

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 859**

51 Int. Cl.:

A61L 27/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2013 PCT/IB2013/061002**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO14091469**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2013 E 13824028 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 2931325**

54 Título: **Composiciones formadoras de cemento, cementos de monetita, implantes y métodos para corregir los defectos óseos**

30 Prioridad:

14.12.2012 US 201261737355 P

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

01.10.2020

73 Titular/es:

**OSSDSIGN AB (100.0%)
Virdings Allé 2
754 50 Uppsala, SE**

72 Inventor/es:

**ÅBERG, JONAS;
ENGSTRAND, THOMAS y
ENGQVIST, HÅKAN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 784 859 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones formadoras de cemento, cementos de monetita, implantes y métodos para corregir los defectos óseos

5 Campo de la invención

10 La invención se refiere a composiciones formadoras de cemento, cementos de monetita, implantes y métodos para corregir defectos óseos. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier tema que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o diagnóstico).

15 Antecedentes de la invención

20 Los defectos del tejido óseo que no pueden sanar mediante la regeneración del tejido pueden rellenarse con autoinjertos, aloinjertos o materiales de andamiaje sintéticos. Para defectos grandes, por ejemplo, defectos en el cráneo o en huesos largos, la curación de defectos óseos puede ser especialmente difícil. Se ha sugerido una gran cantidad de formulaciones biocerámicas y formas de administración para su uso como materiales de relleno de huecos óseos. Los ejemplos de rellenos de huecos óseos incluyen cementos, por ejemplo, cementos a base de apatita y brushita, y polvos o gránulos, por ejemplo, β -TCP y polvos y gránulos de apatita. Las formas de administración incluyen formas inyectables y gránulos empaquetados directamente en un defecto óseo abierto. Los cementos inyectables se han propuesto como versiones premezcladas y como
25 formulaciones para mezclar en la sala de operaciones. Una desventaja importante con las formulaciones de materiales sugeridas actualmente es su capacidad de inducción ósea relativamente baja. Esto es especialmente importante en la reparación de defectos óseos grandes y complejos, como en el cráneo. Algunas formulaciones biocerámicas que se ha informado que tienen la capacidad de inducir la formación de hueso incluyen hidroxiapatita (porosa), cerámicas bifásicas de fosfato de calcio, cerámicas de fosfato tricálcico, pirofosfato de calcio y formulaciones de cemento de apatita. Además de esto, la capacidad de inducción ósea de algunas formulaciones de fosfato de calcio ha sido muy difícil de combinar con una tasa de resorción adaptada y una técnica de manipulación de materiales que facilita el uso industrial de los materiales, por ejemplo, en la sala de operaciones y/o para moldear formas complejas.

35 Por consiguiente, existe una necesidad insatisfecha de un material que tenga una tasa de resorción lenta y óptima in vivo y/o induzca la formación de hueso, y se maneje fácilmente en el quirófano y/o al moldear implantes de forma compleja.

40 Sumario de la invención

Esta invención está dirigida a composiciones y métodos que satisfacen una o más de estas necesidades no satisfechas.

45 La invención está dirigida a composiciones formadoras de cemento de monetita de fosfato cálcico que comprenden un polvo precursor a base de calcio formador de monetita y, opcionalmente, un líquido no acuoso miscible en agua.

50 En una realización específica, el polvo precursor a base de calcio que forma monetita comprende fosfato monocálcico, β -fosfato tricálcico y de 3 a 30% en peso, basado en el peso del polvo precursor, de β -pirofosfato dicálcico (también denominado en este documento pirofosfato de calcio) en polvo, y se emplea un líquido no acuoso en la composición formadora de cemento. La relación polvo a líquido (peso/volumen) en la composición es de aproximadamente 1 a 7.

