



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT
PATENTE DE INVENCION

DEPARTAMENTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

07-549994

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMPUESTO CERAMICO-POLIMERO Y METODO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SYNTHES GMBH

DOMICILIO

OBERDORF, SUIZA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

991

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054994- -00000-0000

Fecha: 2009-05-28 16:46:27 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SYNTHE GMBH**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Suiza.

Dirección: Eimattstrasse 3,
Ch-4436 Oberdorf,
SuizaDomicilio: Oberdorf,
Suiza**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Xinyin LIU**408 Forge Lane,
Exton,
Pennsylvania 19341,
Estados Unidos de América3. **Elliott GRUSKIN**10 Ashwood Lane,
Malvern,
Pennsylvania 19355,
Estados Unidos de América2. **Mark T. FULMER**101 Indian Run Road,
Glenmoore,
Pennsylvania 19343,
Estados Unidos de América4. **Milvia LEPRE**Baumgartenweg 15,
Allschwil 4123,
Suiza

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2007/023014Fecha: 31 de octubre de 2007Publicación Internacional No. WO 2008/054794 A3Fecha: 8 de mayo de 2008

6

Título (54)**COMPUESTO CERÁMICO-POLÍMERO Y MÉTODO**

7

Clasificación Internacional (51) A61L 031/012

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐US31 de octubre de 200660/855,904

9

Comprobante de pago No.: 09-36,593Fecha: 18 de mayo de 2009Comprobante de pago No.: 09-36,594Fecha: 18 de mayo de 2009Comprobante de pago No.: 09-34,440Fecha: 11 de mayo de 2009Comprobante de pago No.: 09-31,731Fecha: 27 de abril de 2009

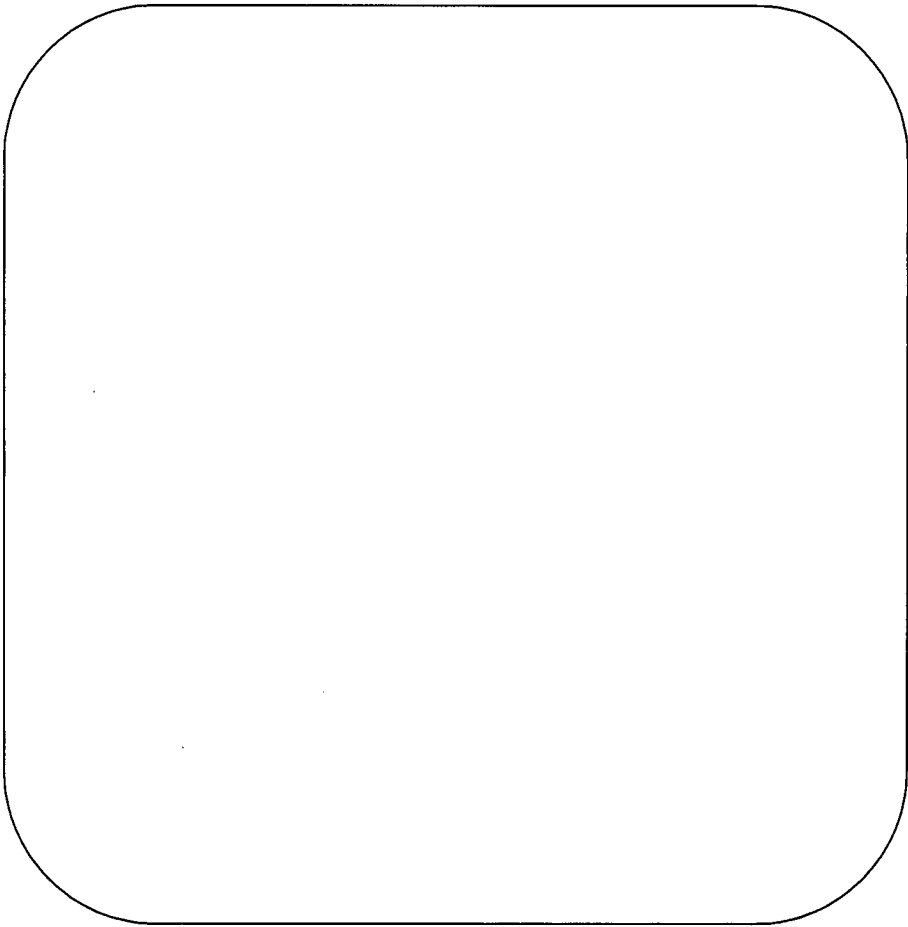
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.
- ☒ Comprobante de pago por 25 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$625.000.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : Emilio Ferrero

