

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 374**

51 Int. Cl.:

A61L 27/12 (2006.01)

A61L 27/42 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 24/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2015 PCT/IB2015/054594**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15193836**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2015 E 15741332 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 3157590**

54 Título: **Cemento de apatita inyectable de sustitución iónica múltiple para vertebroplastia regenerativa y cifoplastia**

30 Prioridad:

19.06.2014 IT RM20140326

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.01.2021

73 Titular/es:

**CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE
(C.N.R.) (50.0%)**

Piazzale Aldo Moro 7

00185 Roma, IT y

**UNIVERSITA' CATTOLICA DEL SACRO CUORE
(50.0%)**

72 Inventor/es:

SPRIO, SIMONE;

TAMPIERI, ANNA;

SANDRI, MONICA;

PANSERI, SILVIA y

LOGROSCINO, GIANDOMENICO

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 802 374 T3

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

DESCRIPCIÓN

Cemento de apatita inyectable de sustitución iónica múltiple para vertebroplastia regenerativa y cifoplastia

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere al campo de las terapias de regeneración ósea, particularmente para su uso en regiones óseas, particularmente regiones de la columna vertebral, caracterizadas por pérdida ó debilitamiento óseo como resultado de una lesión, tratamiento farmacológico, tumores u osteoporosis (1, 2).

Antecedentes de la invención

- 10 En casos de lesiones de la columna vertebral, como fractura o colapso de los cuerpos vertebrales, la vertebroplastia y la cifoplastia son procedimientos clínicos establecidos en los que se inyecta una pasta maleable en el defecto óseo y se solidifica en pocos minutos, lo que proporciona estabilización física y mecánica del defecto y que permite un retorno temprano a una postura erguida. De este modo, es posible prevenir la aparición de trastornos y patologías secundarias provocadas por la inmovilidad debido a la recuperación prolongada, especialmente en pacientes de edad avanzada y/o con movilidad reducida.

- 15 Sin embargo, el desarrollo de un cemento adecuado para la vertebroplastia y la cifoplastia da lugar a considerables dificultades tecnológicas en relación con su uso en la práctica clínica. Las dificultades más significativas se relacionan con:

- la inyectabilidad y la cohesión: el cemento inyectable debe ser capaz de fluir a través de una cánula y llenar adecuadamente el tortuoso espacio de una cavidad; además, no debe separarse en fracciones sólidas y líquidas durante la inyección; y
- 20 – los tiempos de fraguado: el cemento debe ser capaz de endurecerse dentro de los períodos apropiados para la práctica clínica. Esta propiedad depende en gran medida de las condiciones del implante (en otras palabras, si el sitio está seco o con sangre) y la temperatura;
- la manejabilidad: el procedimiento para preparar el cemento en el quirófano debe consistir en operaciones simples y repetibles, y la habilidad manual del operador no debe ser un factor decisivo.
- 25 Típicamente, los cementos usados en los quirófanos consisten en dos componentes, generalmente uno sólido y otro líquido, que deben suministrarse en envases estériles (lo que implica que los componentes deben ser capaces de resistir las condiciones de esterilización sin perder sus propiedades) y que deben ser mezclables en el quirófano de acuerdo con un protocolo altamente estandarizado y repetible.

- 30 Los productos más usados son los cementos óseos en base a metacrilato de polimetilo (PMMA), que tienen la ventaja de permitir que el cemento sea convenientemente preparado y usado por los cirujanos en el quirófano, y también de proporcionar efectos de estabilización mecánica unos minutos después de la implantación. Por lo tanto, los cementos a base de acrílico eliminan muchas de las dificultades antes mencionadas, ya que son bastante simples de mezclar, la inyectabilidad y la cohesión del producto final son óptimas, y tienen buenas propiedades mecánicas que permiten que la vértebra se estabilice rápidamente.

- 35 Sin embargo, el uso de PMMA está asociado con una serie de problemas que pueden limitar su uso, especialmente en el caso de pacientes que son jóvenes y/o aún están físicamente activos.

Uno de los problemas más importantes es el gran efecto exotérmico asociado con la polimerización de acrilatos, que puede provocar el desarrollo de temperaturas de hasta más de 100 °C en la interfaz con el hueso circundante, creando un alto riesgo de necrosis ósea local (10 - 13).

- 40 Además, el PMMA es completamente bioinerte y no poroso, por lo que la sustancia inyectada permanece en el cuerpo vertebral como un objeto extraño que es discontinuo con el hueso circundante y afecta negativamente la funcionalidad general de la columna vertebral. Esto se debe a que el PMMA tiene una alta resistencia a la compresión pero una rigidez excesiva en comparación con el hueso y, por lo tanto, la discontinuidad física con el hueso circundante conlleva el riesgo de fracturas que afectan los cuerpos vertebrales adyacentes (14 - 16).

- 45 La porosidad del cemento, es decir, su capacidad de ser permeable a las células, es un requisito importante para la regeneración ósea eficiente, ya que permite que el hueso se forme no solo en la interfaz con el cemento sino también dentro del cemento.

Los cementos acrílicos, como se mencionó anteriormente, no promueven la formación de hueso y no son porosos.

- 50 Otra característica conveniente para la regeneración ósea eficiente es la biorreabsorción del cemento; en otras palabras, el cemento debe reabsorberse progresivamente a medida que se forma y penetra el hueso nuevo.

Con los cementos descritos anteriormente, por lo tanto, se logra una buena estabilización mecánica del cuerpo vertebral dañado, pero el cuerpo no se regenera.

La ausencia de regeneración no es particularmente significativa para un paciente anciano o uno con actividad limitada, para quien el objetivo principal es limitar la duración de su estadía en el hospital y su inmovilidad. Sin embargo, para una persona físicamente activa, el estrés físico de una vértebra que contiene un objeto rígido en su interior, que actúa como un cuerpo extraño, puede provocar fracturas secundarias y otras complicaciones. Para una población de personas jóvenes, o en cualquier caso aún físicamente activas, siempre presentes en un mayor número, incluso entre las personas ancianas, estas complicaciones y riesgos secundarios son inaceptables.

Por lo tanto, son muy buscadas las soluciones para regenerar el hueso y restaurar la función correcta de la columna vertebral.

Se busca particularmente un material que promueva la formación de hueso no solo fuera, sino también dentro del cemento, y que, por lo tanto, sea un material caracterizado por una alta porosidad a la vez que sea biorreabsorbible.

Recientemente se ha llevado a cabo mucha investigación sobre el desarrollo del cemento de fosfato de calcio, mediante el uso de mecanismos de auto endurecimiento iniciados por reacciones prácticamente isotérmicas de transformación de fosfatos de calcio en apatita o brushita, lo que permite obtener cementos con una composición muy similar a la del hueso (10, 17, 18).

Sin embargo, cuando se usan fosfatos de calcio, el cemento es menos plástico, por lo que es necesario incluir aditivos para mejorar su deslizamiento. Además, las propiedades mecánicas siguen siendo más pobres que las de los cementos acrílicos, en parte porque el endurecimiento se produce por la formación de una nueva fase (hidroxiapatita) que se endurece por la interpenetración física de sus partículas alargadas, en lugar de por polimerización. Sin embargo, este es un aspecto positivo, ya que una reacción de endurecimiento isotérmico no daña el tejido circundante. Otro inconveniente de los cementos de apatita que se han desarrollado hasta ahora es que su porosidad micrométrica es inadecuada para la penetración celular del nuevo tejido óseo; esto limita la osteointegración y la biorreabsorción, y no se logra la verdadera regeneración del tejido.

Por lo tanto, sería conveniente poder lograr la penetración rápida del hueso nuevo en el cemento inyectado, en asociación con la resorción progresiva, obteniendo así, en un tiempo relativamente corto, la estabilización mecánica de la construcción de cemento óseo que aumenta progresivamente y es cada vez más competente biológicamente en términos mecánicos y funcionales.

La hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) es un fosfato de calcio considerado como uno de los materiales más útiles como reemplazo óseo, ya que es un componente esencial de la parte mineral/inorgánica de los huesos de los mamíferos. La hidroxiapatita fisiológica también contiene una cierta cantidad de especies iónicas sustituidas por el calcio y/o fósforo, que tienen funciones específicas en relación con los procesos biológicos, y que hacen que la sustancia sea más reabsorbible, al proporcionar una mayor capacidad para estimular el crecimiento del nuevo tejido óseo. Por lo tanto, se sabe que la presencia de estos iones sustituyentes es esencial para proporcionar una buena integración y regeneración ósea.

Existen algunos cementos de fosfato de calcio conocidos que permiten la penetración ósea en cierta medida. Sin embargo, todavía no existen cementos óseos que puedan permitir la penetración ósea y sean biorreabsorbibles, promoviendo así la regeneración completa de la vértebra.

Estas características dependen principalmente de la composición de la apatita, es decir, la presencia de iones sustituyentes, pero también de su estructura porosa que permite la penetración celular.

Existen cementos conocidos constituidos de apatita sustituida con varios iones, sin embargo, todavía no se encuentran disponibles en el mercado cementos óseos osteoconductores y biorreabsorbibles capaces de regenerar cuerpos vertebrales dañados.

Existen procedimientos conocidos para producir cementos de hidroxiapatita sustituida con iones. Sin embargo, en estos procedimientos, los iones sustituyentes se usan en forma de sales y se mezclan con fosfato α -tricalcico comercial (TCP: $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), generalmente con un buen grado de pureza.