55 En una segunda realización específica, el polvo precursor a base de calcio que forma monetita comprende fosfato monocálcico, β -fosfato tricálcico y de 3 a 30% en peso, basado en el peso del polvo precursor, del β -pirofosfato dicálcico y está adaptado para mezclarse con un líquido acuoso o exponerse a un líquido acuoso para lograr el endurecimiento.

60 Esta invención también se dirige a cementos de monetita formados a partir de tales composiciones formadoras de cemento de monetita de fosfato de calcio y a cementos de monetita que comprenden de 3 a 30% en peso de β -pirofosfato dicálcico.

65 Esta invención también está dirigida a implantes que comprenden un cemento de monetita, en el que el cemento de monetita comprende del 3 al 30% en peso de β -pirofosfato dicálcico. En una realización más específica, los implantes comprenden un alambre o malla y una o una pluralidad de baldosas cerámicas moldeadas en el alambre o malla, en el que las baldosas cerámicas están formadas por un cemento de

monetita que comprende de 3 a 30% en peso de β -pirofosfato dicálcico. En una realización específica, el alambre o malla está formado de titanio. En otra realización, el implante se proporciona en forma de gránulos endurecidos que pueden colocarse en el cuerpo de un paciente.

5 Esta invención también está dirigida a métodos para corregir defectos óseos. En una realización, dichos métodos comprenden ralentizar la resorción del implante en una reparación de defectos óseos en un paciente al proporcionarle un implante formado por un cemento de monetita que comprende de 3 a 30% en peso de β -pirofosfato dicálcico. En otra realización, dichos métodos comprenden proporcionar una inducción ósea mejorada en la reparación de un defecto óseo en un paciente al proporcionarle un implante formado de un cemento de monetita que comprende de 3 a 30% en peso de β -pirofosfato dicálcico. Estos métodos emplean β -pirofosfato dicálcico.

10 Esta invención también está dirigida a implantes que retardan la resorción ósea y/o mejoran la inducción ósea en una reparación de defectos óseos en un paciente, en el que el implante está formado por una composición de monetita que comprende de 3 a 30% en peso de pirofosfato dicálcico. Estos implantes emplean β -pirofosfato dicálcico.

15 Las composiciones formadoras de cemento, los cementos, los implantes y los métodos de la invención son ventajosos porque proporcionan implantes que tienen tasas de resorción óptimas in vivo y/o inducen la formación de hueso, y se manejan fácilmente en la sala de operaciones o al moldear implantes de forma compleja. Estas y otras realizaciones y ventajas adicionales de la invención serán más evidentes a la vista de la Descripción Detallada.

Breve descripción de los dibujos

25 Diversas realizaciones de la invención se entenderán más completamente a la vista del dibujo en el que:

La figura 1 muestra una realización de una estructura de implante según la presente invención.

Descripción detallada

30 La presente invención está dirigida a composiciones formadoras de cemento de monetita de fosfato de calcio, polvos precursores basados en fosfato de calcio que forman monetita para la formación de cementos de monetita y cementos de monetita. La invención también está dirigida a implantes formados por cementos de monetita y métodos para corregir defectos óseos con implantes de cemento de monetita.

35 Las composiciones formadoras de cemento de monetita de fosfato de calcio comprenden un polvo precursor a base de calcio que forma monetita y opcionalmente un líquido no acuoso miscible en agua. En una realización específica, el polvo precursor a base de calcio que forma monetita comprende fosfato monocálcico, que puede ser fosfato monocálcico monohidratado (MCPM) y/o fosfato monocálcico anhidro (MCPA), β -fosfato tricálcico y de 3 a 30% en peso, basado en el peso del polvo precursor, de β -pirofosfato dicálcico (también denominado en este documento pirofosfato de calcio) en polvo. En una realización específica, el fosfato monocálcico y el β -fosfato tricálcico se emplean en una relación en peso de aproximadamente 40:60 a 60:40.

