



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 301 320**

② Número de solicitud: 200503094

⑤ Int. Cl.:
A61K 6/033 (2006.01)
A61K 6/06 (2006.01)
A61L 24/02 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **15.12.2005**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2008**

Fecha de la concesión: **08.04.2009**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **01.05.2009**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

⑰ Titular/es: **Faleh Tamimi Mariño**
c/ Fermín Caballero, 62 - 14 C
28034 Madrid, ES
Enrique López Cabarcos,
Luis Blanco Pérez,
Carmen Rueda Rodriguez,
Isabel Fernández-Tresguerres Hernández-Gil y
Jesús Torres García-Denche

⑱ Inventor/es: **Tamimi Mariño, Faleh;**
López Cabarcos, Enrique;
Blanco Pérez, Luis;
Rueda Rodriguez, Carmen;
Fernández-Tresguerres Hernández-Gil, Isabel y
Torres García-Denche, Jesús

⑳ Agente: **No consta**

⑳ Título: **Granulado de cemento de brushita fraguado con ácido glicólico para regeneración ósea.**

㉑ Resumen:

Granulado de cemento de brushita fraguado con ácido glicólico para regeneración ósea.

La presente invención se refiere a:

La preparación de un cemento que incluye en su composición un primer componente que incluye un fosfato cálcico básico, un segundo componente que incluye un fosfato cálcico ácido, un tercer componente que incluye una solución de ácido glicólico, y un cuarto componente que incluye un aditivo para controlar la reología y la cohesión del cemento. El cuarto componente se refiere al uso del condroitina 4-sulfato, condroitina 6-sulfato y/o gel de sílice. El condroitina 4 sulfato, el condroitina 6 sulfato y el ácido glicólico sirven también para controlar el tiempo de la reacción de fraguado. Los distintos componentes se mezclan, se dejan fraguar y con el material fraguado se fabrican gránulos. Los gránulos se emplean en regeneración ósea en cirugía dental, concretamente para aumentar la masa ósea necesaria para colocar implantes dentales. Este nuevo material es osteoconductor, reabsorbible por el organismo y tiene propiedades mecánicas adecuadas para su uso clínico.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Granulado de cemento de brushita fraguado con ácido glicólico para regeneración ósea.

5 Campo de la técnica

La invención se encuadra en el sector técnico de los biomateriales, mas concretamente en el relativo a los materiales empleados para la regeneración ósea en odontología, y en concreto en el sector de los cementos de fosfato cálcico. Esta patente esta relacionada en un primer aspecto a la mejora del tiempo de fraguado de los cementos de fosfato cálcico, en un segundo aspecto a la mejora de la cohesión de los cementos de fosfato cálcico, y en tercer lugar a la fabricación un material granulado para regeneración ósea odontológica a partir de un cemento fraguado de fosfato cálcico.

Técnica precedente

Existe un amplio número de patologías en las que se genera una perdida de masa ósea que conlleva una serie de problemas. Esto ocurre en pacientes con osteoporosis, en fracturas traumatológicas, fracturas patológicas y en la reabsorción alveolar posterior a una extracción dental, entre otros. La necesidad de encontrar una solución a dichos problemas es evidente.

La investigación sobre materiales adecuados para reparar o reemplazar segmentos óseos del sistema musculoesquelético se realiza desde hace más de un siglo. La cirugía de injerto por medio de hueso autógeno, es decir hueso derivado de otro sitio del cuerpo es uno de los métodos mas utilizados para rellenar una cavidad ósea y reemplazar hueso perdido durante una extirpación de tumores. Los autoinjertos son claramente osteogénicos pero existe un suministro limitado de hueso. Además, la necesidad de un segundo sitio quirúrgico para recoger el injerto somete al paciente a un trauma adicional. Para evitar el trauma añadido, los aloinjertos, es decir un injerto de hueso entre individuos de la misma especie pero genotipo dispar, pueden usarse en lugar de los autoinjertos. Sin embargo, los aloinjertos demuestran una capacidad osteogénica inferior y la nueva formación de hueso puede producirse a una velocidad más lenta. Este tipo de injerto también exhibe una velocidad de reabsorción superior, una respuesta inmunogénica mayor y menos revascularización. Otro problema con los aloinjertos es que pueden presentar infecciones víricas, tales como el virus de la hepatitis y el VIH. Por lo tanto, son necesarios controles microbiológicos cuidadosos antes de que pueda realizarse el trasplante