Para resumir lo anterior, las mayores dificultades en el desarrollo de composiciones para su uso como cementos de apatita inyectables con propiedades adecuadas para el soporte y la regeneración de cuerpos vertebrales dañados se deben al hecho de que las siguientes propiedades no se proporcionan simultáneamente:

- i) la capacidad para la osteogénesis, la osteointegración adecuada y la resorción (17);
- ii) la viscosidad, la inyectabilidad y los tiempos de endurecimiento óptimos;
- iii) las propiedades mecánicas adecuadas, especialmente a largo plazo, cuando la ausencia de penetración ósea significa que la construcción de cemento óseo es incapaz de soportar cargas mecánicas fisiológicas.

La presencia de cada ion específico en cantidades adecuadas proporciona una contribución particular al proceso biológico de remodelación y regeneración ósea, y tiene un efecto sobre la solubilidad, la resorción, la estabilidad y la resistencia mecánica de la hidroxiapatita sustituida. Todos los iones sustituyentes que están presentes naturalmente en la hidroxiapatita fisiológica, por lo tanto, contribuyen a la determinación de las características biológicas específicas del tejido óseo.

Por lo tanto, es altamente conveniente tener un material sintético que reproduzca las características proporcionadas al tejido óseo por apatita fisiológica de tal manera que puedan obtenerse sustitutos óseos completamente biocompatibles y biomiméticos.

Por ejemplo, el documento WO2007045954 describe la hidroxiapatita de sustitución múltiple con varias especies de iones y su composición con un polímero natural o sintético para corregir defectos del tejido óseo. En particular, se describe una hidroxiapatita que comprende iones silicato y/o Sr^{2+} y una especie iónica seleccionada de carbonato, magnesio y/o sus mezclas.

El documento US2008260714 describe cemento óseo inyectable con fibrina y un componente inorgánico, por ejemplo α -TCP sustituido con Sr.

El documento CN1799643 describe un cemento óseo que comprende un polímero y α o β -TCP con iones sustituidos, en el que los iones usados incluyen Sr y Si.

El documento WO2012014172 describe la hidroxiapatita magnética en la que los iones de calcio están parcialmente sustituidos por iones Fe^{2+} y Fe^{3+} .

También se conocen fosfatos tricálcicos (TCP) sustituidos con Si y Sr para material de regeneración ósea (40) o α -TCP sustituido con Si para su uso como cemento óseo (41).

Sin embargo, el problema sigue siendo proporcionar un cemento inyectable, autoendurecible y bioabsorbible en el que el calcio y/o el fósforo de la hidroxiapatita se sustituya con iones de estroncio y/o silicio y/o magnesio, y que cumpla con los requisitos de facilidad de aplicación en el quirófano, tenga tiempos de endurecimiento compatibles, sea osteointegrable y promueva la osteogénesis.

Además, se sabe que existen problemas críticos para los cementos de fosfato de calcio (CPC) con respecto a la prevención de la separación sólido-líquido durante la extrusión y la transferencia completa del cemento a través de una jeringa, que son requisitos básicos para el posible uso clínico de un cemento óseo.

Los problemas anteriores se resuelven mediante un cemento de acuerdo con la presente invención.

Esto se debe a que la presente invención proporciona un cemento caracterizado por:

- i) la inyectabilidad de acuerdo con los requisitos clínicos;
- ii) la bioactividad, debido a la presencia de iones que hacen que el cemento sea más soluble y le permite liberar estos iones progresivamente;
- iii) la osteogenicidad, la osteoconductividad y la biorreabsorbabilidad, lo que permite una rápida formación de hueso nuevo y proliferación dentro de la sustancia inyectada.

Debido a la presencia simultánea de todas las propiedades descritas anteriormente, el cemento de acuerdo con la invención permite la regeneración de la parte ósea dañada, en particular una vértebra, lo que le permite volver a la condición que precede al daño.

Sumario de la invención

Un objeto de la presente invención es un cemento de apatita inyectable a base de α TCP que puede ser útil para la regeneración ósea, en particular para la vertebroplastia regenerativa y la cifoplastia y para patologías caracterizadas por pérdidas de la sustancia ósea, en las que el calcio en el fosfato tricálcico en la fase α está parcialmente sustituido con estroncio y el fosfato en la fase α está parcialmente sustituido opcionalmente con silicio, dicho cemento que comprende al menos un polímero de origen natural y/o al menos un polímero bioerosionable y/o proteínas y/o polisacáridos vegetales, y si es necesario, aditivos para regular el tiempo de endurecimiento, y en los que el fosfato tricálcico en la fase β también está presente en una cantidad mantenida dentro del intervalo de 20 % a 30 % con respecto al total de fases $\alpha+\beta$.

Otro objeto de la presente invención es dicho cemento de apatita inyectable en el que, en dicho fosfato tricálcico en la fase β , el calcio está parcialmente sustituido con estroncio y/o magnesio y el fosfato está parcialmente sustituido opcionalmente con silicio.

En la presente descripción, el cemento de acuerdo con la invención también se denomina como "pasta".

Un objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación en fase sólida de dicho cemento.

El cemento de acuerdo con la presente invención se obtiene mediante un nuevo procedimiento de preparación en fase sólida que comprende las etapas de:

- 5 a) añadir polvo de carbonato de estroncio y opcionalmente sílice, a carbonato de calcio y fosfato dicálcico dibásico anhidro en forma de polvo, y mezclar en estado seco;
- b) prensar los polvos así obtenidos, con el fin de producir gránulos;
- c) calentar dichos gránulos a temperaturas superiores a 1.200 °C en el caso de carbonato de estroncio, o superiores a 1.000 °C en el caso de la sílice;
- 10 d) enfriar a una velocidad de enfriamiento de manera que la fase β del fosfato tricálcico se mantenga dentro del intervalo del 20 % al 30 % con respecto al total de fases $\alpha+\beta$;
- e) moler dichos gránulos para formar un polvo;
- f) opcionalmente, añadir glicerol en el polvo una relación de glicerol variable de 0,1 % a 10 % p/p;
- 15 g) añadir una solución acuosa de dihidrato de hidrógeno fosfato de sodio que contiene al menos un polímero de origen natural y/o al menos un polímero bioerosionable y/o proteínas y/o polisacáridos vegetales en una concentración de entre 0,1 % y 50 % en peso con respecto a dicha solución, y opcionalmente aditivos para regular los tiempos de endurecimiento.

Preferentemente, el estroncio está presente, en la etapa a), en una relación de $\text{Sr}/(\text{Ca}+\text{Sr})$ entre 0,1 % y 50 % molar.

Preferentemente, el silicio se añade en la etapa a) en una relación de Si/PO_4 entre 0,1 % y 20 %.

- 20 Opcionalmente, dicho procedimiento comprende una etapa adicional eⁱ) que comprende añadir un α -TCP dopado con polvo de silicio producido de acuerdo con Mestres y otros. (30), con una relación de Si/PO_4 entre 0,1 % y 20 %.

Opcionalmente, dicho procedimiento comprende una etapa adicional eⁱⁱ) de añadir un polvo de hidroxiapatita sustituido con iones de carbonato (CO_3^{2-}), en el que la relación de CO_3/PO_4 está comprendida entre 0,1 % y 20 %, preferentemente no menos del 8 %.

- 25 Opcionalmente, dicho procedimiento comprende una etapa adicional eⁱⁱⁱ) de añadir un polvo de hidroxiapatita bisustituido con iones magnesio (Mg^{2+}) e iones carbonato (CO_3^{2-}), en el que la relación de Mg/Ca está comprendida entre 0,1 % y 10 %, preferentemente no menos del 3 %, y en el que la relación de CO_3/PO_4 está comprendida entre 0,1 % y 20 %, preferentemente no menos del 8 %.

- 30 Opcionalmente, dicho procedimiento comprende una etapa adicional e^{iv}) de añadir un polvo de hidroxiapatita bisustituido con iones silicato (SiO_4^{4-}) e iones carbonato (CO_3^{2-}), en el que la relación de Si/P está comprendida entre el 0,1 % y el 15 %, preferentemente no menos del 1 %, y en el que la relación de CO_3/PO_4 está comprendida entre 0,1 % y 20 %, preferentemente no menos del 8 %.

- 35 Opcionalmente, dicho procedimiento comprende una etapa adicional e^v) de añadir un polvo de hidroxiapatita bisustituido con iones estroncio (Sr^{2+}) e iones carbonato (CO_3^{2-}), en el que la relación de $\text{Sr}/(\text{Ca} + \text{Sr})$ está comprendida entre 0,1 % y 50 %, preferentemente no menos del 8 %, y en la que la relación de CO_3/PO_4 está comprendida entre 0,1 % y 20 %, preferentemente no menos del 8 %.

Opcionalmente, dicho procedimiento comprende una etapa adicional e^{vi}) de añadir hidroxiapatita superparamagnética sustituida con iones Fe^{2+} y Fe^{3+} (ver el documento WO2012014172).

Estas hidroxiapatitas pueden añadirse en una relación de 0 % a 30 % p/p al polvo de TCP.

- 40 Respecto a la hidroxiapatita superparamagnética sustituida con iones Fe^{2+} y Fe^{3+} (etapa e^{vi}), la cantidad puede variar de 0 % a 50 % p/p.