40 En una realización específica, el polvo precursor a base de calcio que forma monetita comprende fosfato monocálcico, β -fosfato tricálcico y β -pirofosfato dicálcico (β -calcium calcium pyrophosphate). En una realización, el polvo precursor comprende de aproximadamente 70 a 98% en peso de fosfato monocálcico y β -fosfato tricálcico combinado y de 3 a 30% en peso de polvo de β -pirofosfato dicálcico, basado en el peso del polvo precursor. En realizaciones específicas, el fosfato monocálcico y el β -fosfato tricálcico se emplean en una relación en peso de aproximadamente 40:60 a 60:40, o, más específicamente, en una relación en peso de 45:55 a 52:48.

50 En una realización, las composiciones formadoras de cemento de monetita comprenden el polvo precursor como se describe y un líquido no acuoso miscible en agua. La relación de polvo precursor a líquido (peso/volumen, es decir, g/ml) puede ser de aproximadamente 1 a 7, o más específicamente, de aproximadamente 2 a 6 en las composiciones de cemento, o de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 4.5, para un mejor manejo y resistencia mecánica. El líquido no acuoso facilita la manipulación y el uso, sin endurecimiento prematuro de las composiciones formadoras de cemento. Los ejemplos del líquido no acuoso miscible en agua empleado en las realizaciones de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a, glicerol y líquidos relacionados, compuestos y derivados (sustancias derivadas de sustancias no acuosas miscibles en agua), sustitutos (sustancias en las que parte de la estructura química ha sido sustituida por otra estructura química) y similares. El propósito del líquido no acuoso miscible en agua es proporcionar un tiempo de trabajo más prolongado durante el moldeo del implante o durante la inyección en la sala de operaciones (si se usa como cemento inyectable). Ciertos alcoholes también pueden ser adecuados para su uso como tal líquido. En realizaciones específicas, el líquido se selecciona de glicerol, propilenglicol, poli (propilenglicol), poli (etilenglicol) y combinaciones de estos.

65

En realizaciones específicas que contienen el líquido no acuoso, el líquido de composición puede ser completamente no acuoso o puede ser parcialmente acuoso, es decir, que contiene <20% en volumen de agua, o menos del 10% en volumen de agua, en el líquido de mezcla.

5 En otra realización, las composiciones formadoras de cemento de fosfato cálcico comprenden un polvo precursor a base de calcio formador de monetita como se describió anteriormente y pueden mezclarse con un líquido acuoso o exponerse a un líquido acuoso para lograr el endurecimiento. El líquido puede ser agua o una mezcla a base de agua. En una realización, la composición de polvo precursor se elige para obtener un tiempo de fraguado superior a aproximadamente 30 minutos. El polvo precursor que forma el cemento se mezcla y/o expone al agua para lograr el
10 fraguado del cemento. Esto se puede realizar para producir implantes preformados o en el momento de la cirugía para el fraguado in vivo del cemento.

En cualquiera de las composiciones de polvo precursor como se describe en la presente memoria, el fosfato monocálcico es fosfato monocálcico monohidratado (MCPM) y/o fosfato monocálcico anhidro (MCPA). En realizaciones específicas, el fosfato monocálcico es ácido y tiene un pH inferior a 6.0. En una realización más específica, una solución acuosa saturada de 0.1 g/ml del fosfato monocálcico tiene un pH inferior a 3.0. En una realización más específica, una solución acuosa saturada de 0.1 g/ml de MCPA y MCPM exhibe un pH de 2.5-2.8. En una realización, el fosfato monocálcico (MCP) consiste esencialmente en MCPA, por lo que cantidades significativas de MCPM, es decir, más de aproximadamente 25%, o mayor que aproximadamente 10%, o mayor que aproximadamente 5%, basado en el peso del fosfato monocálcico, están excluidos. En otra realización, el fosfato monocálcico consiste en MCPA. El MCPA no contiene agua cristalina como es el caso del fosfato monocálcico monohidratado.