Con el objetivo de reducir o eliminar la necesidad del injerto óseo, se han realizado investigaciones para encontrar un sucedáneo de mineral óseo artificial. Sin embargo, existen requisitos substanciales para tales materiales. En primer lugar, debe ser posible usarlos en defectos óseos y deben reabsorberse y/o integrarse completamente dentro del hueso a lo largo del tiempo. Si se extirpa un tumor del hueso, debe ser posible inyectar los materiales y rellenar la cavidad en el hueso. También debe ser posible usar dichos sucedáneos de mineral óseo para la fijación adicional de fracturas osteoporóticas. Adicionalmente debe ser posible inyectar el material y, al mismo tiempo, si es necesario, contribuir a la fijación de la fractura. No es esencial que el material sucedáneo de mineral óseo sea suficientemente resistente para estabilizar la fractura. Sin embargo, el material debe ser suficientemente resistente para disminuir significativamente el tiempo en que es necesaria una escayola o un soporte externo ayudando a la estabilidad y al alineamiento de la fractura.

Por tanto idealmente, un material sucedáneo de mineral óseo endurecido debe exhibir osteoinducción, es decir el sucedáneo debe reclutar células mesenquimales situadas cerca del implante y de la revascularización diferenciándolas en células que producen hueso. El material endurecido también debe exhibir osteoconducción, es decir, el sucedáneo debe actuar como enrejado para la formación de nuevo hueso. Las propiedades mecánicas del sucedáneo de mineral óseo deben ser tan cercanas al hueso esponjoso, como sea posible. El sucedáneo también debe ser biocompatible, es decir aceptado por los tejidos, no alérgico, no toxico y no carcinogénico. Además, el sucedáneo debe ser al menos parcialmente biodegradable partiendo del post operatorio pero con una cierta resistencia durante 1 a 6 meses.

Un amplio numero de estos cementos de fosfato cálcico ya son conocidos; se preparan a partir de dos componentes (polvo/líquido) mezclándolos intra-quirúrgicamente y aplicándolos en forma de una pasta, con una consistencia adecuada, sobre la localización quirúrgica apropiada y dejándolos endurecer *in situ*.

Los materiales que fraguan para formar un producto compuesto de un fosfato cálcico mineral tiene un especial interés ya que estos productos se asemejan mucho a la fase mineral del hueso natural y son susceptibles al remodelado óseo y reabsorción, lo cual los convierte en productos con un gran interés en el campo de la regeneración ósea.

A pesar de que se han desarrollado diferentes formulaciones de cementos de fosfato cálcico todavía existe la necesidad de obtener formulaciones mas avanzadas que superen las desventajas que tiene los actuales cementos. Las desventajas de estos cementos que deben ser mejoradas son:

- a) tiempos de fraguado inadecuados (demasiados cortos o demasiado largos)
- b) baja inyectabilidad
- c) propiedades mecánicas reducidas especialmente la fuerza de compresión y de tensión.

ES 2 301 320 B1

d) poca cohesión

e) reabsorción inadecuada, los actuales cementos ó son reabsorbidos demasiado rápidamente creando una espacio entre el hueso neoformado y el injerto, ó son reabsorbidos demasiado lentamente.

5

Para superar estas desventajas se han propuesto algunas mejoras que sin embargo suelen conllevar problemas asociados. Varios autores han estudiado la influencia del ácido cítrico como retardante en la reacción de fraguado del cemento así como el ácido acético y su efecto acelerador en la reacción de fraguado.

10

En la patente WO0182834 BARRALET se describe el uso de ácidos oligocarboxílicos en la reacción de fraguado de los cementos de fosfato cálcico para obtener mejores propiedades mecánicas, mas concretamente el uso del ácido cítrico. No obstante, el ácido cítrico no puede ser empleado a concentraciones superiores a 0.5M en el componente líquido del cemento, ya que forma en el cemento una fase de citrato cálcico soluble en agua que compromete sus propiedades mecánicas. En dicha patente no se cita al uso del ácido glicólico, ya que el ácido glicólico tiene un solo grupo carboxílico, y dicha patente se centra en los ácidos que contiene dos o mas grupos carboxílicos. El uso del ácido glicólico es descrito por primera vez en nuestra solicitud de patente ya que la baja solubilidad de su sal de calcio permite usarlo a mayores concentraciones que el ácido cítrico.

15

20

En la patente US4,880,610 CONSTANTZ se describe un método en el que se mezcla el cemento con una solución de ácido fosfórico 100% para inducir su fraguado. Es obvio que la utilización de ácido fosfórico al 100% puede tener complicaciones clínicas.