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/054794 A3

Descripción:

Páginas 12 en el idioma original

Páginas 11 en español

Reivindicaciones: Número (s) 40

Figuras: Número (s) 9

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER-
OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SYNTHE GMBH

domiciliado (s) en/of Einmattstrasse 3, Oberdorf - 4436, SUIZA

por el presente ratificamos las solicitudes de patente en los expedientes Nos. 06.039.101 y 06.039.103, el día 25 de abril de 2006.

presentadas por Emilio Ferrero
como agente oficioso ante La División de Nuevas Creaciones de la
Superintendencia de Industria y Comercio
en Bogotá, Colombia

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y

hereby ratify the patent applications Nos. 06.039.101 and 06.039.103, on April 25, 2006.

filed without a Power of Attorney by Emilio Ferrero
before The Patent Office
in Bogotá, Colombia

and do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of



diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, onseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

August 10, 2006

en/in

Oberdorf

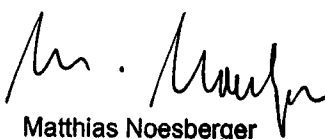
por/by

Firma

Signature



Helene Schaub, LL.M , MAES
Manager Legal Department



Matthias Noesberger
VP Operations

gnilaeIX illemtor
tendibleW



© CAVELIER ABOGADOS
WPC15153-10-119

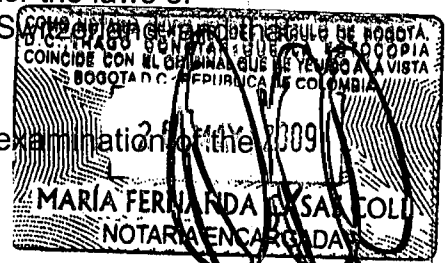
NOTARIAL CERTIFICATION

The undersigned Notary certifies: That the preceding signatures of Helene Schaub and Matthias Noesberger are authentic; that the signatures currently act in the position of Manager Legal Department / director and VP Operations of the company Synthes GmbH, a company currently existing and organized under the laws of Switzerland, that the adress is Eimattstrasse 3, 4436 Oberdorf, S the signatories have the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in 4437 Waldenburg, Switzerland

On august 10, 2006



lic.iur. Simon Stamm
Notar

1211

A 00 L 11

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: Switzerland
This public document

2. has been signed by Simon Stemmer

3. acting in the capacity of Notar

4. bears the seal/stamp of Bezirksamtschreiber

Waldenburg

Certified

5. at Liestal

6. the 15/08/2006

7. by CHANCELLERY OF STATE OF CANTON BASEL-LANDSCHAFT

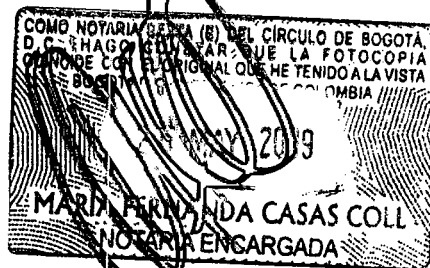
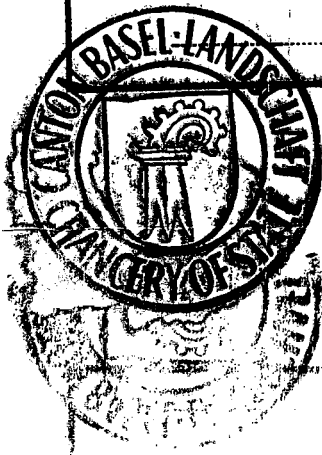
8. No 2677