En realizaciones específicas, las composiciones en polvo precursoras y/o las composiciones de cemento de monetita según la invención comprenden de 3 a 30% en peso de β -pirofosfato dicálcico. En realizaciones adicionales, el β -pirofosfato dicálcico comprende del 3 al 10% en peso, del 4 al 10% en peso, del 5 al 10% en peso, del 6 al 10% en peso, del 7 al 10% en peso, o de 8 a 10% en peso, del polvo precursor y/o la composición de monetita. En realizaciones adicionales, el β -pirofosfato dicálcico comprende del 3 al 5% en peso, o del 4 al 5% en peso del polvo precursor y/o la composición de monetita.

En realizaciones adicionales, el pirofosfato dicálcico comprende del 3 al 15% en peso, del 4 al 15% en peso, del 5 al 15% en peso, del 6 al 15% en peso, del 7 al 15% en peso, del 8 al 15% en peso, del 9 al 15% en peso, del 10 al 15% en peso, del 11 al 15% en peso, o del 12 al 15% en peso, del polvo precursor y/o la composición de monetita. En realizaciones adicionales, el β -pirofosfato dicálcico comprende del 3 al 20% en peso, del 4 al 20% en peso, del 5 al 20% en peso, del 6 al 20% en peso, del 7 al 20% en peso, del 8 al 20% en peso, del 9 al 20% en peso, del 10 al 20% en peso, del 11 al 20% en peso, del 12 al 20% en peso, o de 15 a 20% en peso, del polvo precursor y/o la composición de monetita. En realizaciones adicionales, el β -pirofosfato dicálcico comprende del 3 al 25% en peso, del 4 al 25% en peso, del 5 al 25% en peso, del 6 al 25% en peso, del 7 al 25% en peso, del 8 al 25% en peso, del 9 al 25% en peso, del 10 al 25% en peso, del 11 al 25% en peso, del 12 al 25% en peso, del 13 al 25% en peso, del 14 al 25% en peso, del 15 al 25% en peso, o del 20 al 25% en peso, del polvo precursor y/o la composición de monetita. En realizaciones adicionales, el β -pirofosfato dicálcico comprende del 4 al 30% en peso, del 5 al 30% en peso, del 6 al 30% en peso, del 7 al 30% en peso, del 8 al 30% en peso, del 9 al 30% en peso, del 10 al 30% en peso, del 11 al 30% en peso, del 12 al 30% en peso, del 13 al 30% en peso, del 14 al 30% en peso, del 15 al 30% en peso, del 16 al 30% en peso, del 17 al 30% en peso, del 18 al 30% en peso, del 19 al 30% en peso, del 20 al 30% en peso, del 21 al 30% en peso, del 22 al 30% en peso, del 23 al 30% en peso, del 24 al 30% en peso, o del 25 al 30% en peso, del polvo precursor y/o la composición de monetita.

En cualquiera de las realizaciones divulgadas aquí, el pirofosfato dicálcico comprende pirofosfato betadecálcico.

Los cementos de monetita contienen al menos 70% en peso de monetita. En realizaciones adicionales, los cementos de monetita contienen una pequeña cantidad de β -fosfato tricálcico. En realizaciones más específicas, los cementos de monetita contienen de 1 a 15% en peso, o de 1 a 10% en peso, de β -fosfato tricálcico.

Por lo tanto, las realizaciones específicas de los cementos de monetita descritos en este documento comprenden más del 70% en peso o más del 80% en peso de monetita, 1 a 15% en peso o 1 a 10% en peso de β -fosfato tricálcico y 3 a 20% en peso o 3 a 15% en peso de pirofosfato dicálcico o, más específicamente, β -pirofosfato dicálcico.

La composición también puede incluir agentes que faciliten una difusión rápida de agua en la composición in situ, preferiblemente tensioactivos no iónicos como polisorbatos. La cantidad de tensioactivo es preferiblemente entre 0.01 y 5% en peso de la composición en polvo, lo más preferiblemente, 0.1-1% en peso.