25

En un intento de mejorar la inyectabilidad de los cementos de fosfato cálcico, se han estudiado sus propiedades reológicas y la influencia en las mismas de diversos aditivos en el componente líquido del cemento: ácido láctico, glicerol, ácido cítrico y polímeros solubles (Leroux y cols.: "Effects of various adjuvants (lactic acid, glicerol and chitosan) on the injectability of a calcium phosphate cement". Bone 1999;25(2):31-34) y (Ginebra MP y cols.: "Mechanical and rheological improvement of a calcium phosphate cement by addition of a polymeric drug". J Biomed Mater Res 2001;57(1):113-118).

30

En nuestra patente describimos el uso del gel de sílice y del condroitin 4 sulfato como aditivos para mejorar la cohesión y la reología del cemento.

35

En la patente US2005009176 CONSTANZ se describe el uso de soluciones de sílice para aumentar la inyectabilidad del cemento de fosfato cálcico, no obstante en dicha patente no se baraja la posibilidad de utilizar geles de sílice en vez de soluciones de sílice.

40

En la patente US6733582 BOHNER se describe el uso de un glucosaminoglicano concretamente el ácido hialurónico y sus sales para obtener una mejor cohesión del cemento, no obstante, en dicha patente no se describe explícitamente el uso del condroitin sulfato como aditivo para mejora la reología y cohesión del cemento, y tampoco se describe la aplicación del condroitin sulfato como agente retardante en el fraguado del cemento.

45

En la patente US5,129,905 CONSTANZ se describe el uso de mono-calcio fosfato para inducir la reacción de fraguado, no obstante, el objetivo final es la obtención de un material de hidroxiapatita, el cual tiene una reabsorción muy lenta. Por lo tanto es inadecuado para la regeneración ósea odontológica ya que el ritmo de reabsorción ideal de un biomaterial de regeneración ósea tendría que aproximarse al máximo a la velocidad de formación espontánea de hueso nuevo, y esta oscila alrededor de 20 micrones por día.

50

Tampoco es deseable una reabsorción demasiado rápida, ya que esta provocaría la formación de un espacio de discontinuidad entre el hueso neoformado y el biomaterial que puede provocar inflamaciones e inestabilidad. Esto ocurre, por ejemplo, cuando se emplea el yeso como material para la regeneración ósea.

55

En la patente PCT/EP98/06330 se describe un fosfato cálcico que contiene brushita (dicalcio fosfato dihidrato; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) como producto final de la reacción de fraguado. Este cemento tiene una reabsorción demasiado veloz *in vivo* conllevando a una inestabilidad mecánica y reacciones inflamatorias.

60

Otro aspecto de la patente que solicitamos esta relacionado con la fabricación de un granulado a partir del cemento ya fraguado de fosfato cálcico. Actualmente, dentro de los tratamientos implantológicos de regeneración ósea un aspecto importante es el de uso de granulados de fosfato cálcico. La mayoría de estos granulados están compuestos de hidroxiapatita o de [beta]-fosfato tricálcico, ambos tiene una lenta reabsorción *in vivo*. Los sistemas convencionales se basan en la obtención de los granulados de fosfato cálcico bien mediante la fabricación de cerámicas, o bien mediante su obtención de productos animales. En el caso de las cerámicas, el gran tamaño de cristal de estas complica su reabsorción *in vivo*, y en el caso de los fosfatos clásicos de origen animal puede plantear problemas infecciosos.

65

En la patente US6733582 (reivindicación 48) se reivindica la aplicación de matrices de cemento de fosfato calcio con sales de magnesio, una vez fraguados, como material de emplazamiento óseo, pero no se especifica en que forma, no muestran su efecto *in vivo* y tampoco especifica aplicación practica directa alguna.

ES 2 301 320 B1

La invención que presentamos concierne a un cemento de fosfato cálcico, un método de aumentar sus propiedades mecánicas, un método para mejorar su cohesión, un método para mejorar su tiempo de fraguado y la fabricación a partir de este cemento de un nuevo material para regeneración ósea odontológica en forma de granulado.

5 Problema técnico

Sería por lo tanto deseable obtener un cemento de fosfato cálcico más óptimo, esto es, con un buen tiempo de fraguado, que presente buenas propiedades mecánicas, que presente buenas propiedades reológicas, que presente buenas propiedades de cohesión, que no produzca problemas de biocompatibilidad relacionados con las alteraciones locales del pH *in vivo* y que presente una actividad biológica es decir, que estimule la regeneración ósea.