Cada una de dichas etapas eⁱ)-e^{vi}) puede ejecutarse de forma independiente, ya sea individualmente o en cualquier combinación deseada, sin la necesidad de seguir una secuencia particular.

- 45 En la etapa c), los gránulos se calientan a una temperatura de más de 1.200 °C, preferentemente más de 1.400 °C, durante un período de entre 1 y 20 horas, preferentemente durante una hora. En el caso de la sustitución de Si, la temperatura puede ser superior a 1.000 °C.

En la etapa d), el enfriamiento se realiza preferentemente de forma rápida para estabilizar parcialmente el α TCP contra la recristalización del β TCP polimorfo. El enfriamiento se controla de tal manera que la cantidad de la forma β se mantiene dentro del intervalo del 20 % al 30 % del total de las fases $\alpha+\beta$. Preferentemente, el enfriamiento se lleva a

cabo durante un período de entre 0,01 (en el caso de enfriamiento criogénico) y 1 minuto. El enfriamiento se lleva a cabo a una temperatura inferior a la requerida para evitar o al menos limitar la cristalización del β TCP polimorfo.

5 En la etapa e), la molienda se lleva a cabo preferentemente mediante el uso de un molino planetario, o con mayor preferencia mediante el uso de medios de molienda de zirconio. La molienda se realiza durante un tiempo suficiente para obtener una reactividad superficial adecuada en relación con el agua, al lograr así tiempos de endurecimiento adecuados para la práctica clínica, es decir, preferentemente en el intervalo de 5 a 20 minutos.

En la etapa f), que es opcional, puede añadirse glicerol para regular los tiempos de endurecimiento de la pasta que se produce en las etapas posteriores. En este caso específico, el glicerol es útil para aumentar el tiempo de endurecimiento (fraguado).

10 En la etapa g), la solución acuosa añadida comprende preferentemente iones fosfato en una concentración de entre 2 % y 7 %, preferentemente 5 %.

La relación líquido a polvo se ajusta (en el intervalo de 0,3 a 0,6 ml/g, preferentemente 0,5 ml/g) para proporcionar propiedades óptimas en términos de inyectabilidad, cohesión, tiempos de endurecimiento y resistencia mecánica.

15 El polímero de origen natural que se usa en la etapa g) se selecciona preferentemente del grupo que consiste en alginato, gellan, celulosa, colágeno, gelatina, quitosano, xantano y soja. El polímero bioerosionable se selecciona preferentemente del grupo que consiste en policaprolactona, ácido poliláctico, ácido poliacrílico y alcohol polivinílico.

Los polímeros pueden añadirse en la etapa g) en una cantidad entre 0,1 % y 50 % en peso; preferentemente, se añade alginato en una relación del 2 %.

20 Como en la etapa anterior f), en la etapa g) es posible incluir aditivos, si se desea, para regular los tiempos de endurecimiento, que pueden ser útiles en el caso de composiciones particularmente complejas donde los tiempos de fraguado son excesivamente largos. En una realización de la invención, estos aditivos son ácido cítrico y tartárico, usados en concentraciones de entre 1 % y 10 % p/p y 1 % y 50 % p/p respectivamente.

25 El procedimiento de acuerdo con la invención puede usarse para producir una pasta inyectable que puede transformarse en hidroxiapatita sustituida con varios iones, como se describió anteriormente, en la que están presentes las formas α y β del fosfato tricálcico. Esto lo hace particularmente adecuado para su uso en la regeneración ósea, en particular debido a la presencia de la hidroxiapatita biomimética y la fase β -TCP, que es bioactiva y biorreabsorbible.

Una ventaja adicional de la pasta inyectable de acuerdo con la presente invención es que tiene una cohesión adecuada, evitando así la separación sólido-líquido durante la extrusión, y es completamente inyectable.

30 Otro objeto de la presente invención es un cemento inyectable que se obtiene mediante el procedimiento descrito anteriormente.

La pasta obtenida puede inyectarse *in vivo*, donde puede endurecerse y actuar como cemento óseo, en particular para la vertebroplastia y la cifoplastia, gracias a sus propiedades osteogénicas y osteoconductoras; también puede reabsorberse progresivamente *in vivo*.

35 Por consiguiente, un objeto adicional de la presente invención es el uso de la pasta mencionada anteriormente para la regeneración ósea.

En particular, la pasta tiene una alta capacidad regenerativa y excelentes propiedades mecánicas que la hacen particularmente adecuada para su uso como reemplazo óseo.

Más particularmente, un objeto de la invención es el uso de la pasta en la vertebroplastia y la cifoplastia.

40 La vertebroplastia es un procedimiento para tratar fracturas vertebrales patológicas mediante la inyección de un cemento biocompatible en el cuerpo de la vértebra.

La cifoplastia es un procedimiento en el cual se introduce un globo en el cuerpo vertebral colapsado para dilatarlo y devolverlo a la altura normal antes de inyectar el cemento.

45 Dadas las características de la biorreabsorción y la osteorregeneración, un objeto de la presente invención es el uso de la pasta descrita en la presente memoria en la vertebroplastia y la cifoplastia, en particular en pacientes con osteoporosis o en pacientes jóvenes y/o físicamente activos, incluso más particularmente si estos pacientes sufren de fracturas vertebrales en las que están contraindicados los cementos acrílicos.

50 Otro objeto de la invención es el uso de la pasta en ortopedia para tratar las pérdidas de sustancia ósea esponjosa en la rodilla (particularmente en el fémur distal o la meseta tibial) o en la muñeca o el tobillo, o en el húmero proximal (hombro) o el talón, debido a patologías metabólicas tales como la osteoporosis, o para tratar la osteonecrosis avascular en la cabeza del fémur, o para el aumento de huesos largos como el húmero, o para procedimientos de tibioplastia, o para tratar defectos óseos dentales o maxilofaciales, o, más generalmente, para tratar regiones óseas

caracterizadas por pérdida o debilitamiento de tejidos como resultado de lesiones, tratamientos farmacológicos, tumores, infecciones o movilización de prótesis articulares u osteoporosis.

Descripción detallada de la invención

Figuras

- 5 Figura 1. Análisis macroscópico de explantes embebidos en metacrilato de metilo. A la izquierda: cemento que contiene 2 % de estroncio, es decir $\text{Sr}/(\text{Ca}+\text{Sr}) = 2\%$ en moles; a la derecha: KyphOs FS™.
- Figura 2. Imagen de rayos X de los dos materiales implantados en la región metadiafisaria distal de fémures de conejo: a) cemento que contiene 2 % de estroncio, es decir $\text{Sr}/(\text{Ca}+\text{Sr}) = 2\%$ en moles; b) KyphOs FS.
- Figura 3. Histologías de acuerdo con la presente invención (1,25 X (a) y 20 X (b-c-d)).
- 10 Figura 4. a) Resistencia a la compresión de un cemento con $\text{Sr}/(\text{Ca}+\text{Sr}) = 2\%$ después de la inmersión en SBF a 37 °C durante varios tiempos de inmersión; b) Curvas de tensión del mismo cemento con y sin alginato.

Descripción de la invención

Debido a su metaestabilidad a temperatura ambiente, el fosfato α -tricalcico (α -TCP) en contacto con el agua se transforma progresivamente en hidroxiapatita deficiente en calcio (HA) con una morfología nanométrica alargada.

- 15 En particular, las fases α -TCP sustituidas con iones con estroncio y/o silicio se transforman en HA de manera similar, transfiriendo los iones inicialmente presentes en la HA; en particular, la HA sustituida con estroncio (Sr-HA) es un biomaterial que, debido a su gran parecido con la fase mineral del hueso y la presencia de estroncio, tiene una eficacia actualmente reconocida en la promoción de la formación de hueso, mientras que su resorción es limitada, que también es un efecto deseado, especialmente en el caso de la osteoporosis u otras patologías que resultan en un recambio fisiológico comprometido del hueso (3 - 9).
- 20

El calcio y/o el fósforo pueden sustituirse en la pasta objeto de la presente invención por uno o más de los siguientes iones:

- 1) estroncio, que es un reconocido agente terapéutico antiosteoporótico, capaz de reequilibrar el recambio fisiológico del hueso y aumentar su masa y densidad (19);
- 25 2) silicio, que es un agente reconocido activo en la neoformación ósea, y es particularmente capaz de estabilizar la matriz ósea neoformada (20);
- 3) magnesio, que es un elemento asociado con las primeras etapas del procedimiento de neoformación ósea y promueve la formación de nuevos núcleos de fase mineral (21);
- 30 4) carbonato, que es un elemento presente en el hueso joven y que, al aumentar la solubilidad de la apatita, promueve su disolución y la biodisponibilidad de los iones constituyentes (22);
- 5) hierro que, en estados de oxidación específicos y cantidades relativas en el enrejado de apatita, imparte propiedades superparamagnéticas intrínsecas a la apatita (23). Las propiedades superparamagnéticas permiten la activación/inactivación remota del cemento (es decir, su magnetización/desmagnetización) mediante una señal magnética externa, para obtener una funcionalidad avanzada, como la recuperación controlada "a pedido" y/o la liberación de moléculas bioactivas como fármacos o factores de crecimiento (24).
- 35

Los iones sustituyentes están preferentemente presentes en las siguientes relaciones molares con respecto a los iones calcio o fosfato originales: 0,1 % a 50 % de estroncio a calcio, 0 % a 20 % de silicio a fosfato, 0 % a 10 % de magnesio a calcio, 0 % a 15 % de carbonato a fosfato y 0 % a 30 % de hierro a calcio.