Las sales se pueden disolver en el líquido para obtener una configuración rápida o más lenta, por ejemplo, ácido cítrico, $\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$, pirofosfato disódico, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$, ácido sulfúrico, H_2SO_4 y/o ácido fosfórico, H_3PO_4 . El endurecimiento se puede realizar en un ambiente seco.

5 El tamaño medio de grano del polvo precursor es preferiblemente inferior a 100 micrómetros, y más preferiblemente inferior a 30 micrómetros, medido en el modo de tamaño de grano volumétrico. En general, los tamaños de grano más pequeños dan mayor resistencia mecánica que los tamaños de grano más grandes. En otras realizaciones, el tamaño de grano de los polvos varía desde menos de 100 micrómetros hasta aproximadamente 600 micrómetros, es decir, el polvo precursor contiene polvos de diferentes tamaños que abarcan el rango indicado.

15 Las composiciones formadoras de cemento de monetita como se describen en la presente memoria pueden administrarse previamente endurecidas en forma de gránulos, implantes cerámicos personalizados con forma sólida o baldosas cerámicas sobre mallas metálicas o poliméricas como se divulga en el documento WO 2011/112145 A1. Las composiciones formadoras de cemento de monetita como se describe en la presente memoria también pueden administrarse como un material inyectable premezclado que fragua y endurece in vivo.

20 Las composiciones formadoras de cemento de monetita se administran previamente endurecidas en forma de gránulos. Los gránulos tienen un tamaño en un intervalo de aproximadamente 100 μm a 5 μm , o, más específicamente, de aproximadamente 100 μm a 3 μm , o de aproximadamente 100 μm a 1 μm . Tales gránulos se pueden usar en diversas aplicaciones de implantes, un ejemplo de las cuales es para la reparación de hendiduras.

25 En una realización, para obtener un implante moldeable, las composiciones formadoras de cemento se moldean sobre alambres o malla como se muestra en la figura 1. Usando un líquido no acuoso miscible en agua, usando una mezcla de agua y un líquido no acuoso miscible en agua, o usando solo agua, una composición formadora de cemento de monetita como se describe en este documento se deja endurecer sobre porciones del alambre o malla para formar un implante de mosaico de cemento de monetita, por ejemplo usando un molde. En una realización, la composición formadora de cemento se endurece para formar el cemento de monetita colocando el molde en un baño que contiene agua para exponer al agua la composición formadora de cemento. Una vez que se forma el cemento, el implante de mosaico se libera del molde. Después del empaquetado y la esterilización, el implante de mosaico está listo para usarse. La figura 1 muestra una pluralidad de baldosas formadas por una composición de cemento hidráulico endurecido (cemento de monetita) en un patrón de mosaico moldeado sobre una malla de titanio de acuerdo con una realización de la invención.

40 Los implantes formados con cemento de monetita como se describe en este documento pueden emplearse en métodos para corregir o reparar defectos óseos. Una realización específica comprende ralentizar la resorción del implante en una reparación de un defecto óseo en un paciente. Los métodos comprenden proporcionar al paciente un implante formado por una composición de monetita como se describe que comprende de 3 a 30% en peso de pirofosfato dicálcico, más específicamente, β -pirofosfato dicálcico. Ventajosamente, la resorción puede ralentizarse de modo que ocurra menos del 30%, menos del 20% o menos del 10% durante un período de 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, 30 meses o 36 meses, después del implante in vivo.

45 Otra realización específica comprende proporcionar una inducción ósea mejorada en una reparación de defectos óseos en un paciente. Estos métodos comprenden proporcionar al paciente un implante formado por una composición de monetita como se describe que comprende de 3 a 30% en peso de pirofosfato dicálcico, más específicamente, β -pirofosfato dicálcico. Ventajosamente, la inducción ósea puede mejorarse después del implante in vivo.