Para obtener una prolongación del tiempo de fraguado, la presente invención se centra en la adición de ácido glicólico a los componentes del cemento de fosfato cálcico. Este componente proporciona buenas propiedades mecánicas y una cierta actividad biológica ya que el ácido glicólico estimula la formación de interleuquina-6 la cual estimula el proceso de reabsorción de los gránulos. También empleamos el condroitin sulfato para obtener una prolongación del tiempo de fraguado del cemento.

Por otro lado, para obtener una cohesión mayor del cemento y una mejora de sus propiedades reológicas, añadimos geles de sílice que es un aditivo muy económico, así como el condroitin sulfato que tiene propiedades biológicas que pueden estimular el crecimiento óseo.

En esta patente se plantea la fabricación de gránulos a partir del cemento de fosfato cálcico después de haber fraguado, y su aplicación como material para regeneración ósea. De este modo conseguimos una mayor área superficial para el cemento, lo cual fomenta su reabsorción. Con el uso, en forma de granulado de un cemento "fraguado" de fosfato cálcico, basado en los minerales de brushita y fosfato tricálcico beta, mezclado con ácido glicólico, se obtiene una reabsorción mas controlada del material, con regeneración ósea con mejor calidad mas volumen y mas rápida.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo biomaterial para regeneración ósea en cirugía dental basada en elementos biocompatibles, biodegradables, osteoconductores y osteoinductores, a su procedimiento de obtención y a su forma de aplicación clínica. El nuevo producto para regeneración ósea dental esta compuesto de unos gránulos obtenidos de un cemento ya fraguado de brushita, con un tamaño de gránulo que fisiológicamente son asimilados por los tejidos óseos sin crear reacciones inmunitarias.

Antes de entrar en detalles sobre la invención; tiene que entenderse que la invención no esta limitada a las especificaciones particulares de la misma, ya que se pueden hacer variaciones de las especificaciones particulares y estar todavía dentro del ámbito de las reivindicaciones añadidas.

También debe entenderse que la terminología empleada es con el propósito de describir los detalles específicos, y no pretende ser limitante.

Se debe de tener en cuenta que el uso en esta descripción y en las reivindicaciones de los artículos el/la un/a/o incluye la referencia al plural a no ser que en el contexto se indique explícitamente lo contrario. Los términos técnicos y científicos utilizados aquí tiene el mismo significado que comúnmente entendería un sujeto con conocimiento en el campo al que pertenece esta invención.

Todas las publicaciones mencionadas aquí son incorporadas como referencias para el propósito de describir y revelar componentes que están descritos en dichas publicaciones que pueden ser usados en conexión con la presente invención.

El cemento óseo descrito en la presente invención tiene un componente sólido en forma de polvo y un componente líquido.

El componente sólido esta compuesto de un fosfato cálcico ácido, que puede ser el monofosfato cálcico, y de un fosfato básico que puede ser el [beta]-fosfato tricálcico.

El componente líquido puede estar compuesto de una solución de ácido glicólico, o bien de una solución de condroitin 4-sulfato, o bien de una solución de condritin 6-sulfato, o bien de un gel de sílice, o bien de un gel de sílice con condroitin 4-sulfato, o bien de un gel de sílice con condroitin 6-sulfato.

El componente líquido es mezclado con el componente sólido, manteniendo el pH por debajo de 6.5, para producir una pasta que posteriormente fragua y solidifica a 25°C, en un tiempo que varía entre 1 y 20 minutos según los aditivos, formando un material que consiste fundamentalmente de brushita. El cemento resultante tiene una proporción Ca:P molar que varía entre 1.00 y 1.67.

ES 2 301 320 B1

Al mezclar el polvo del cemento con la solución de ácido glicólico, se obtiene una ralentización de la reacción de fraguado cuando la molaridad de la solución de ácido glicólico aumenta hasta 2.5 molar. En la Figura 1 se representa la relación entre la molaridad del ácido glicólico en el componente líquido del cemento y el tiempo final de fraguado del cemento. Con la adición de ácido glicólico en el componente líquido del cemento, a concentraciones entre 1 y 3 molar, se consigue además un biomaterial con una mayor fuerza mecánica que el que se obtiene con ácido cítrico. En la Figura 2 se muestra el efecto del ácido glicólico añadido en el componente líquido sobre las propiedades mecánicas del cemento y se compara con el efecto producido por el ácido cítrico. Otros aditivos que se pueden añadir al cemento para variar el tiempo de fraguado son sodio pirofosfato, potasio pirofosfato, sodio acetato, glicolato sódico, glicolato cálcico, potasio acetato, sodio citrato, potasio citrato, sodio fosfocitrato, potasio fosfocitrato, sodio sulfato, potasio sulfato, calcio sulfato hemidrato, sodio dihidrógeno pirofosfato, magnesio sulfato, sodio bifosfonato y potasio bifosfonato.