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Cornelia Küssling

Cornelia Küssling
Weibeldienst



7

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 01/09.06 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español, por el cual **SYNTES GMB**, domiciliada en Eimattstrasse 3, Oberdorf - 4436, Suiza, **otorga poder a EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ y DANIEL PEÑA.**

Dado y firmado el 10 de agosto de 2006, En Oberdorf

Firma:

[Firma ilegible]

[Firma ilegible]

Helene Schaub, LL.M, MAES

Matthias Noesberger

Gerente Departamento Jurídico

Vicepresidente de Operaciones

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El suscrito Notario certifica: que las firmas que anteceden de Helene Schaub y Matthias Noesberger son auténticas, que actualmente ocupan los cargos de Gerente del Departamento Jurídico / Director y Vicepresidente de Operaciones de la Compañía Synthes GmbH, una sociedad existente y organizada bajo las leyes de Suiza, que la dirección es Eimattstrasse 3, 4436 Oberdorf, Suiza y que los firmantes están facultados para otorgar este documento.

El Notario Público conoce y certifica los hechos anteriores con base en su examen de los documentos correspondientes.

Dado y firmado en 4437 Waldenburg, Suiza

[Firma ilegible]

(Título ilegible)

Simon Stemmer, Notario



8

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. ha sido firmado por Simon Stemmer

3. Actuando en su capacidad de Notar

4. Lleva el sello/timbre de Bezirksschereiderei Waldenburg

CERTIFICADO

5. En Liestal

6. el 15/8/2006

7. Por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Landschaft

8. No. 2677

9. Sello: Cancillería de Estado, Basel - Landschaft

10. Firma: [firma ilegible]

Cornelia Kissling

Weibeldienst

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 15153-841-015-1

WPC 15158 - ID 153

SEP 7/06

Maria E. Martelo
TRADUCCION No.: 01/09.06
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 SEP - 8 P 1:18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

4
Hana Martelo
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEO
LAS FUNCIONES DESEMPLEO

20' 42

93

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) Yays Elena Cuestelo

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA. 08 SEP 2006

COPIA JURIS CIVILE



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA EN BOGOTA. 2009

MARIA PEREZ DE LAS COLL
NOTARIA EN CARGA

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 May 2008 (08.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/054794 A3

(51) International Patent Classification:
A61L 31/12 (2006.01) C08K 3/00 (2006.01)
C08L 67/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/023014

(22) International Filing Date: 31 October 2007 (31.10.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/855,904 31 October 2006 (31.10.2006) US

(71) Applicants (for all designated States except US): SYNTHES (U.S.A.) [US/US]; 1302 Wrights Lane East, West Chester, Pennsylvania 19380 (US). SYNTHES GMBH [CH/CH]; Eimattstrasse 3, CH-4436 Oberdorf (CH).

(71) Applicants and

(72) Inventors: LIU, Xinyin [—/US]; Exton, Pennsylvania (US). FULMER, Mark T. [—/US]; Glenmoore, Pennsylvania (US). GRUSKIN, Elliott [—/US]; Malvern, Pennsylvania (US). LEPRE, Milvia [—/CH]; Reinach (CH).

(74) Agents: CLISE, Timothy B. et al.; Schwegman, Lundberg, Woessner & Kluth, P.A., P.O. Box 2938, Minneapolis, Minnesota 55402 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
18 September 2008

(54) Title: POLYMER-CERAMIC COMPOSITE AND METHOD

(57) Abstract: Methods and devices are shown for a composite material that is easily applied to a surface such as a bone defect in need of filling or reinforcement, etc. The composite material provides good mechanical properties such as compressive strength upon curing in the presence of water. Selected materials and methods as described are further bioabsorbable with absorption rates that are controllable to provide desired morphology over time. In selected embodiments a pharmaceutical agent further provides benefits such as bone growth, infection resistance, pain management, etc.