La presente invención tiene las siguientes ventajas sobre la técnica anterior en este campo:

- 40 1) los precursores de fosfato de calcio sustituido con iones (es decir, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (TCP) en sus dos polimorfos α y β) se producen por síntesis, en contraste con el procedimiento habitual en el que los iones sustituyentes están presentes en las sales (por ejemplo, $\text{SrCO}_3\text{SrHPO}_4$) mezclados adecuadamente con el α -TCP comercial, a los que opcionalmente se añaden polvos de hidroxiapatita sustituidos con magnesio y/o carbonato y/o silicio y/o estroncio, y/o con hidroxiapatita superparamagnética sustituida con hierro. Como resultado de la adición y mezcla con una solución acuosa de Na_2HPO_4 que también contiene una solución acuosa de polímeros naturales y/o bioerosionables, se produce una mezcla que se auto endurece a temperatura ambiente. Durante el procedimiento de endurecimiento del cemento in vivo, la fracción de polimorfo α se transforma progresivamente en hidroxiapatita (HA), que transfiere a su estructura cristalina los iones contenidos en él (estroncio y/o silicio), que luego son biodisponibles por la disolución progresiva de la HA, mientras que la fracción β , inerte con respecto al procedimiento de transformación, puede reabsorberse progresivamente (25), promoviendo así la osteointegración y al liberar simultáneamente cualquier ión sustituyente de calcio que se haya incorporado a su estructura cristalina
- 45
- 50

durante el procedimiento de síntesis, además del calcio en sí y el fósforo. Cualquier adición de polvos de hidroxiapatita sustituida con magnesio y/o carbonato y/o silicio y/o estroncio y/o hierro también proporciona una fuente de iones que son biológicamente competentes para la regeneración ósea y/o funcionales para aplicaciones de administración de fármacos. Por ejemplo, en la administración de antibióticos, factores de crecimiento o similares, la presencia de polímeros naturales progresivamente bioerosionables promueve las propiedades de deslizamiento que afectan la inyectabilidad, la bioerosión y la penetración e integración del hueso nuevo hasta que el cemento esté completamente reemplazado con el hueso neoformado.

2) La presencia de múltiples iones que son competentes biológicamente para la inducción y estabilización de la matriz ósea, se vuelve biodisponible por la solubilidad del cemento in vivo.

3) La posible presencia específica de hidroxiapatita parcialmente sustituida con hierro con propiedades superparamagnéticas y la transferencia de esta propiedad al cemento, que puede servir como un sistema inteligente de administración de fármacos. Este tipo de sistema es capaz de responder y activarse en respuesta a estímulos específicos (por ejemplo, estímulos ambientales de temperatura y/o pH, o de una señal externa).

4) El uso de polímeros y/o proteínas naturales y/o bioerosionables de origen vegetal, para promover la inyectabilidad, la cohesión y la osteoconductividad del cemento inyectado.

5) La variedad de posibles aplicaciones diseñadas a medida. La vertebroplastia y la cifoplastia son procedimientos diseñados para restaurar la capacidad de carga de los cuerpos vertebrales dañados como resultado de diversas patologías y/o lesiones. En este contexto, el cemento nuevo tiene capacidades regenerativas, a diferencia de las soluciones disponibles actuales, y tiene una composición que puede adaptarse a diferentes cuadros clínicos, incluidos los relacionados con la edad del paciente. Más precisamente, los diversos iones presentes en el cemento, en su posición como iones que sustituyen el calcio y/o fósforo en fases de apatita biomimética y biorreabsorbible, y que tienen un efecto diferente en la regeneración ósea, pueden dosificarse adecuadamente en respuesta a diferentes requisitos terapéuticos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis de los precursores inorgánicos

Preparación del cemento

1) α -TCP sustituido con estroncio y/o silicio

Los polvos de α TCP sustituido con estroncio con diferentes cantidades de estroncio se sintetizaron mediante una reacción en estado sólido de cantidades estequiométricas de carbonato de calcio (CaCO_3 , Carlo Erba, Italia), fosfato dicálcico dibásico anhidro (CaHPO_4 , Sigma Aldrich) y carbonato de estroncio (SrCO_3 , Carlo Erba, Italia), de acuerdo con la reacción:



De manera similar a la descrita anteriormente, se añadió polvo de SiO_2 a los reactivos mencionados anteriormente en cantidades variables, concretamente una relación de Si/PO_4 de 0 % a 20 %, y preferentemente no menos de 2 %, para producir fases α -TCP sustituidas conjuntamente con estroncio y silicio.

Los polvos se mezclaron inicialmente en estado seco durante un tiempo óptimo (preferentemente 30 minutos), y después se presionaron uniaxialmente (preferentemente a 15 MPa) para formar gránulos que finalmente se trataron a temperaturas de más de 1.250 °C (preferentemente 1.400 °C) durante un período de entre 1 y 20 horas (preferentemente 1 hora).

Después del tratamiento a alta temperatura, el sedimento se sometió a enfriamiento rápido, se sacó rápidamente del horno caliente, para estabilizar parcialmente el α TCP contra la recristalización del polimorfo β TCP.

Después de enfriar, el producto final se molió y se cribó a menos de 150 μm y luego se molió nuevamente (Pulverisette 6 línea clásica, Fritsch, Alemania) a 400 r.p.m. durante períodos óptimos (de 0 a 200 minutos, preferentemente 50 minutos) para obtener la reactividad adecuada en contacto con medios líquidos, en otras palabras, tiempos de endurecimiento adecuados para la práctica clínica, es decir, menos de 15 minutos. La relación líquido/sólido se especifica en valores de 0,3 a 0,6 ml/g (preferentemente 0,43) para optimizar la inyectabilidad y las propiedades mecánicas.

La distribución del tamaño de partícula se evaluó mediante un SediGraph (FlowSorb II 2300, Micromeritics, Estados Unidos).

Se preparó una solución acuosa de fosfato disódico dihidratado ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, Fluka) en el intervalo de 2 % a 7 % (preferentemente 5 %) y se mezcló en varias concentraciones con el precursor de fosfato de calcio para formar una pasta autoendurecible.

- 5 La relación líquido a polvo se ajustó en función de las características de la parte inorgánica (en el intervalo de 0,3 a 0,6, preferentemente 0,43) para proporcionar excelentes propiedades en términos de inyectabilidad, cohesión, tiempos de endurecimiento y resistencia mecánica.

Se incorporó a la solución acuosa una cantidad de polímero igual al 2 % en peso, particularmente alginato (sal de sodio de ácido algínico de algas pardas, Sigma Aldrich).

- 10 Las propiedades del cemento se validaron por una sólida caracterización química, física, morfológica, mecánica y biológica. *in vitro* e *in vivo*. En particular, se encontró, mediante el análisis del espectro de difracción de rayos X y en comparación con la literatura existente (26 - 29), que el estroncio introducido entró en la estructura cristalina del TCP (α y β) en sustitución del calcio en iguales cantidades a las introducidas, sin la formación de ninguna otra fase secundaria. La única fase adicional presente fue el β TCP, que es el polimorfo del TCP estable a temperatura ambiente y es un biomaterial bioactivo y biorreabsorbible. Se evaluó el efecto de la molienda prolongada en los tiempos de fraguado, para determinar los valores más adecuados para el uso del cemento en la práctica clínica. Los tiempos de fraguado se evaluaron mediante el uso de agujas Gillmore, de acuerdo con las directivas ASTM C266-99.

- 20 Las pruebas biológicas *in vitro* iniciales mostraron que los cementos que se desarrollaron eran biocompatibles e indujeron la proliferación celular en la superficie, mientras que las pruebas *in vivo* iniciales mostraron que el cemento estaba habitado y penetrado por hueso nuevo organizado incluso dentro de un mes de la implantación en un conejo, que es mejor que el rendimiento de un cemento comercial usado en la cifoplastia (KyphOs™, Medtronic).

Los resultados se confirmaron mediante pruebas de seguimiento a los tres meses y mediante pruebas realizadas en ratones ovariectomizados.

2) α -TCP sustituido con silicio

- 25 Polvos comerciales de hidroxiapatita y SiO_2 se mezclaron de acuerdo con el procedimiento descrito por Mestres y otros. (30) en varias concentraciones de $\text{SiO}_2/(\text{HA} + \text{SiO}_2)$ en un intervalo de 0,1 % a 20 % en peso, y luego se trataron por molienda prolongada (Pulverisette 6 línea clásica, Fritsch, Alemania) a 400 r.p.m. durante períodos óptimos de 10 a 60 minutos, preferentemente 30 minutos. El polvo resultante se sinterizó a temperaturas de 1.000 °C a 1.500 °C, preferentemente 1.250 °C, durante un período de 1 a 5 horas (preferentemente 2 horas), seguido de enfriamiento espontáneo.