Cuando se mezcla el polvo del cemento con una solución de condroitin 4-sulfato, o bien una solución de condroitin 6-sulfato, o bien de un gel de sílice, o bien de un gel de sílice con condroitin 4-sulfato, o bien de un gel de sílice con condroitin 6-sulfato se consigue una pasta de fraguado mas consistente y una mayor cohesión del cemento. Además el uso del condroitin sulfato en el componente líquido del cemento prolonga el tiempo de fraguado del cemento. En la Figura 3 se muestra la relación entre la concentración de condroitin 4-sulfato (C-4S) en el componente líquido del cemento y el tiempo de fraguado final.

Bien en la fase líquida ó en la fase sólida, al cemento se le puede incorporar además alguna otra sustancia activa, farmacéutica o fisiológica, seleccionada del grupo de antiinflamatorios, antibióticos, proteínas y péptidos para dotar al cemento de propiedades específicas.

La reología del cemento se puede controlar adicionando en la fase líquida gel de sílice o bien otras sustancias como condroitin 4-Sulfato, condroitin 6-Sulfato ácido hialuronico, sales de hialuronato, dextran, alginato, quitosano, goma xantana y hidroxipropilmetil celulosa.

Una vez fraguado el cemento descrito en esta invención, se procede a la fabricación de gránulos o bolas pequeñas y al filtrado de estos para obtener un tamaño de partícula dado. Gránulos con un rango de tamaño entre 0.2 mm y 2.0 mm han sido aplicados en procedimientos de regeneración ósea en ensayos animales *in vivo*. Cuando se usan los gránulos se han obtenido resultados positivos de regeneración ósea. En la Figura 4 se puede observar que en un defecto óseo tratado con granulado se produce regeneración ósea mientras que en la muestra control que se enseña en la Figura 5 no se produce. Se observa en estas micrografías teñidas con azul toluidina, como el uso del granulado de cemento fraguado incrementa el crecimiento óseo (azul claro) en el los defectos óseos en la calota de un conejo, mientras que en los defectos sin granulado no hay regeneración ósea alguna. Los gránulos o “bolas pequeñas” se pueden fabricar mediante la fragmentación del cemento con un mortero y se supone que gránulos de diferente tamaño darían el mismo resultado.

40 Modos de realización de la invención

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, los cuales no pretenden ser limitativos de su alcance.

45 Ejemplo número 1

Las proporciones de la materia prima para realizar el cemento son las siguientes:

Componente en polvo:

50 Monofosfato cálcico anhidrato 0.8 g

Fosfato tricálcico beta 1.4 g

55 Componente líquido:

Ácido glicólico con una concentración que puede oscilar entre 0.5M y 3.5M

60 El componente en polvo es mezclado con un mortero hasta conseguir una mezcla homogénea de las dos sustancias que lo constituyen. El componente en polvo es mezclado con el componente líquido durante un periodo de 30 segundos hasta 2 minutos en una proporción de polvo (gramos) a líquido (ml) que puede estar entre 1 g/1 ml hasta 3 g/1 ml. Una vez fraguado el cemento se procede a su granulado con un mortero y posterior filtrado con unos tamices para obtener un tamaño de partícula de entre 0.2 mm - 2 mm.

65 Los gránulos pueden ser posteriormente aplicados en cirugía oral para regeneración ósea.

ES 2 301 320 B1

Ejemplo número 2

Las proporciones de la materia prima para realizar el cemento son las siguientes:

5 Componente en polvo:

 Monofosfato cálcico anhidrato 0.8 g

 [beta]-Fosfato tricálcico 1.4 g

10 Componente líquido: Una solución de condroitin 4-sulfato en una concentración peso/peso de entre 0.5% hasta 6%. Además el líquido también puede contener ácido glicólico en una concentración de entre 0.5M hasta 3.5M. El componente en polvo es mezclado con el componente líquido durante un periodo de 30 segundos hasta 2 minutos. En una proporción de polvo (gramos) a líquido (ml) que puede estar entre 1 g/1 ml hasta 3 g/1 ml.

15 Una vez fraguado el cemento se procede a su granulado con un mortero y posterior filtrado con unos tamices para obtener un tamaño de partícula de entre 0.2 mm - 2 mm. Los gránulos pueden ser posteriormente aplicados en cirugía oral para regeneración ósea.