WO 2008/054794 A3

POLYMER-CERAMIC COMPOSITE AND METHOD

5

RELATED APPLICATION

This patent application claims the priority benefit of U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/855,904 filed October 31, 2006 and entitled "IN SITU SETTING POLYMER/CERAMIC COMPOSITE BONE CEMENTS FOR CONTROLLED RELEASE OF SIMVASTATIN", which application is

10 incorporated herein by reference.

BACKGROUND

The present invention relates to composite materials of ceramic and polymer. In one example the invention relates to bone replacement or void filler.

15 In some circumstances, bones need repair, such as filling voids. In some circumstances, bones or portions of bones are replaced with artificial materials. It is desirable to use a material that is easy to put in place, and a material with desirable mechanical properties such as high strength and toughness. In some circumstances, it is also desirable for the replacement materials to be absorbed

20 into the body, and to facilitate new bone growth in place of the absorbed material.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

- [0001] FIG. 1 is an example of a method of forming a composite material according to an embodiment of the invention.
- 25 [0002] FIG. 2 is an example of a composite material in place according to an embodiment of the invention.

[0003] FIG. 3 is an example of a delivery system and method according to an embodiment of the invention.

[0004] FIG. 4 is test data from an example embodiment of a cured composite material according to an embodiment of the invention.

5 [0005] FIG. 5 is test data from an example embodiment of drug release over time according to an embodiment of the invention.

[0006] FIG. 6 is test data from an example embodiment of composite material degradation over time according to an embodiment of the invention.

[0007] FIG. 7 is test data from another example embodiment of drug
10 release over time according to an embodiment of the invention.

[0008] FIG. 8 is test data from another example embodiment of composite material degradation over time according to an embodiment of the invention.

[0009] FIG. 9 is test data from another example embodiment of drug
15 release over time according to an embodiment of the invention.

DETAILED DESCRIPTION

[0010] In the following detailed description, reference is made to the accompanying drawings which form a part hereof, and in which is shown, by
20 way of illustration, specific embodiments in which the invention may be practiced. In the drawings, like numerals describe substantially similar components throughout the several views. These embodiments are described in sufficient detail to enable those skilled in the art to practice the invention. Other embodiments may be utilized and minor deviations may be made without
25 departing from the scope of the present invention.

12

[0011] Figure 1 shows an example method of forming a composite material. In operation 100, a polymer phase of the composite is prepared by mixing a polymer with a solvent. The example illustrated in operation 100 mixes a poly (alpha-hydroxy ester) with a solvent to keep the polymer in a non-solid state. In the present disclosure, non-solid includes a liquid, a viscous fluid, a gel, etc. In one example, having the polymer phase in a non-solid state facilitates a number of application methods for the composite material, including spreading, ejecting from a tube or syringe, etc.

[0012] A poly (alpha-hydroxy ester) is different from other polymers in that a poly (alpha-hydroxy ester) provides a polymer that can be hydrolyzed inside a patient with the hydrolyzed components being absorbed into the body. Poly (alpha-hydroxy esters) are also well researched in medical device technologies. As a result, the properties of poly (alpha-hydroxy esters) are better known than properties of other polymers. The use of poly (alpha-hydroxy esters) in patients is approved by many governing bodies such as the United States Food and Drug Administration.