- 30 **3) Síntesis de la hidroxiapatita sustituida con CO_3 y/o co-sustituido con Mg y CO_3 y/o co-sustituido con SiO_4 y CO_3 y/o co-sustituido con Sr y CO_3 (5, 31, 32, 38, 39)**

- 35 Los polvos de hidroxiapatita sustituidos con iones carbonato y/o sustituidos conjuntamente con iones magnesio y carbonato y/o sustituidos conjuntamente con iones silicato y carbonato y/o sustituidos conjuntamente con iones estroncio y carbonato se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en (39), (38), (32) y (5) respectivamente, para producir cantidades (como porcentajes en peso con respecto al polvo de hidroxiapatita) de iones CO_3 de 0,1 % a 10 % p/p, preferentemente no menos de 3 % p/p; de iones magnesio de 0,1 % a 15 % p/p, preferentemente no menos de 1 % p/p; de silicio de 0,1 % a 5 % p/p, preferentemente no menos de 0,4 % p/p; y de iones estroncio de 0,1 % a 20 % p/p, preferentemente no menos de 5 % p/p.

4) Síntesis de hidroxiapatita sustituida con hierro con propiedades magnéticas intrínsecas

- 40 Las nanopartículas de hidroxiapatita intrínsecamente magnética se sintetizaron mediante el procedimiento también descrito en Tampieri y otros (23).

Formulación del precursor inorgánico final

El componente inorgánico del cemento de acuerdo con la presente invención se produjo mediante el uso del precursor 1) solo o mezclado con el precursor 2) y/o con el precursor 3) y/o con el precursor 4).

- 45 **Producción de la pasta inyectable**

- 50 Para producir el cemento, el polvo procesado se mezcló con una solución acuosa de Na_2HPO_4 en una concentración de 2 % a 7 % (preferentemente 5 %). Se añadió una solución de polímeros naturales (por ejemplo alginato de sodio y/o gellan y/o colágeno y/o celulosa y/o quitosano) y/o polímeros bioerosionables (alcohol polivinílico y/o ácido poliláctico y/o ácido poliacrílico y/o policaprolactona), preferentemente alginato de sodio (sal de sodio de ácido algínico de algas pardas, código núm. 71238, Sigma Aldrich) a la solución de Na_2HPO_4 en relaciones variables de 0,1 % a 6 % (preferentemente 2 %). En este punto, la pasta estaba lista para la inyección.

Ejemplo 2 - Análisis *in vivo*

Materiales y Procedimientos

La osteoconductividad de un cemento con $Sr/(Ca+Sr) = 2\%$, preparada de acuerdo con el ejemplo anterior, se evaluó mediante la implantación en regiones metadiafisarias de fémures de conejo de acuerdo con los protocolos descritos en (34-36), en comparación con un cemento óseo comercial ampliamente usado en la vertebroplastia y la cifoplastia (KyphOs FS™ - Medtronic). Estos dos cementos se implantaron en 18 conejos NZW machos que pesaban aproximadamente 3 kg.

Los animales se sacrificaron un mes después de la operación y los explantes se sometieron a análisis macroscópicos, de rayos X e histológicos.

El análisis macroscópico se realizó para determinar la existencia o la posición de defectos en el túnel óseo y la presencia de infecciones, deformidades o fracturas. El análisis de rayos X analizó la cantidad de pérdida ósea, la radiopacidad del material y/o la resorción o sustitución, la radiolucencia perimétrica, la osificación heterotópica y cualquier deformidad o fractura.

Para el análisis histológico, las muestras se fijaron en una solución de paraformaldehído al 4 % en una solución tampón de fosfato 0,1 M, pH 7,4, a 4 °C durante 12 horas. Luego se embebieron en metacrilato de metilo (Technovit 7200, Biophtica), se cortaron transversalmente en secciones delgadas (< 20 mm) con un sistema de corte (Exact, Biophtica) y se fijaron con hematoxilina y eosina y azul de toluidina. Se examinaron y analizaron tres secciones centrales de cada muestra.

El examen microscópico se llevó a cabo mediante el uso de un microscopio óptico (Carl Zeiss Axioscop 40) conectado a una cámara de video (Axiocam ICC 3 Zeiss) y un software dedicado a la adquisición de imágenes (Axiovision 4,8).

Se analizó la interfaz microscópica de contacto hueso-material; se evaluaron el crecimiento óseo y la penetración ósea.

Se realizó el análisis histomorfométrico para evaluar la remodelación ósea alrededor del biomaterial implantado. Los términos y la nomenclatura estándar para el análisis histomorfométrico del hueso se usaron de acuerdo con el Comité de Nomenclatura de Histomorfometría ASBMR JBMR 2013 (37).

Resultados

Los cementos se evaluaron después de un seguimiento de un mes.

Análisis macroscópico

El análisis macroscópico de las dos muestras no mostró diferencias. No hubo fracturas, infecciones o defectos de curación ósea. La apariencia macroscópica de los dos cementos fue diferente: la presente invención aparentemente estaba bien osteointegrada, menos densa y más similar en términos cualitativos al hueso (Figura 1, izquierda). El cemento KyphOs también parecía estar osteointegrado pero parecía más denso y más compacto (Figura 1, derecha).

Examen de rayos X

El examen de rayos X mostró que ambos materiales implantados tenían una densidad mayor que el hueso. No se detectaron fracturas traumáticas o iatrogénicas, y no se detectó osteolisis ni radiolucencia alrededor de los perímetros de ambos materiales. Se encontraron osificaciones heterotópicas más pequeñas y comparables (Figura 2).

Microscopía óptica

Se encontró buena osteointegración en ambos materiales. Aparentemente, la calidad y cantidad del hueso en nuestra invención fue mayor que en el control. En particular, nuestra invención mostró una mayor cantidad de hueso maduro, con buena adhesión entre el hueso neoformado y el cemento. En nuestra invención se encontró un crecimiento óseo extenso y una alta penetración de hueso nuevo (Figura 3). El grupo control mostró resultados similares, pero menos evidentes.

Histomorfometría

El análisis histomorfométrico se realizó para evaluar la remodelación ósea alrededor de los biomateriales implantados y cuantificar la formación de hueso nuevo. Todas las evaluaciones fueron estandarizadas de acuerdo con ASBMR 2013 (37).

Las medidas más importantes realizadas fueron las siguientes (Tabla 1):

- Área total de cemento implantado (TM-Ar);
- Área de poro del cemento implantado (MPo-Ar);

- El área real del material implantado, se determinó al restar el área de los poros del cemento implantado del área total del cemento implantado (**RM-Ar**);

- Perímetro del material (M-Pm)

5 - La longitud de contacto entre el material y el hueso (BMC-Le), que es la longitud total del hueso en contacto con el material.

Tabla 1. Análisis histomorfométrico

	CEMENTO Sr-HA	KyphOS FS™
TM-Ar (μ^2)	102.168.471,2	67.019.076,8
M-PO-Ar (μ^2)	588.031,9	747.794,7
RM-Ar (μ^2)	101.580.439,3	66.271.282,03
M-Pm (μ)	63.110,5	54.870,3
BMC-Le (μ)	29.310,5	21.103,3
MPoPe	0,6 %	1,1 %
BMCR	46,4 %	38,5 %
BPR-Le	85,4 %	22,1 %

A partir de estas mediciones, se derivaron algunos parámetros que indican el comportamiento osteoconductor de los materiales:

- 10 – El porcentaje de porosidad del material (MPoPe), que es la relación entre el área total del material (TM-Ar) y el área de poros (MPO-Ar). Esto es indicativo de macroporosidad, y por lo tanto del potencial para aceptar hueso neoformado ("crecimiento óseo").
- La tasa de contacto de biomaterial óseo (BMCR), que es el porcentaje de contacto de biomaterial óseo (BMC-Le) en relación con la longitud total del material (M-Pm). Esto es indicativo del crecimiento óseo y, en consecuencia,
- 15 de la osteoconductividad.
- La tasa de longitud de penetración ósea (BPR-Le) es un índice de penetración ósea en el material y también un índice de osteointegración y crecimiento óseo. Proporciona una indicación de la tasa de osteoconducción en tiempos definidos, al medir la distancia de penetración del hueso en los poros del material desde la periferia hacia el centro.
- 20 BMC-Le y BMCR son dos índices de osteointegración (u osteoconductividad) del cemento, y son más altos en nuestra invención que en el control. Para hacerlo significativo, se correlacionó BMC-Le con BMCR, que es un índice derivado de la osteointegración ósea. El BMCR de nuestra invención es significativamente mayor (46,4 %) que en el control (38,5 %); esto confirma que nuestra invención induce un mayor crecimiento óseo que el control.

25 En nuestra invención, MPoPe es aproximadamente 0,6 %, en comparación con 1,1 % en el control y, por lo tanto, este último exhibe una mayor porosidad después de un mes.

Otro índice importante de osteoconductividad es la tasa de penetración ósea (BPR-Le), en el sentido de una medición de la longitud de penetración ósea desde la parte externa a la parte interna del material. Nuestra invención induce una mayor tasa de penetración (85,4 %) que el control (22,1 %), que es significativamente mayor.

30 Estos resultados demuestran que nuestra invención exhibe un excelente comportamiento como cemento inyectable y mejores propiedades osteogénicas y de osteoconducción que el control.