50 Los implantes formados con los cementos de monetita como se describe en este documento pueden emplearse en métodos para ralentizar la resorción del implante y/o métodos para mejorar la inducción ósea en la reparación de un defecto óseo en un paciente, en el que se proporciona al paciente un implante formado por una composición de monetita como se describe que comprende de 3 a 30% en peso de pirofosfato dicálcico, más específicamente, β -pirofosfato dicálcico.

Se ejemplifican diversas características de la invención en los siguientes ejemplos.

60 Ejemplo 1

Los implantes de mosaico como se muestra generalmente en la figura 1 se fabricaron usando el método de fabricación descrito anteriormente moldeando un cemento de fosfato de calcio ácido premezclado sobre alambres de titanio (Ti). Los implantes de mosaico se utilizaron en ensayos clínicos experimentales para la restauración de defectos craneales grandes. Para formar los implantes, los alambres se colocaron en un

molde, que luego se rellenó con la composición formadora de cemento de fosfato de calcio ácido premezclado, y la composición se dejó endurecer en agua durante al menos 48 horas para formar cemento de monetita.

Dos formulaciones de cemento fueron probadas experimentalmente en el ensayo clínico:

5 Una primera formulación comprendía cemento de fosfato de calcio ácido premezclado que consistía en β -fosfato tricálcico, fosfato monocálcico monohidratado y glicerol. El β -fosfato tricálcico y el fosfato monocálcico monohidratado se mezclaron en una relación molar de 1:1 y el glicerol se añadió al polvo para obtener una relación polvo: líquido de 3.5:1 g/ml. El cemento se mezcló completamente hasta que se formó una pasta homogénea.
10 Después del endurecimiento y la esterilización en autoclave, se descubrió que el cemento consistía principalmente en monetita (CaHPO_4) (> 98%) y pequeñas cantidades de brushita ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), determinado mediante análisis de difracción de rayos X.

15 Una segunda formulación comprendía cemento de fosfato de calcio ácido premezclado que consistía en 7% en peso de pirofosfato de calcio, β -fosfato tricálcico, fosfato monocálcico monohidratado y glicerol. El β -fosfato tricálcico y el fosfato monocálcico monohidratado se mezclaron en una relación molar de 1:1 y el glicerol se añadió al polvo para obtener una relación polvo: líquido de 3.9:1 g/ml. El cemento se mezcló completamente hasta que se formó una pasta homogénea. Después del endurecimiento y la esterilización en autoclave, se descubrió que el cemento consistía en -85% en peso de monetita, 7% en peso de β -fosfato tricálcico, 7% de β -pirofosfato dicálcico y pequeñas
20 cantidades de brushita, determinado mediante análisis de difracción de rayos X.

Los implantes se implantaron en dos defectos craneales grandes y se siguieron para la resorción y la formación de hueso usando CT (ambos pacientes) e imágenes PET (para pacientes tratados con formulación que contiene pirofosfato de calcio). Los defectos óseos fueron expuestos a través de un colgajo de piel craneal bicoronal estándar. Los tejidos blandos que cubrían los defectos eran predominantemente de naturaleza fibrótica debido a lesiones y cirugía previas. Los implantes cerámicos esterilizados (autoclave estándar) se cortaron y ajustaron a un tamaño de aproximadamente 85 x 95 mm, se colocaron en el defecto y se fijaron con placas y tornillos de titanio. Se administró profilaxis antibiótica perioperatoria (Cloxacilin, Stragen Nordic, Dinamarca). Se realizó un análisis funcional sobre el crecimiento óseo mediante (18)F fluoruro PET combinado con exploraciones CT. El análisis mostró que el paciente tratado con un mosaico que contenía la primera formulación de cemento (monetita) mostró una resorción cerámica extensa (sustancialmente al 100%) después de 6 meses, mientras que el paciente tratado con la segunda formulación (monetita + pirofosfato de calcio) mostró muy poca resorción. Después de 27 meses, (18)F fluoruro PET mostró nueva formación de hueso para el paciente tratado con la segunda formulación de cemento, y a los 36 meses, (18)F fluoruro PET mostró
35 menos del 10% de resorción del cemento.