[0013] Examples of acceptable poly (alpha-hydroxy esters) include but are not limited to polylactide, polyglycolide, and polycaprolactone (PCL). In one example, the polymer phase includes a copolymer where one or more portions are poly (alpha-hydroxy esters). One example includes poly(lactide-co-glycolide) and another example includes poly(lactide-co-caprolactone). Other copolymers where one or more portions are poly (alpha-hydroxy esters) include polyethylene glycol (PEG) as a component along with one or more poly (alpha-hydroxy esters) such as those listed above. Selection of an appropriate polymer phase includes identification

of desired properties such as mechanical strength, adhesion to the ceramic phase, biocompatibility, bioabsorption rate, solubility in a particular solvent, etc.

[0014] As discussed above, a solvent is used with the poly (alpha-hydroxy esters) to keep the polymer phase in a non-solid state. A

5 number of solvents are available within the scope of the invention. Example solvents are polar aprotic solvents that include, but are not limited to, n-methyl-2-pyrrolidone (NMP), 2-pyrrolidone and dimethyl sulfoxide (DMSO). Other acceptable solvents exhibit properties such as acceptable solubility of the polymer in the solvent, non-toxicity to a patient, and solubility of the solvent in
10 water. Organic solvents such as the example solvents listed above also provide good solubility for pharmaceutical agents, such as statins that may be added to the composite material in selected embodiments described in more detail below.

[0015] In operation 110, the polymer phase and solvent are mixed with a bioabsorbable ceramic phase to form a non-solid composite such as a mixture,
15 suspension, slurry, etc. Examples of non-solid composites include both flowable materials and moldable materials. As stated above, features of a non-solid state includes easy application and workability of the non-solid composite. In one application, a non-solid composite is pushed out of a syringe or otherwise extruded from a reservoir. Sculpting a desired shape of a
20 composite is also possible depending on the viscosity and/or consistency of the non-solid composite.

[0016] Materials in the bioabsorbable ceramic phase include, but are not limited to various phases, physical states, and chemistries of calcium phosphate and/or calcium sulfate. In one example, a calcium phosphate cement
25 composition is used as the bioabsorbable ceramic material.

14

[0017] Some specific examples of calcium phosphates and calcium sulfates include, but are not limited to: crystalline calcium phosphates or calcium sulfates; dicalcium phosphate anhydrous- CaHPO_4 ; dicalcium phosphate dihydrate- $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; α -tricalcium phosphate- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; α' -tricalcium phosphate- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; β -tricalcium phosphate- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; hydroxyapatite- $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, or $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; tetracalcium phosphate- $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$; octacalcium phosphate- $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; calcium sulfate anhydrous- CaSO_4 ; α -calcium sulfate hemihydrate- $\alpha\text{-CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$; β -calcium sulfate hemihydrate- $\beta\text{-CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$; or calcium sulfate dihydrate- $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ containing cements. Although a number of example compositions and phases are listed, other compositions and phases of calcium phosphate and/or calcium sulfate are within the scope of the invention.

[0018] In operation 120, the non-solid composite is placed in an aqueous environment. In one example method, a patient is having a bone repaired or replaced. A void or other defect, for example, can be filled with the non-solid composite. The environment inside a patient contains sufficient water to be included in an aqueous environment in the present disclosure. In such an example, the biological fluids in a patient that surrounds the non-solid composite drives out the solvent from the polymer. The polymer then precipitates or otherwise hardens within the composite material to form a solid material. As discussed above, in one embodiment, the solvent is easily absorbed into the body as it is diffused out.

[0019] One example of a resulting solid composite structure is shown in Figure 2. A first existing bone portion 210 and a second existing bone portion 220 are shown with a solid composite structure 230. The composite structure 230 includes a polymer phase 232 and a bioabsorbable ceramic phase 234. In

the example shown, the bioabsorbable ceramic phase 234 is dispersed within the polymer phase 232 matrix.

[0020] As discussed above, in one example the composite structure 230 is applied to a desired location, such as between the first existing bone portion 210 and a second existing bone portion 220 in a non-solid state. Once in place, the composite structure 230 is cured as water diffuses into the structure as shown by arrow 240, and the solvent diffuses out of the structure as shown by arrow 242. In one example a resulting composite structure formed from poly (DL-lactide) and calcium phosphate cement in a ratio of 1:3 respectively provided a compressive strength of 3-5 MPa after curing for 24 hours at approximately 37 degrees C.