Ejemplo 3

Resistencia a la compresión

Materiales y procedimientos

35 Se produjeron muestras cilíndricas para la evaluación de las propiedades mecánicas al inyectar la pasta en moldes adecuados para la memoria descriptiva de los tiempos de medición. La resistencia a la compresión y el módulo de Young de muestras de cemento endurecido se evaluaron después de 1, 3, 5 y 30 días de inmersión en fluido corporal simulado (SBF) a 37 °C (12 muestras para cada tiempo de medición) de acuerdo con el estándar ISO 9917, mediante el uso de una máquina de examen universal (MTS Insight 5, Minnesota, Estados Unidos). La expresión "fluido corporal

simulado" (SBF) denota una solución acuosa tamponada a un pH de aproximadamente 7, que contiene varios iones presentes en líquidos fisiológicos. Está disponible comercialmente y se preparó de acuerdo con las instrucciones dadas en Oyane A, Kim HM, Furuya T, Kokubo T, Miyazaki T, Nakamura T (2003) Preparation and assessment of revised simulated body fluids. Journal of Biomedical Materials Research Parte A 65A: 188-195. Las pruebas se realizaron con una velocidad de cruceta de 0,5 mm/min. El módulo de Young se aproximó al calcular la pendiente de la curva de tensión obtenida durante la prueba de compresión en su región elástica.

Resultados

El cemento sustituido con Sr con $Sr/(Ca+Sr) = 2\%$ exhibió una resistencia a la compresión σ de $24,5 \pm 1,6$ MPa y un módulo de Young E de $2,3 \pm 0,6$ GPa, después de un día de inmersión en SBF a 37°C , y permaneció estable hasta un mes de inmersión (Figura 4a). El mismo cemento exhibió una mejor resistencia a la rotura bajo compresión uniaxial, en comparación con el cemento sin alginato (Figura 4b), que exhibió una resistencia a la compresión σ de $12,2 \pm 1,2$ MPa que fue estadísticamente significativamente menor ($p < 0,01$) y un módulo E de Young de $1,1 \pm 0,1$ GPa siguiendo las mismas condiciones de inmersión.

Como control, se preparó una formulación libre de polímero, con la misma relación líquido a polvo, para comparar el rendimiento mecánico: además de la inyectabilidad incompleta, el cemento libre de polímero exhibió una resistencia a la compresión final más baja y un colapso rápido. Esto sugiere que la incorporación de alginato puede reforzar la estructura del cemento mediante un mecanismo de unión de fisuras, como se propuso anteriormente (42), evitando así el colapso abrupto y la fragmentación del cemento *in vivo*.

Referencias

- 1) N. B. Watts, S. T. Harris y H. K. Genant, Treatment of Painful Osteoporotic Vertebral Fractures with Percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty. 2001; 12(6): 429-437.
- 2) D.G. Poitout, Biomechanics and Biomaterials in Orthopedics, Springer 2004, p.86
- 3) E. Landi, A. Tampieri, G. Celotti, S. Sprio, M. Sandri, G. Logroscino, Sr-substituted hydroxyapatites for osteoporotic bone replacement, Acta Biomater 3 (2007) 961-969
- 4) M. Schumacher, A. Henß, M. Rohnke, M. Gelinsky, A novel and easy-to-prepare strontium(II) modified calcium phosphate bone cement with enhanced mechanical properties, Acta Biomater 9 (2013) 7536-7544
- 5) E. Landi, S. Sprio, M. Sandri, G. Celotti, A. Tampieri. (2008) Development of Sr and CO₃ co-substituted hydroxyapatites for biomedical applications. Acta Biomater 4, 656-663.
- 6) S.J. Saint-Jean, C.L. Camirè, P. Nevsten, S. Hansen, M.P. Ginebra, Study of the reactivity and in vitro bioactivity of Sr-substituted α -TCP cements, J Mater Sci: Mater Med 16 (2005) 993-1001.
- 7) Pina S, Torres PM, Goetz-Neunhoffer F, Neubauer J, Ferreira JMF. Newly developed Sr-substituted α TCP bone cements. Acta Biomater 2010 6: 928-935.
- 8) Bigi A, Boanini E, Capuccini C, Gazzano M. Strontium-substituted hydroxyapatite nanocrystals. 2007 Inorg Chem Acta 360: 1009-1016.
- 9) K.S. TenHuisen, P.W. Brown, Formation of calcium-deficient hydroxyapatite from α -tricalcium phosphate, Biomaterials 19 (1998) 2207-2217
- 10) Bohner M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. Injury Int J Care Injured 2000; 31: S-D37-47
- 11) S.M. Belkoff, S. Molloy. Temperature Measurement During Polymerization of Polymethylmethacrylate Cement Used for Vertebroplasty, Spine. 28(14): 1555-1559, 2003.
- 12) Po-Liang Lai, Ching-Lung Tai, Lih-Huei Chen y Nai-Yuan Nien, Cement leakage causes potential thermal injury in vertebroplasty, BMC Musculoskeletal Disorders 2011, 12: 116.
- 13) H. Deramond, N.T. Wright, S.M. Belkoff, Temperature elevation caused by bone cement polymerization during vertebroplasty. Bone Vol. 25, No. 2, Suplemento 1999: 17S-21S.
- 14) S. Becker, D. Dabirrahmani, M. Hogg, R. Appleyard, G. Baroud, M. Gillies, Disadvantages of Balloon Kyphoplasty with PMMA - a Clinical and Biomechanical Statement, J MINER STOFFWECHS 2011; 18 (Suplemento 1).
- 15) Berlemann U., Ferguson S.J., Nolte L.P., Heini P.F. Adjacent vertebral failure after vertebroplasty. A biomechanical investigation. J Bone Joint Surg Br 2002; 84: 748-52.

- 16) G. Lewis, Injectable Bone Cements for use in vertebroplasty and kyphoplasty: state-of-the-art review. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* 76B: 456-468, 2006.
- 17) M. Böhner, G. Baroud, Injectability of calcium phosphate pastes, *Biomaterials* 26 (2005) 1553-1563.
- 5 18) M. Espanol, R.A. Perez, E.B. Montufar, C. Marichal, A. Sacco, M.P. Ginebra, Intrinsic porosity of calcium phosphate cements and its significance for drug delivery and tissue engineering applications. *Acta Biomater.* 2009: 2752-62.
- 23) Tampieri A, D'Alessandro T, Sandri M, Sprio S, Landi E, Bertinetti L, Panseri S, Pepponi G, Goettlicher J, Bañobre-López M, Rivas J. (2012) Intrinsic magnetism and hyperthermia in bioactive Fe-doped hydroxyapatite. *Acta Biomater* 8: 843-851.
- 10 26) Bigi A, Foresti E, Gandolfi M, Gazzano M, Roveri N. isomorphous substitutions in β -tricalcium phosphate: the different effects of zinc and strontium. *J Inorg Biochem* 1997 66: 259-265.
- 27) Mathew M, Schroeder LW, Dickens B, Brown WE. The crystal structure of α -Ca₃(PO₄)₂. *Acta Cryst.* (1977). B33, 1325-1333.
- 15 28) Yashima M, Sakai A, Kamiyama T, Hoshikawa A. Crystal structure analysis of β -tricalcium phosphate Ca₃(PO₄)₂ by neutron powder diffraction (2003) 175(2): 272-277.
- 29) Rodriguez-Lorenzo LM, Hart JN, Gross KA. Structural and Chemical Analysis of Well-Crystallized Hydroxyfluorapatites 2003 *J Phys Chem B.* 107: 8316-8320.
- 30) Mestres G, Le Van C, Ginebra M-P. Silicon-stabilized α -tricalcium phosphate and its use in a calcium phosphate cement: Characterization and cell response. *Acta Biomater* 2012, 8: 1169-1179.
- 20 31) Landi E, Tampieri A, Celotti G, Sprio S, Pressato D, De Luca C. WO2007045954: A plurisubstituted hydroxyapatite and the composite thereof with a natural and/or synthetic polymer, their preparation and uses thereof. PCT/IB2006/002844, 2006.
- 32) Sprio S, Tampieri A, Landi E, Sandri M, Martorana S, Celotti G, Logroscino G. (2008) Physico-chemical properties and solubility behaviour of multi-substituted hydroxyapatite powders containing silicon. *Mater Sci Eng C* 28, 179-187.
- 25 33) Tampieri A, Landi E, Sandri M, Pressato D, Rivas Rey J, Banobre Lopez M, Marcacci M. WO2012014172: Intrinsically Magnetic Hydroxyapatite. PCT/IB2011/053362, 2010.
- 34) Landi E, Logroscino G, Proietti L, Tampieri A, Sandri M, Sprio S. Biomimetic Mg-substituted hydroxyapatite: from synthesis to in vivo behaviour. *J Mater Sci Mater Med.* 2008;19:239-47.
- 30 35) Barkarmo S, Wennerberg A, Hoffman M, Kjellin P, Breiding K, Handa P, y otros, Nano-hydroxyapatite-coated PEEK implants: a pilot study in rabbit bone. *J Biomed Mater Res A.* 2013;101:465-71.
- 36) Landi E, Tampieri A, Celotti G, Belmonte MM, Logroscino G. Synthetic biomimetic nanostructured hydroxyapatite. *Key Eng Mat.* 2005;284-286:949-52.
- 35 37) Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, y otros, Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res.* 2013;28:2-17.
- 38) Landi E, Sprio S, Sandri M, Tampieri A, Bertinetti L, Martra G. (2008) Development of Multisubstituted Apatites for Bone Reconstruction. *Key Eng. Mater* 361-363, 171-174.
- 40 39) Landi E, Tampieri A, Celotti G, Vichi L, Sandri M. Influence of synthesis and sintering parameters on the characteristics of carbonate apatite. *Biomaterials* 25 (2004) 1763-1770.
- 40) Bandyopadhyay A, Petersen J, Fielding G, Banerjee S, Bose S. ZnO, SiO₂, and SrO doping in resorbable tricalcium phosphates: Influence on strength degradation, mechanical properties, and in vitro bone-cell material interactions. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* Noviembre 2012;100(8):2203-12.
- 45 41) Reid JW, Tuck L, Sayer M, Fargo K, Hendry JA. Synthesis and characterization of single-phase silicon-substituted alpha-tricalcium phosphate. *Biomaterials.* Mayo 2006;27(15):2916-25.
- 42) Liu WZ, Zhang JT, Weiss P, Tancret F, Bouler JM (2013) The influence of different cellulose ethers on both the handling and mechanical properties of calcium phosphate cements for bone substitution. *Acta Biomaterialia* 9: 5740-5750.