Este ejemplo muestra que al agregar β -pirofosfato dicálcico a la formulación de cemento de monetita, se puede lograr una resorción del implante más lenta y/o una inducción ósea mejorada.

40 Ejemplo 2

Este ejemplo estudió las propiedades de disolución in vitro de los cementos de monetita. Se prepararon dos formulaciones de cemento de fosfato de calcio. La formulación 1 comprendía aproximadamente 85% en peso de monetita, 8% en peso de fosfato beta-tricálcico y 7% en peso de beta pirofosfato de calcio. La formulación 2 comprendía 100% en peso de monetita. Las muestras hexagonales con un peso inicial de -300-400 mg de cada formulación se colocaron en solución salina tamponada con fosfato (PBS), pH 7.4 a 37°C. Las muestras se secaron una vez al mes y se pesaron para controlar la pérdida de peso debido a la disolución. El PBS se cambió una vez al mes.

50 Resultados: después de 12 meses, la formulación 1 había disminuido un 20% en peso, mientras que la formulación 2 había disminuido un 30% en peso. Ambas formulaciones muestran una resorción in vitro indeseablemente rápida y no conducen a un experto en la materia a ver ninguna mejora al incluir pirofosfato dicálcico en un cemento de monetita. Por lo tanto, los resultados in vivo del Ejemplo 1 son muy sorprendentes e inesperados en vista de este estudio in vitro, y este estudio in vitro no proporciona ninguna sugerencia en cuanto a los resultados in vivo significativamente diferentes obtenidos en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

60 Este ejemplo también estudió las propiedades de disolución in vitro. Se prepararon formulaciones de cemento de monetita con diferentes contenidos de monetita, beta fosfato tricálcico (beta-TCP) y beta pirofosfato de calcio (beta-CPP) como se expone en la Tabla 1. Se colocaron muestras hexagonales con un peso inicial de ~300-400 mg de cada formulación en solución tampón Tris (hidroximetil) -aminometano-HCl, pH 7.4 a 37°C. Las muestras se secaron y pesaron una vez por semana y la solución se renovó. La pérdida de peso a las 2 semanas se muestra en la Tabla 1.

65

Tabla 1

Formulación	Monetita	Beta-CCP	Beta-TCP	pérdida de peso en 2 semanas
1	88.0	0	10.5	12%
2	78.8	3.2	16.8	11%
3	76.4	5.5	16.6	10%
4	71.5	7.6	19.2	13%
5	67.8	9.7	21.3	14%

5 Todas estas formulaciones muestran una resorción in vitro indeseablemente rápida y no llevan a un experto en la materia a ver ninguna mejora al incluir pirofosfato dicálcico en un cemento de monetita. Por lo tanto, los resultados in vivo del Ejemplo 1 son muy sorprendentes e inesperados en vista de este estudio in vitro, y este estudio in vitro muestra que los resultados in vivo obtenidos en el Ejemplo 1 son sorprendentes e inesperados. Se midió la resistencia a la compresión de las composiciones de monetita que tienen cantidades variables de pirofosfato de calcio en el intervalo de 0% en peso a aproximadamente 30% en peso y mostró que el contenido de pirofosfato de calcio no alteró significativamente la resistencia a la compresión.