[0021] After the composite structure 230 is cured, one method includes degrading the composite structure 230 over time to be bioabsorbed into the body of the patient while the composite structure 230 is replaced by new bone growth. In one embodiment, a bioabsorption rate of the ceramic phase is compared to a bioabsorption rate of the polymer phase. In one example, the bioabsorption rate of the polymer phase is controlled by varying a molecular weight of the polymer phase. Other methods of controlling the bioabsorption rate of the polymer phase are also within the scope of the invention. In one embodiment, a bioabsorption rate of the ceramic phase is also controlled.

[0022] In one embodiment, the respective rates of bioabsorption are controlled within the composite to achieve a desired bone growth mechanism. One method includes adjusting the bioabsorption rate of the polymer phase to approximately match the bioabsorption rate of the ceramic phase. Matching rates of bioabsorption reduce the possibility of leaving behind a pocked or holed structure where one of the phases has been absorbed faster than the other. In

other methods, a pocked or holed structure is desired to provide nucleation sites for new bone growth.

[0023] In one embodiment, a hydrophilic agent is included in the polymer phase of the composite to adjust the respective rates of bioabsorption as noted above. In selected embodiments, the hydrophilic agent includes a hydrophilic oligomer or polymer. Hydrophilic agents, including oligomers or polymers, etc. are absorbed more readily than other components in the composite material, leaving pores behind in the composite.

[0024] Examples of hydrophilic agents include polyvinyl alcohol (PVA), polyvinyl pyrrolidone (PVP), polyethylene glycol (PEG), and polyethylene oxide (PEO), etc. Other examples of hydrophilic agents include oligosacchrides, polysacchrides and their derivatives, such as dextran, alginate, hyaluronate, carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose or other cellulose derivatives.

[0025] As discussed above, in selected embodiments pores are desirable, and used to adjust parameters such as available nucleation sites for replacement bone growth and exposed surface area, which is related to rate of release of other included elements such as pharmaceutical agent (discussed in more detail below).

[0026] While hydrophilic polymers are described, other materials that are included in the composite material to control rate of porosity are within the scope of the invention. Using the polymer example, hydrophilic polymers can be included in the composite material by a number of possible mechanisms including, but not limited to, copolymerization, physical blending, etc.

[0027] In one embodiment, a pharmaceutical agent 250 is included within the composite structure 230. One example of a pharmaceutical agent

17

250 includes a bone growth promoting agent. A statin such as simvastatin is an example of a pharmaceutical agent that has been shown to promote bone growth.

In one embodiment a hydrophobic pharmaceutical agent such as a statin is dissolved in an organic solvent such as n-methyl-2-pyrrolidone (NMP),

5 2-pyrrolidone or dimethyl sulfoxide (DMSO) as discussed above. An advantage of such a solvent/pharmaceutical agent combination includes a more reproducible drug release profile as the composite material degrades, due to more even distribution of the pharmaceutical agent within the composite material. In selected embodiments, such a property is desirable to minimize
10 rapid release of the pharmaceutical agent and to prolong the release profile.

[0028] Other bone growth promoting agents that may be included within the composite structure 230 include, but are not limited to, proteins or peptides that are related to bone formation, healing and repair. Examples of proteins include bone morphogenic proteins (BMPs), osteogenic proteins (OP),
15 transforming growth factors (TGF), insulin-like growth factor (IGF), platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF).

[0029] Other pharmaceutical agents that may be included within the composite structure 230 include antibiotics, analgesics, and cancer drugs, or a
20 combination of any agents listed above. In one embodiment, a pharmaceutical agent 250 or agents are contained within the polymer phase 232 of the composite structure 230, although the invention is not so limited. Other examples of composite structures 230 include pharmaceutical agents in the ceramic phase, or both the polymer and the ceramic phase.

