60 13. Composición particulada según la reivindicación 1, en la que los materiales particulados de β -fosfato tricálcico poroso tienen una porosidad total de al menos aproximadamente el 50%.
14. Composición particulada según la reivindicación 1, que comprende:
65 i) un polvo de sulfato de calcio hemihidratado que tiene una distribución de partículas bimodal y una

mediana de tamaño de partícula de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 micrómetros, en la que el sulfato de calcio hemihidratado está presente a una concentración de al menos aproximadamente el 70 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada; y

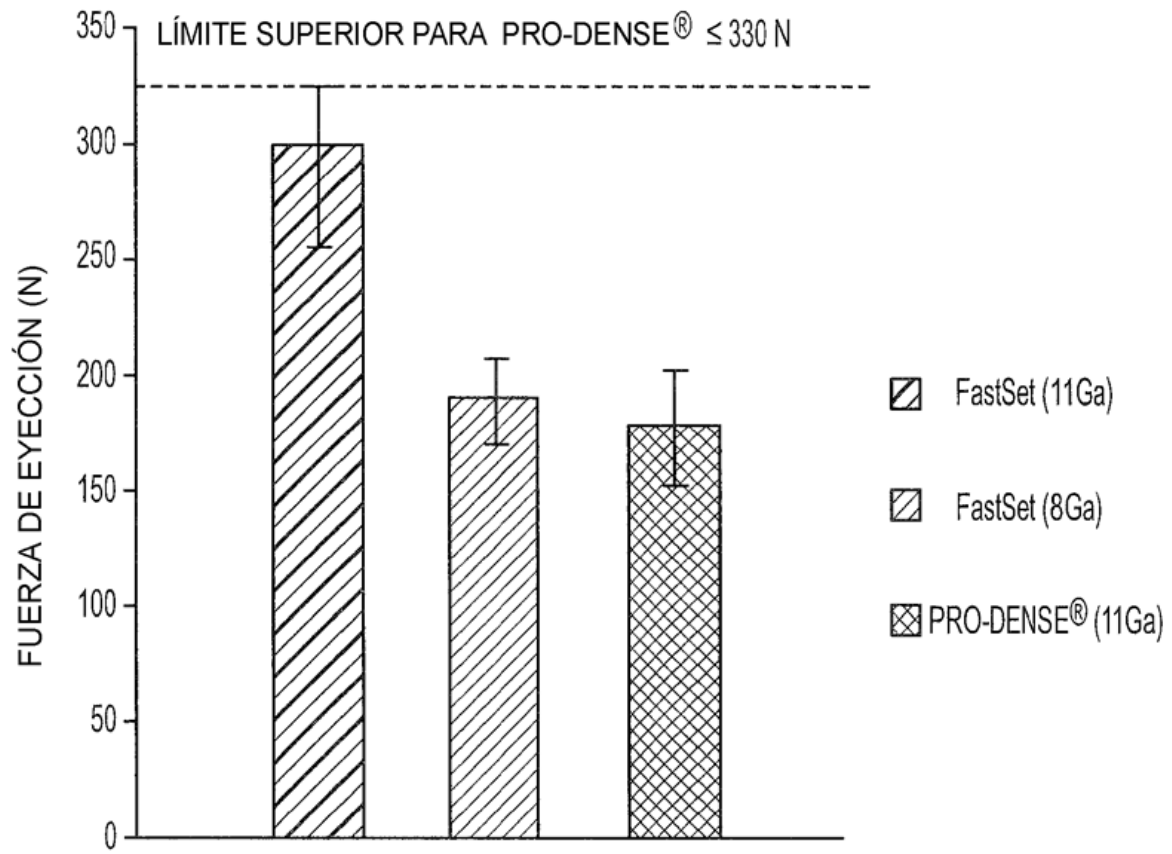
5 ii) materiales particulados de β -fosfato tricálcico poroso, en una cantidad de hasta aproximadamente el 15 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición particulada, en la que los materiales particulados de β -fosfato tricálcico poroso comprenden menos del 50% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula menor de aproximadamente 63 micrómetros, y más del 50% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula mayor de aproximadamente 63 micrómetros.

10 15. Composición particulada según la reivindicación 14, en la que los materiales particulados de β -fosfato tricálcico poroso tienen un tamaño de poro en el intervalo de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 400 micrómetros.

15 16. Composición particulada según la reivindicación 14, en la que los materiales particulados de β -fosfato tricálcico poroso se caracterizan por una porosidad interconectada, multidireccional.

17. Composición particulada según la reivindicación 14, en la que los materiales particulados de β -fosfato tricálcico poroso tienen una porosidad total de al menos aproximadamente el 50%.