Ejemplo número 3

20 Las proporciones de la materia prima para realizar el cemento son las siguientes:

 Componente en polvo:

25 Monofosfato cálcico anhidrato 0.8 g

 Fosfato tricálcico beta 1.4 g

30 Componente líquido: un gel de sílice con una concentración de sílice en torno a 5 g/L hasta 15 g/L, mas preferiblemente entre 10 g/L y 15 g/L.

35 El gel de sílice se puede realizar por ejemplo diluyendo 15 gramos de dióxido de silicio en 250 ml de una solución de hidróxido de sodio a 2M, luego se diluye con agua destilada hasta conseguir una concentración de dióxido de silicio de 15 g/L en la solución y se le añade gota a gota un ácido (puede ser el glicólico, cítrico o fosfórico) hasta conseguir que el pH de la solución baje de pH 6.0 (el pH puede estar entre 6.0 y 2.0), posteriormente se deja polimerizar la solución hasta que se forme el gel.

40 El componente en polvo es mezclado con el componente líquido durante un periodo de 30 segundos hasta 2 minutos. En una proporción de polvo (gramos) a líquido (ml) que puede estar entre 1 g/1 ml hasta 3 g/1 ml.

45 Una vez fraguado el cemento se procede a su granulado con un mortero y posterior filtrado con unos tamices para obtener un tamaño de partícula de entre 0.2 mm - 2 mm. Los gránulos pueden ser posteriormente aplicados en cirugía oral para regeneración ósea.

Ejemplo número 4

45 Las proporciones de la materia prima para realizar el cemento son las siguientes:

 Componente en polvo:

50 Monofosfato cálcico anhidrato 0.8 g

 Fosfato tricálcico beta 1.4 g

55 Componente líquido: un gel de sílice con una concentración de sílice en torno a 5 g/L hasta 15 g/L, preferiblemente entre 10 g/L y 15 g/L combinado con condroitin 4-sulfato en una concentración peso/peso entre 0.5% y 6%.

60 El gel de sílice se puede realizar por ejemplo diluyendo 15 gramos de dióxido de silicio en 250 ml de una solución de hidróxido de sodio 2M, luego se diluye con agua destilada hasta conseguir una concentración de dióxido de silicio de 15 g/L en la solución y se le añade gota a gota un ácido (puede ser el glicólico, cítrico o fosfórico) hasta conseguir que el pH de la solución baje de pH 6.0 (el pH puede estar entre 6.0 y 2.0) y posteriormente se le añade el condroitin 4-sulfato para obtener un concentración del gel en la solución entre 0.5% hasta 6% y se deja polimerizar la solución hasta que se forme el gel.

65 El componente en polvo es mezclado con el componente líquido durante un periodo de 30 segundos hasta 2 minutos. En una proporción de polvo (gramos) a líquido (ml) que puede estar entre 1 g/1 ml hasta 3 g/1 ml.

70 Una vez fraguado el cemento se procede a su granulado con un mortero y posterior filtrado con unos tamices para obtener un tamaño de partícula de entre 0.2 mm - 2 mm. Los gránulos pueden ser posteriormente aplicados en cirugía oral para regeneración ósea.