25 [0030] In one embodiment the pharmaceutical agent 250 diffuses out of the composite structure 230 and into surrounding tissue or into adjacent bone

over time as shown by arrows 252. In one example the pharmaceutical agent 250 is released as the composite structure 230 degrades. In one embodiment where the pharmaceutical agent 250 is contained within the polymer phase, a ratio of polymer phase to ceramic phase controls a rate of release of the pharmaceutical agent 250.

[0031] Figure 3 illustrates one example of a delivery system 300 according to an embodiment of the invention. A storage chamber 310 is illustrated with a quantity of non-solid composite material 320 as described in embodiments above contained within the storage chamber 310. In the example shown, the delivery system 300 includes a syringe, although the invention is not so limited. In operation, a plunger 312 is pressed to dispense the non-solid composite material 320 from the storage chamber 310 out through a nozzle 314.

[0032] Figure 3 illustrates using the delivery system 300 to fill a void 332 in a bone surface 330 such as a skull for example. A quantity 322 of the non-solid composite material 320 fills in the void 332 while in the non-solid state. As described above, in one embodiment, biological fluids from the patient tissue drives out the solvent within the polymer phase of the non-solid composite material 320 and cures the composite into a solid.

[0033] In one example the non-solid composite material 320 is stored within the storage chamber 310 in the non-solid state until needed. Upon application, the composite material then cures. In other examples, the non-solid composite material 320 is prepared just before a procedure from components such as polymer, solvent, and ceramic. The non-solid composite material 320 is then applied and cured in place.

[0034] Using composite materials and methods as described, a composite material is easily applied to a portion of bone in need of filling or reinforcement,

19
etc. The composite material provides good mechanical properties such as compressive strength upon curing. Selected materials and methods as described are further bioabsorbable with absorption rates that are controllable to provide a desired effect. In selected embodiments a pharmaceutical agent

5 further provides benefits such as bone growth and formation, infection resistance, pain management, etc.

[0035] Figures 4-9 show selected test data from example embodiments.

The materials, such as polymers, ceramic phases, and solvents shown are illustrated as examples only. Likewise, the specific preparation and test

10 methods are shown as examples only. The scope of the invention includes any other materials or combination and methods as determined with reference to the appended claims, along with the full scope of equivalents to which such claims are entitled.

[0036] Figure 4 illustrates X-ray diffraction spectra of the PLGA/calcium

15 phosphate cement in phosphate buffered saline (PBS) (pH 7.4) at 37°C for 1 week. The test sample was prepared and evaluated as follows. PLGA (50/50, i.v.=0.48dl/g) was dissolved in NMP at weight ratio of 1:2. 3g calcium phosphate cement powder was then mixed with 6g of PLGA-NMP to form a paste-like mixture, which was injected through a 3mL oral syringe with an
20 opening of 3mm into phosphate buffered saline (pH 7.4) at 37°C for 1 week. The mixture started to harden in contact with PBS. By the end of 1 week, calcium phosphate cement cured into hydroxyapatite with trace calcium carbonate (Figure 4), which resembles the bone mineral phase.

[0037] Figure 5 illustrates cumulative release of simvastatin from 1:1

25 (wt) PDLLA (i.v.=0.49dl/g) /calcium phosphate cement in PBS (pH 7.4) at 37°C for 10 weeks (n=3). Figure 6 illustrates degradation of the same test sample.

20

The example was prepared and evaluated as follows. PDLLA (i.v.=0.49dl/g) was dissolved in NMP at weight ratio of 1:2. 0.3g of simvastatin was first mixed with 5g of PDLLA-NMP, and then 5g calcium phosphate cement powder was added to form a paste-like mixture, which was injected through a 3mL oral syringe with opening of 3mm. Release studies were performed in phosphate buffered saline (pH 7.4) at 37°C for 10 weeks (Figure 5). The concentration of simvastatin was measured with reverse phase high performance liquid chromatography (HPLC) equipped with a photodiode array (PDA) detector. The degradation of PDLLA (i.v.=0.49dl/g) was measured using gel permeation chromatography (GPC) polystyrene as narrow standards (Figure 6).