REIVINDICACIONES

1. Cemento de apatita inyectable, en el que el calcio en el fosfato tricálcico en la fase α está parcialmente sustituido con estroncio y el fosfato en la fase α está parcialmente sustituido opcionalmente con silicio, dicho cemento que comprende al menos un polímero de origen natural y/o al menos un polímero bioerosionable y/o proteínas y/o polisacáridos vegetales, y opcionalmente aditivos para regular el tiempo de endurecimiento, y en el que el fosfato tricálcico en la fase β también está presente, dicha fase β del fosfato tricálcico se mantiene en el intervalo de 20 % a 30 % con respecto al total de fases $\alpha+\beta$.
2. El cemento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en dicho fosfato tricálcico en la fase β , el calcio está parcialmente sustituido con estroncio y/o magnesio y el fosfato está parcialmente sustituido opcionalmente con silicio.
3. El cemento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que los iones sustituyentes están preferentemente presentes en las siguientes relaciones con respecto a los iones calcio o fosfato originales: de 0,1 a 50 % de estroncio a calcio, de 0 a 20 % de silicio a fosfato, de 0 a 10 % de magnesio a calcio, de 0 a 15 % de carbonato a fosfato, de 0 a 30 % de hierro a calcio.
4. El cemento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho polímero de origen natural y/o al menos un polímero bioerosionable están presentes en una concentración comprendida entre 0,1 y 6 % en peso, preferentemente 2 %, y/o dichas proteínas y/o dichos polisacáridos vegetales están presentes en una concentración de 0 a 50 % en peso.
5. El cemento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho polímero de origen natural se selecciona del grupo que consiste en alginato, gellan, celulosa, colágeno, gelatina, quitosano, xantano y soja y dicho polímero bioerosionable se selecciona del grupo que consiste en policaprolactona, ácido poliláctico, ácido poliácrico y alcohol polivinílico.
6. El cemento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además hidroxiapatita superparamagnética sustituida con hierro.
7. Procedimiento de preparación en fase sólida del cemento de las reivindicaciones 1-6 que comprende las etapas de:
 - a) añadir polvo de carbonato de estroncio y opcionalmente sílice a carbonato de calcio en polvo y fosfato dicálcico dibásico anhidro y mezclar en seco;
 - b) prensar los polvos obtenidos con el fin de producir gránulos;
 - c) calentar dichos gránulos a temperaturas superiores a 1.200 °C en el caso de carbonato de estroncio o superiores a 1.000 °C en el caso de la sílice;
 - d) enfriar a una velocidad de enfriamiento de manera que la fase β del fosfato tricálcico permanezca en el intervalo de 20 % a 30 % con respecto al total de fases $\alpha+\beta$;
 - e) moler dichos gránulos con el fin de formar un polvo;
 - f) opcionalmente añadir glicerol en una relación de polvo a glicerol que varía de 0,1 % a 10 % p/p;
 - g) añadir una solución acuosa de dihidrato de hidrógeno fosfato de sodio que contenga al menos un polímero de origen natural y/o al menos un polímero bioerosionable y/o proteínas y/o polisacáridos vegetales en una concentración comprendida entre 0,1 y 50 % en peso con respecto a dicha solución, y opcionalmente aditivos para regular los tiempos de endurecimiento.
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que en dicha etapa a) el estroncio está presente en una relación de $\text{Sr}/(\text{Ca}+\text{Sr})$ comprendida entre 0,1 y 50 % molar.
9. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-8, en el que se añade silicio en la etapa a) en una relación de Si/PO_4 comprendida entre 0,1 y 20 %.
10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, que comprende un etapa adicional e') en el que se añade un polvo de α -TCP dopado con silicio.
11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que en dicho polvo α -TCP la relación de Si/PO_4 está comprendida entre 0,1 y 20 % en peso con respecto al total.
12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-11, que comprende una etapa adicional e'') en el que se añade un polvo de hidroxiapatita disustituido con iones magnesio (Mg^{2+}) y carbonato (CO_3)²⁻.

13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la relación Mg/Ca está comprendida entre 0,1 y 10 %, preferentemente no menor del 3 %, y en el que la relación de CO_3/PO_4 está comprendida entre 0,1 y 20 %, preferentemente no menor del 8 %.
- 5 14. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-13, que comprende una etapa adicional e^v) en el que se añade un polvo de hidroxiapatita disustituido con iones estroncio (Sr^{2+}) e iones carbonato (CO_3^{2-}).
15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la relación de Sr/(Ca+Sr) está comprendida entre 0,1 y 50 %, preferentemente no menos de 8 %, y en el que la relación de CO_3/PO_4 está comprendida entre 0,1 y 20 %, preferentemente no menos del 8 %.
- 10 16. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-15, que comprende una etapa adicional e^{vi}) en el que se añade la hidroxiapatita superparamagnética sustituida con iones Fe^{2+} y Fe^{3+} .
17. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-16, en el que en la etapa c) los gránulos se calientan a una temperatura superior a 1.200 °C, preferentemente a 1.400 °C, durante un período de tiempo comprendido entre 1 y 20 horas, preferentemente durante 1 hora.
- 15 18. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-17, en el que en la etapa d) el enfriamiento se lleva a cabo preferentemente de forma rápida para estabilizar parcialmente el α -TCP frente a la recristalización del polimorfo β -TCP.
19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en el que dicho enfriamiento se lleva a cabo durante un período de tiempo comprendido entre 0,1 y 1 minuto y se lleva a cabo hasta que se alcanza una temperatura inferior a la temperatura necesaria para evitar la cristalización del polimorfo β -TCP.
- 20 20. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-19, en el que en la etapa f) la solución acuosa comprende iones fosfato en una concentración comprendida entre 2,5 y 7 %, preferentemente 5 %.
21. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-20, en el que la relación de líquido/polvo se ajusta en el intervalo 0,3-0,6, preferentemente 0,43.
22. El cemento inyectable obtenido con el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 7-21.
- 25 23. El cemento de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o 22 para su uso en la regeneración ósea.
24. El cemento de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o 22 para su uso en la vertebroplastia y la cifoplastia y en patologías **caracterizadas por** la pérdida de sustancia ósea.
25. El sistema de liberación de fármaco que comprende el cemento de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o 22.