ES 2 301 320 B1

REIVINDICACIONES

1. Un cemento para uso quirúrgico que está compuesto de: un primer componente que consta de un fosfato cálcico básico; un segundo componente que consta de un fosfato cálcico ácido; un tercer componente que consiste en una solución acuosa de ácido glicólico; un cuarto componente que incluye un aditivo para controlar la cohesión del cemento. Los componentes son mezclados de forma que el pH durante la reacción de fraguado es menor de 6.5. El producto final de la reacción de fraguado comprende fosfato dicálcico dihidrato ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).
2. El cemento según la reivindicación 1, el primer componente comprende [beta]- tricalcio fosfato.
3. El cemento según la reivindicación 1, el segundo componente comprende monocalcio fosfato.
4. El cemento según la reivindicación 1, el segundo componente comprende monocalcio fosfato monohidrato.
5. El cemento según la reivindicación 1 el tercer componente se presenta en una concentración entre 0.5M y 3.5M.
6. El cemento según la reivindicación 1, donde el tercer componente se presenta en una proporción respecto al conjunto de los dos primeros componentes de 1 g/ml hasta 3.0 g/ml.
7. El cemento según la reivindicación 1, donde el cemento comprende un aditivo para controlar el tiempo de fraguado del cemento.
8. El cemento según la reivindicación 7, donde los aditivos para el tiempo de fraguado son seleccionados del grupo sodio pirofosfato, potasio pirofosfato, sodio acetato, potasio acetato, sodio citrato, potasio citrato, sodio fosfocitrato, potasio fosfocitrato, sodio sulfato, potasio sulfato, calcio sulfato hemidrato, sodio dihidrógeno pirofosfato, magnesio sulfato, sodio bifosfonato y potasio bifosfonato.
9. El cemento según la reivindicación 7, donde los aditivos para el tiempo de fraguado son seleccionados del grupo Condroitina 4-Sulfato, Condroitina 6-Sulfato.
10. El cemento según la reivindicación 7, donde los aditivos para el tiempo de fraguado son seleccionados del grupo ácido glicólico, glicolato sódico y glicolato cálcico.
11. El cemento según la reivindicación 1, donde el cuarto componente del cemento comprende un aditivo para controlar la reología del cemento.
12. El cemento según la reivindicación 11, donde los aditivos para controlar la reología son seleccionados del grupo que consiste en Condroitina 4-Sulfato, Condroitina 6-Sulfato y gel de sílice.
13. El cemento según la reivindicación 11, donde los aditivos para controlar la reología son seleccionados del grupo que consiste en ácido hialurónico, sales de hialuronato, dextran, alginato, Quitosano, goma xantana y hidroxipropilmetil celulosa.
14. El cemento según la reivindicación 1, donde el cuarto componente del cemento comprende un aditivo para controlar la cohesión del cemento.
15. El cemento según la reivindicación 14, donde los aditivos para controlar la cohesión son seleccionados del grupo que consiste en condroitin 4-sulfato, condroitin 6- sulfato.
16. El cemento según la reivindicación 15 donde la concentración del condroitin 4- sulfato y condroitin 6-sulfato esta entre 0.5% y 6% en el tercer componente del cemento.
17. El cemento según la reivindicación 12 donde la concentración en el tercer componente del cemento del condroitin 4-sulfato y condroitin 6-sulfato esta comprendida entre 0.5% y 6%.
18. El cemento según la reivindicación 14, donde los aditivos para controlar la cohesión son seleccionados del grupo que consiste en gel de sílice.
19. El cemento según la reivindicación 14, donde los aditivos para controlar la cohesión son seleccionados del grupo que consiste en gel de sílice combinado con condroitin 4-sulfato o con condroitin 6-sulfato según la reivindicación 17.
20. El cemento según la reivindicación 18, donde la concentración de la sílice en el gel es entre 5 g/L y 15 g/L en el tercer componente del cemento.
21. El cemento según la reivindicación 12, donde la concentración de la sílice en el gel es de 5 g/L hasta 15 g/L en el tercer componente del cemento.

ES 2 301 320 B1

22. El cemento según la reivindicación 1, donde el tiempo final de la reacción de fraguado de la pasta del cemento a 25°C esta entre 1 y 20 minutos.

5 23. El cemento según la reivindicación 1 donde el producto final de la reacción de fraguado es utilizado para producir gránulos o bolas pequeñas.

24. El cemento según la reivindicación 20 donde los gránulos o bolas pequeñas son utilizados para regeneración ósea en cirugía dental.

10 25. El cemento según la reivindicación 20 donde los gránulos o bolas pequeñas tienen un tamaño entre 0.02 y 2.0 mm.

15 26. El cemento según la reivindicación 20 donde los gránulos o bolas pequeñas son empleados en cirugía periodontal.

27. El cemento según la reivindicación 20 donde los gránulos o bolas pequeñas son empleados en cirugía implantológica.

20 28. El cemento según la reivindicación 1 donde después del fraguado del cemento, el cemento tiene una proporción Ca:P molar de entre 1.00 y 1.67.

29. El cemento según la reivindicación 1, donde el cemento contiene al menos una sustancia activa, farmacéutica o fisiológica, seleccionada del grupo que consiste de: antiinflamatorios, antibióticos, proteínas y péptidos.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