10 En vista de los estudios in vitro descritos en los ejemplos 2 y 3, Los resultados in vivo del Ejemplo 1 en el que la composición de monetita que contiene pirofosfato de calcio exhibe ventajosamente una resorción lenta y la composición de monetita que no contenía pirofosfato de calcio se reabsorbió sustancialmente por completo en 6 meses, son inesperados y sorprendentes.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un cemento de monetita endurecido que comprende al menos 70% en peso de monetita, al menos 80% en peso de monetita, al menos 85% en peso de monetita, o al menos 90% en peso de monetita, y de 3 a 30% en peso, del 3 al 20% en peso, del 3 al 15% en peso, o del 3 al 10% en peso, de β -pirofosfato dicálcico.
- 10 2. El cemento de monetita endurecido de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de 6 a 30% en peso de β -pirofosfato dicálcico.
- 15 3. El cemento de monetita endurecido de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende del 1 al 15% en peso, o del 1 al 10% en peso, de β -fosfato tricálcico (β -TCP).
- 20 4. El cemento de monetita endurecido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende al menos 80% en peso de monetita, hasta 15% en peso de β -pirofosfato dicálcico y de 1 a 10% en peso de β -fosfato tricálcico (β -TCP).
- 25 5. El cemento de monetita endurecido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, formado a partir de un polvo precursor formador de monetita que comprende fosfato monocálcico, β -fosfato tricálcico (β -TCP) y hasta 30% en peso, hasta 20% en peso, hasta 15% en peso, o hasta 10% en peso, basado en el peso del polvo precursor, de β -pirofosfato dicálcico, en el que la relación en peso de fosfato monocálcico y β -TCP está en un rango de 40:60 a 60:40, o un rango de 45:55 a 52:48.
- 30 6. El cemento de monetita endurecido según la reivindicación 5, en el que el fosfato monocálcico es fosfato monocálcico monohidratado.
- 35 7. El cemento endurecido de monetita de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 - 6, formado mezclando el polvo precursor formador de monetita con un líquido no acuoso miscible con agua, en una proporción de polvo a líquido de aproximadamente 1 a 7, aproximadamente 2 a 6, aproximadamente 2.5 a 5, o aproximadamente 3 a aproximadamente 4.5, y exponiendo la mezcla a un líquido acuoso.
- 40 8. Cemento de monetita endurecido según la reivindicación 7, en el que el líquido no acuoso miscible con agua se selecciona de glicerol, propilenglicol, poli (propilenglicol), poli (etilenglicol) y combinaciones de estos.
- 45 9. El cemento de monetita endurecido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, que tiene una tasa de resorción in vivo de menos del 30% durante 6 meses, 12 meses o 18 meses.
- 50 10. El cemento de monetita endurecido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso en la desaceleración de la resorción y/o la mejora de la inducción ósea en la reparación de un defecto óseo en un paciente.
- 55 11. Un implante que comprende el cemento de monetita endurecido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
12. El implante según la reivindicación 11, que comprende un alambre o malla de titanio y una o una pluralidad de baldosas de cemento moldeadas sobre el alambre o la malla, en el que la una o la pluralidad de baldosas cerámicas comprenden el cemento de monetita endurecido.
13. Un polvo precursor formador de monetita que comprende fosfato monocálcico, β -fosfato tricálcico (β -TCP) y del 3 al 30% en peso, del 3 al 20% en peso, del 3 al 15% en peso o del 3 al 10% en peso, en función del peso del polvo precursor, del β -pirofosfato dicálcico, en el que la relación en peso de fosfato monocálcico y β -TCP está en un rango de 40:60 a 60:40, o un rango de 45:55 a 52:48.
14. Un método para formar un cemento endurecido mezclando el polvo precursor formador de monetita de la reivindicación 14 con un líquido no acuoso miscible con agua, preferiblemente seleccionado de glicerol, propilenglicol, poli (propilenglicol), poli (etilenglicol) y combinaciones de los mismos, y más preferiblemente glicerol, en una relación polvo a líquido de aproximadamente 1 a 7, aproximadamente 2 a 6, aproximadamente 2.5 a 5, o aproximadamente 3 a aproximadamente 4.5, y exponiendo la mezcla a un líquido acuoso.

FIG. 1