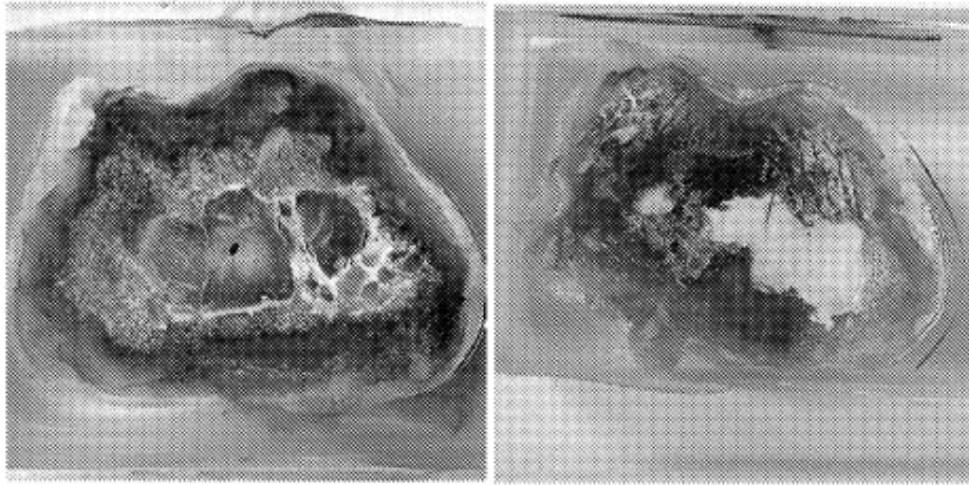


FIGURA 1

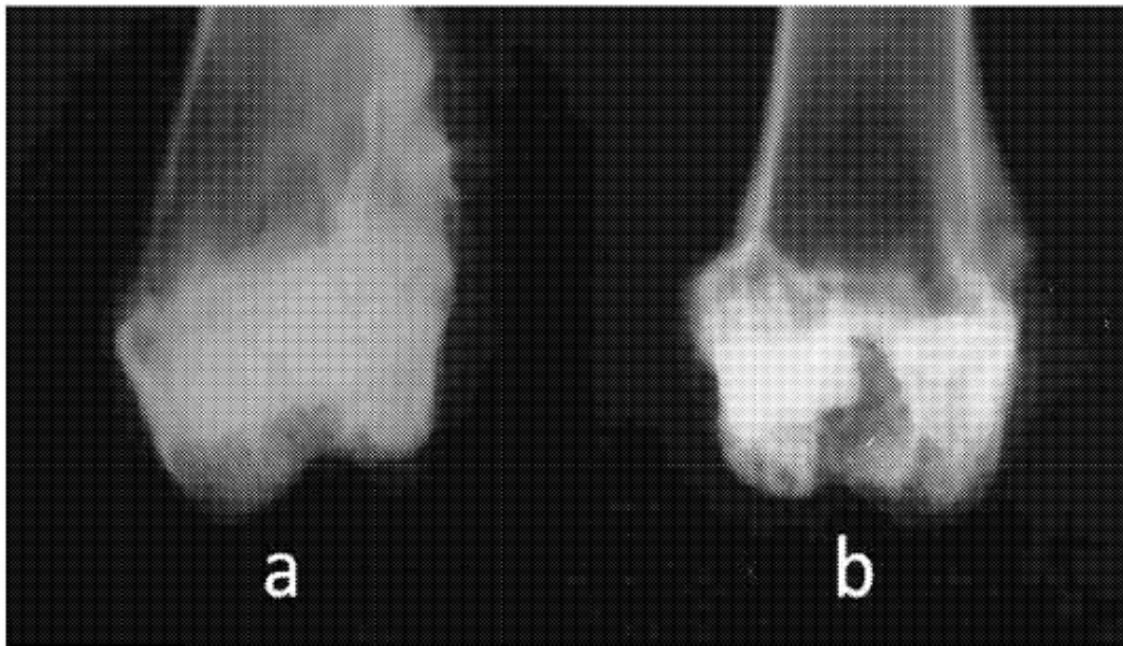


FIGURA 2

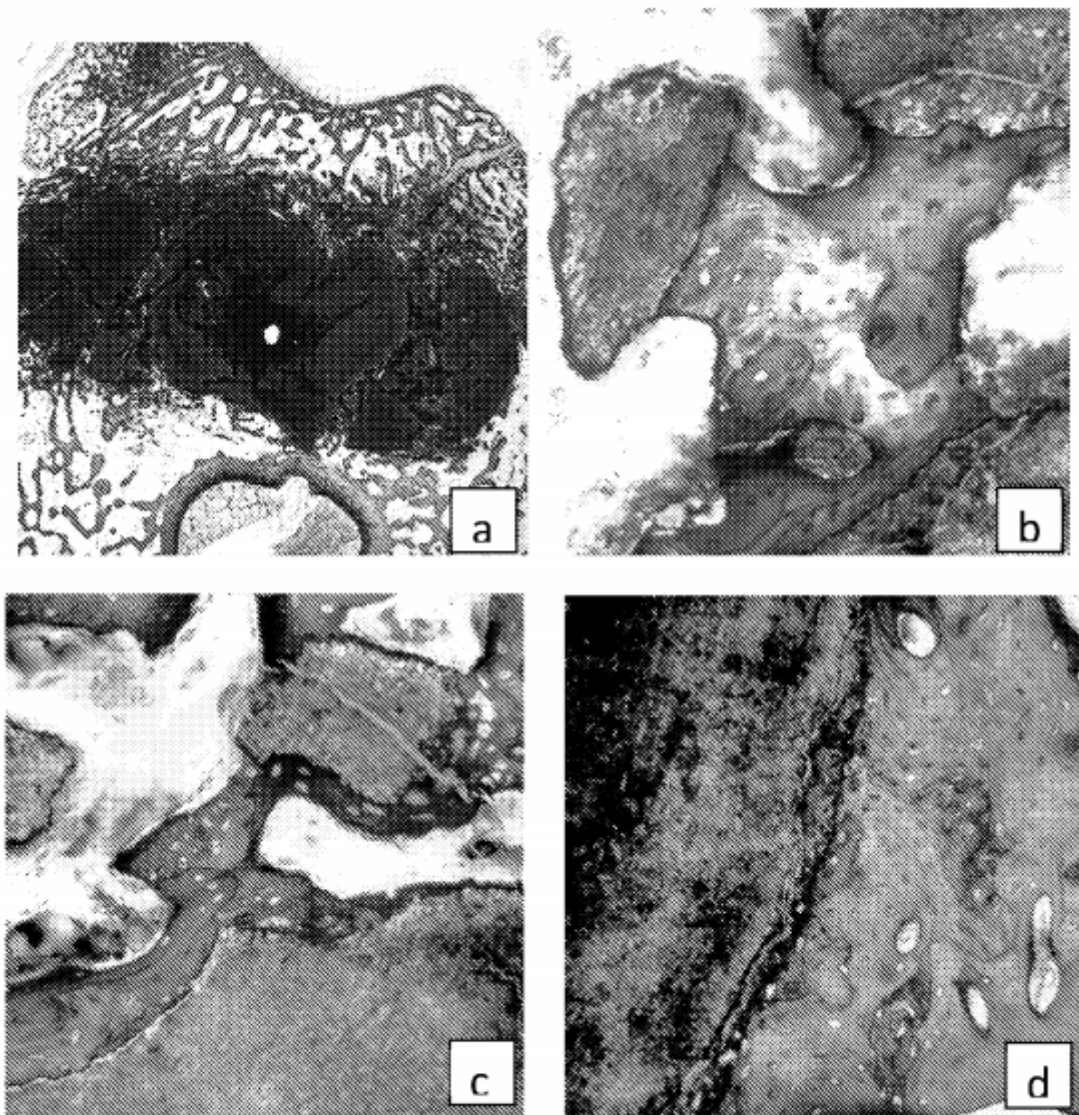


FIGURA 3

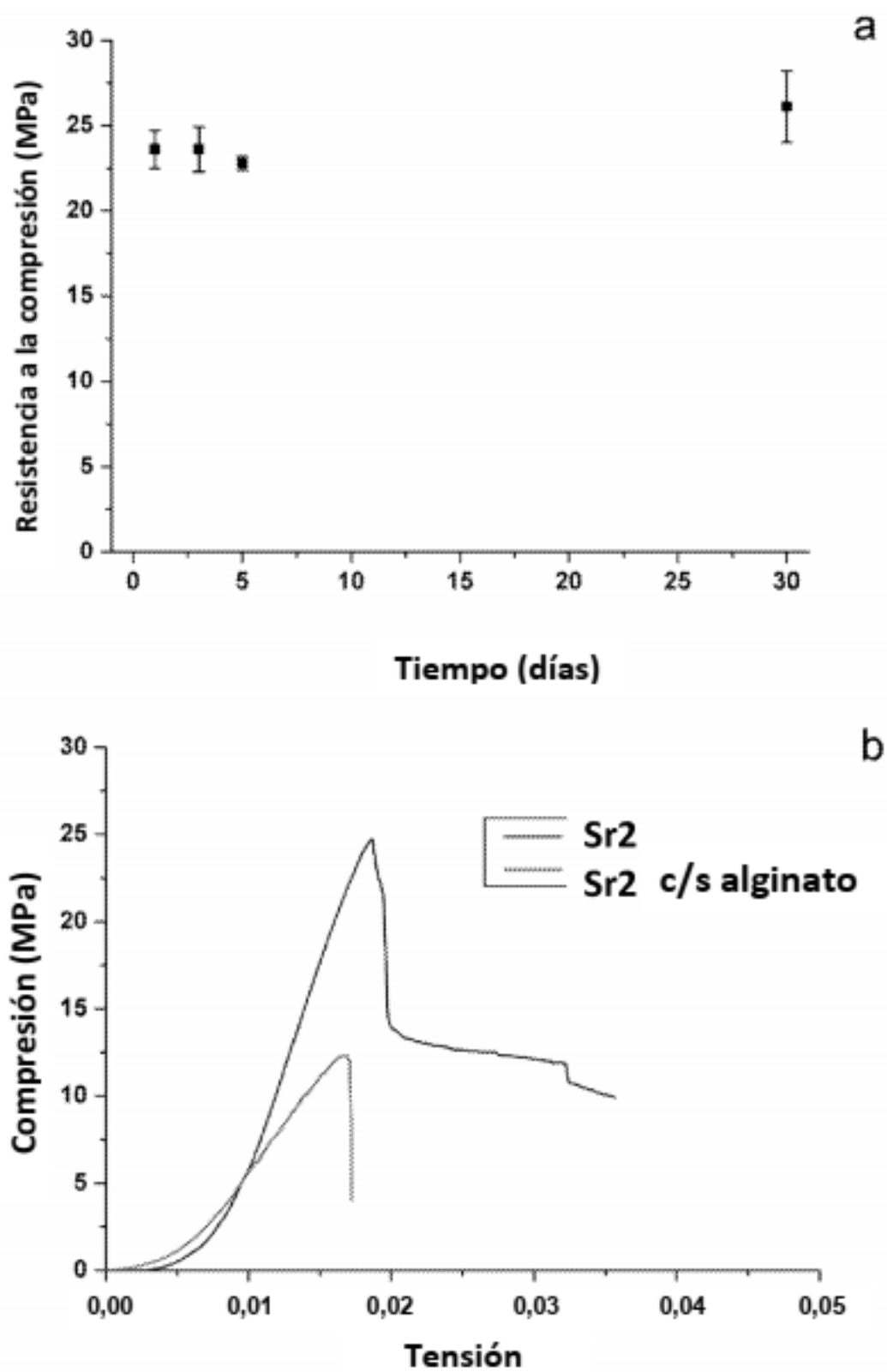


FIGURA 4