20



n=3, EYECTADO 3 MINUTOS TRAS MEZCLAR LA DISOLUCIÓN Y EL POLVO

FIG. 1

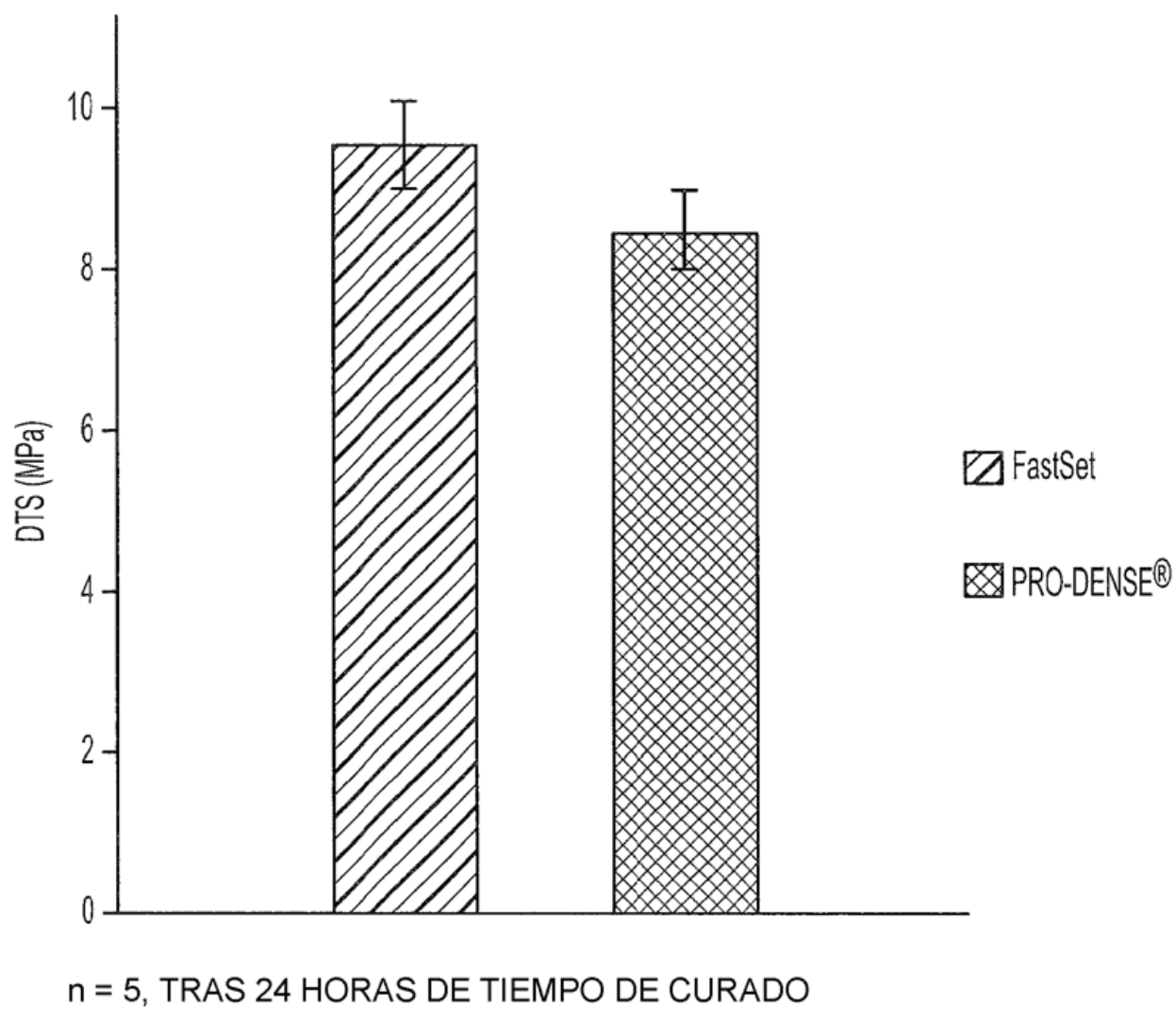


FIG. 2

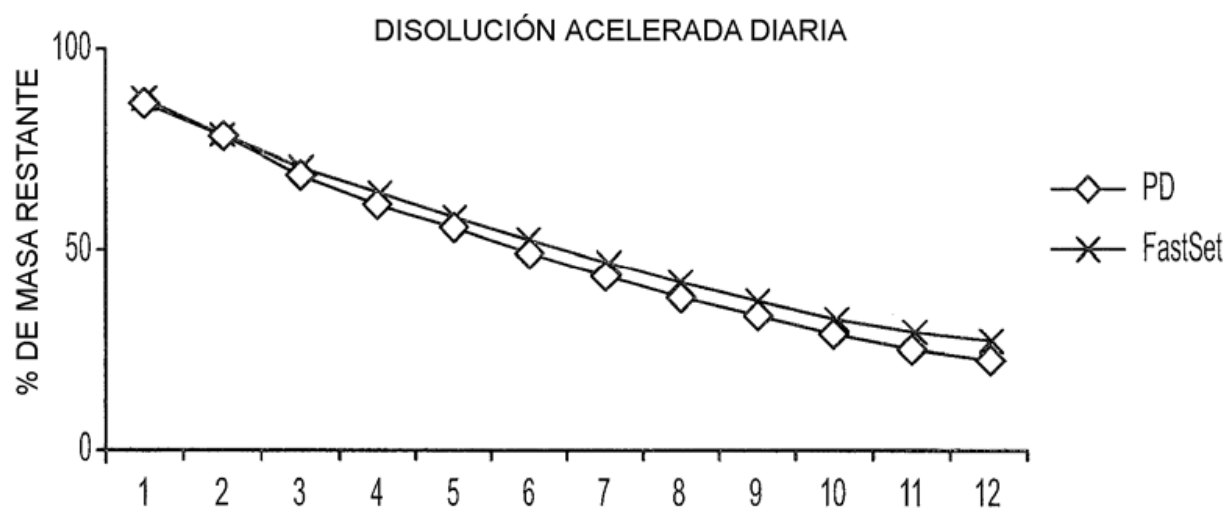


FIG. 3