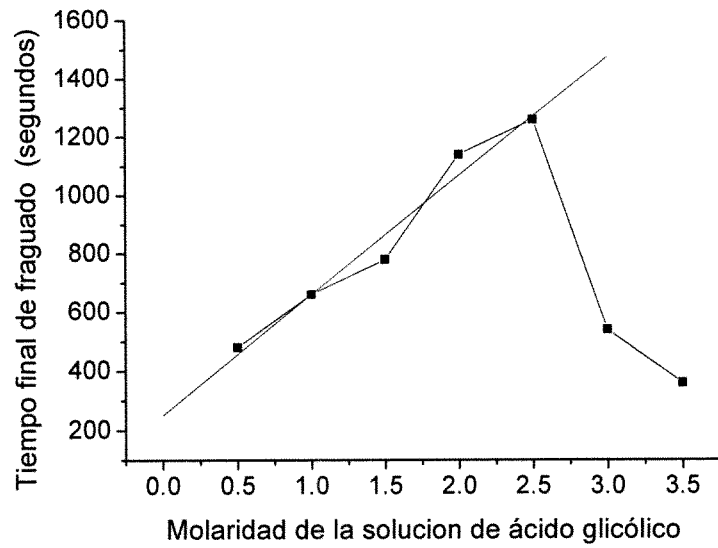


Figura 1

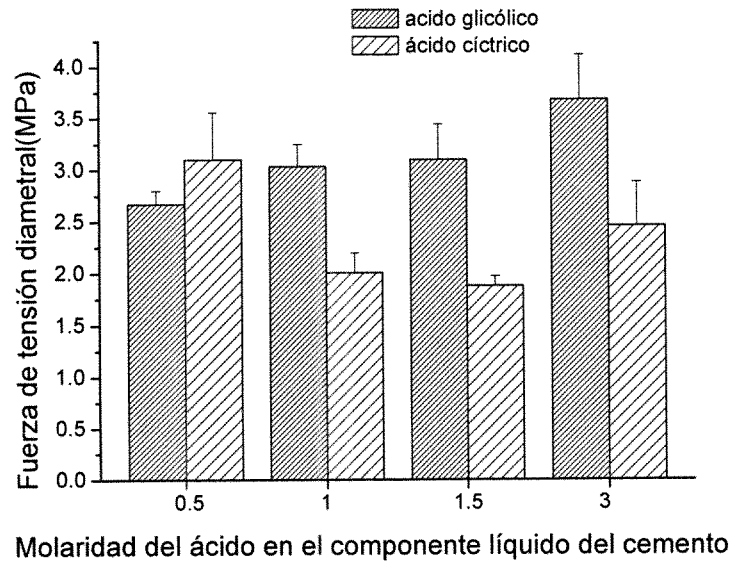


Figura 2

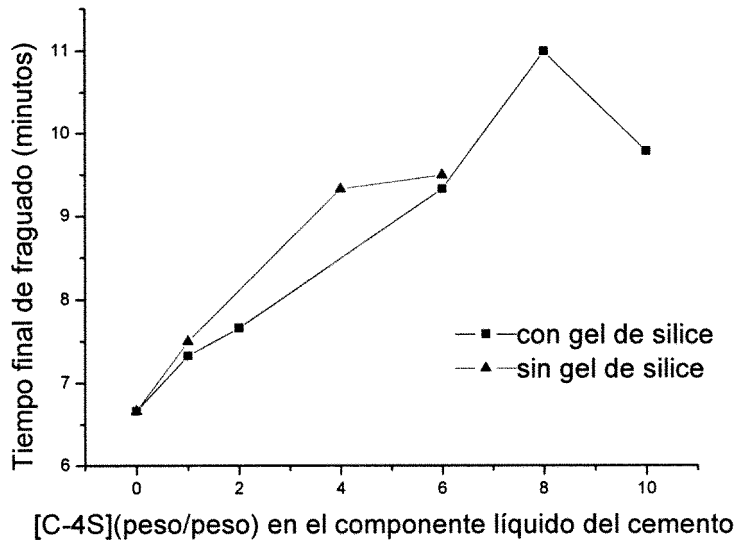


Figura 3



Figura 4



Figura 5



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 301 320

② Nº de solicitud: 200503094

③ Fecha de presentación de la solicitud: 15.12.2005

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	US 6733582 B1 (BOHNER et al.) 11.05.2004, todo el documento.	1-8,10,11, 13,14, 22-29
Y	WO 2004093734 A1 (ADA FOUNDATION) 04.11.2004, página 2, línea 22 - página 5, línea 6; tabla 1.	1-8,10,11, 13,14, 22-29
A	JP 5023385 A (MITSUBISHI MATERIALS CORP) 02.02.1993, (resumen) [en línea] [recuperado el 14.02.2008] Recuperado de: EPO WPI Database; DW 199310, nº acceso 1993-079499 [10].	1-29
A	FR 2099284 A (NATIONAL AERONAUTICS AND SPACE ADMINISTRATION) 10.03.1972, todo el documento.	1-29
A	OLIVEIRA, A.L. et al. Sodium silicate gel as a precursor for the in vitro nucleation and growth of a bone-like apatite coating in compact and porous polymeric structures; Biomaterials 24 (2003) 2575-2584.	1-29

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

20.02.2008

Examinador

N. Vera Gutiérrez

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 6/033 (2006.01)

A61K 6/06 (2006.01)

A61L 24/02 (2006.01)