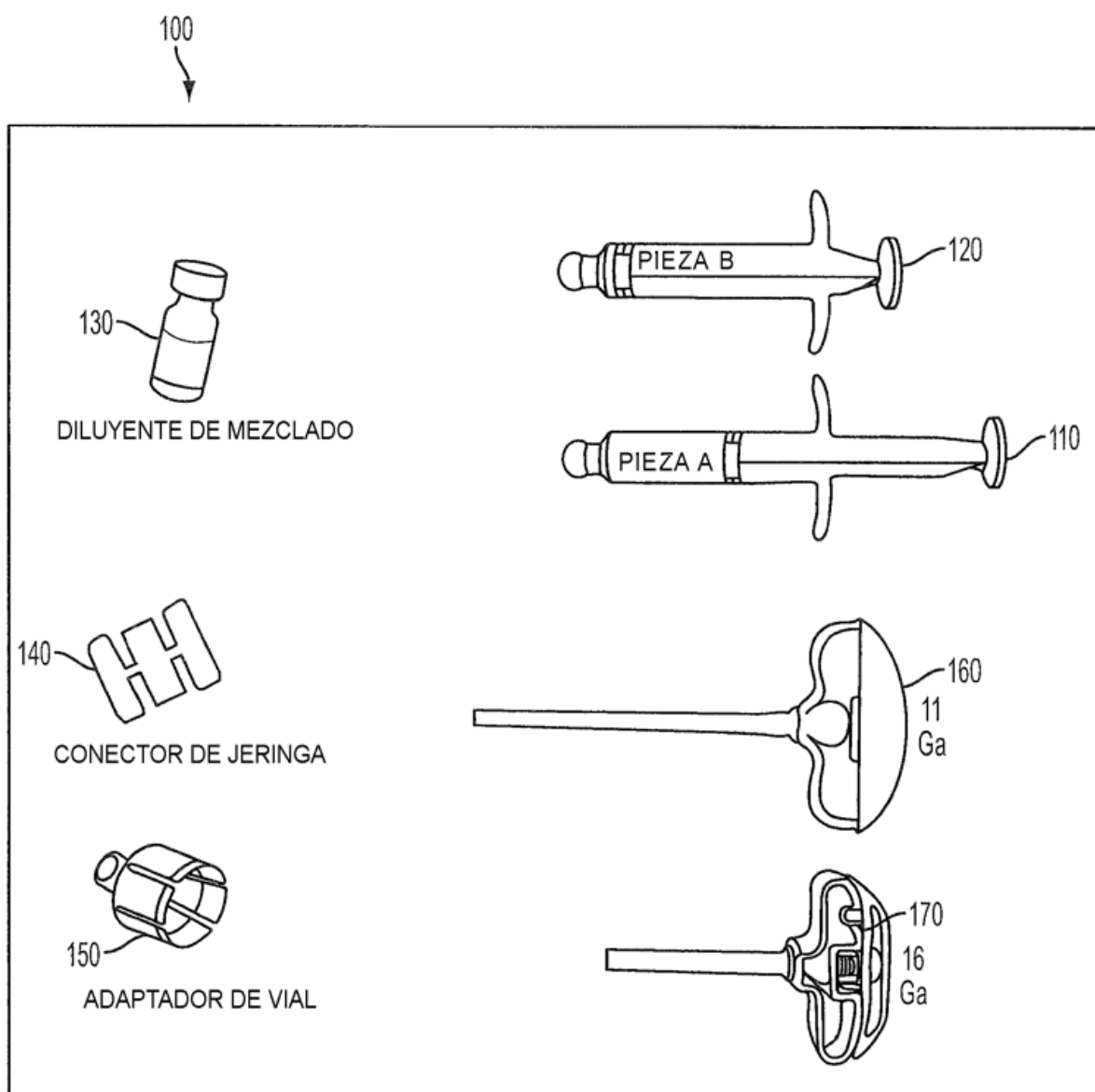


FIG. 4

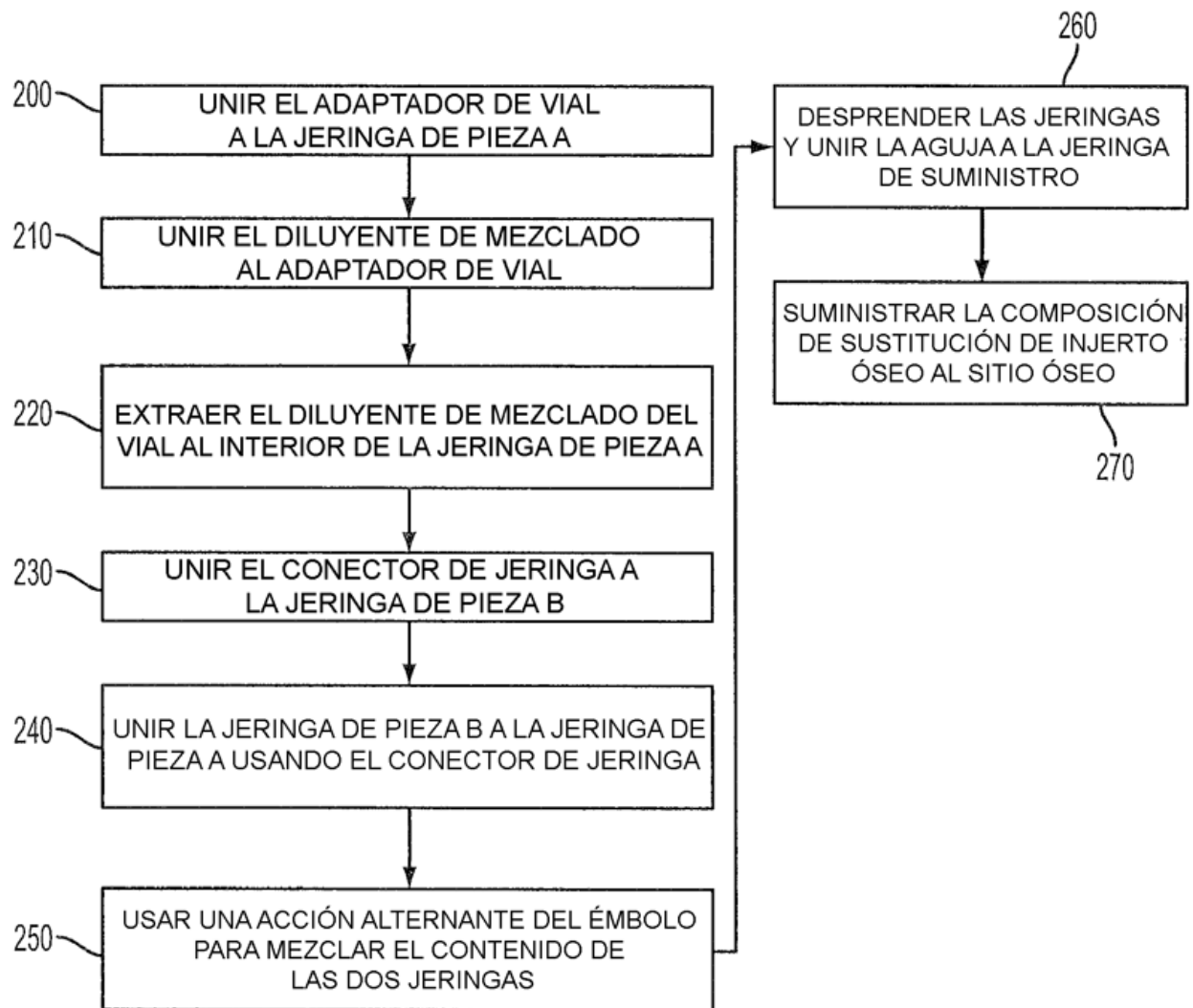


FIG. 5