[0038] Figure 7 illustrates cumulative release of simvastatin from 2:1(wt) PDLLA (i.v.=0.49dl/g) /calcium phosphate cement in PBS (pH 7.4) at 37°C for 10 weeks (n=3). Figure 8 illustrates degradation of the same test sample. The example was prepared and evaluated as follows. PDLLA (i.v.=0.49dl/g) was dissolved in NMP at a weight ratio of 1:2. 0.27g of simvastatin was first mixed with 6g of PDLLA-NMP, and then 3g calcium phosphate cement powder was added to form a paste-like mixture, which was injected through a 3mL oral syringe with opening of 3mm. Release studies were performed in phosphate buffered saline (pH 7.4) at 37°C for 10 weeks (Figure 7). The concentration of simvastatin was measured with reverse phase high performance liquid chromatography (HPLC) equipped with a photodiode array (PDA) detector. The degradation of PDLLA (i.v.=0.49dl/g) was measured using gel permeation chromatography (GPC) polystyrene as narrow standards (Figure 8).

[0039] Figure 9 illustrates results of cumulative release of simvastatin from 4:1(wt) PDLLA (i.v.=1.87dl/g) /calcium phosphate cement in PBS (pH 7.4) at 37°C for 6 weeks (n=3) according to one example embodiment. The

example was prepared and evaluated as follows. PDLLA (i.v.=1.87dl/g) was dissolved in NMP at a weight ratio of 1:4. 0.23g of simvastatin was first mixed with 6g of PDLLA-NMP, and then 1.5g calcium phosphate cement powder was added to form a paste-like mixture, which was injected through a 3mL oral syringe with an opening of 3mm. Release studies were performed in phosphate buffered saline (pH 7.4) at 37°C for 6 weeks (Figure 9). The concentration of simvastatin was measured with reverse phase high performance liquid chromatography (HPLC) equipped with a photodiode array (PDA) detector.

[0040] While a number of example embodiments and advantages of the invention are described, the above examples are not exhaustive, and are for illustration only. Although specific embodiments have been illustrated and described herein, it will be appreciated by those of ordinary skill in the art that any arrangement or method which is calculated to achieve the same purpose may be substituted for the specific embodiment shown. This application is intended to cover any adaptations or variations of the present invention. It is to be understood that the above description is intended to be illustrative, and not restrictive. Combinations of the above embodiments, and other embodiments will be apparent to those of skill in the art upon reviewing the above description. The scope of the invention includes any other applications in which the above structures and methods are used. The scope of the invention should be determined with reference to the appended claims, along with the full scope of equivalents to which such claims are entitled.

[0041] The Abstract is provided to comply with 37 C.F.R. §1.72(b) to allow the reader to quickly ascertain the nature and gist of the technical disclosure. The Abstract is submitted with the understanding that it will not be used to interpret or limit the scope or meaning of the claims.

22

CLAIMS

What is claimed is:

1. A composite material, comprising:
5 a polymer phase including a poly (alpha-hydroxy ester) mixed with a solvent to keep the polymer phase in a non-solid state; and
a bioabsorbable ceramic phase mixed with the polymer phase;
wherein when in the presence of water, the solvent is diffused out of the polymer phase to cause solidification of the polymer phase and curing of the
10 composite material.
2. The composite material of claim 1, wherein the solvent is chosen from a group consisting of n-methyl-2-pyrrolidone, 2-pyrrolidone, and dimethyl sulfoxide.
15
3. The composite material of claim 1, wherein the poly (alpha-hydroxy ester) includes polylactide.
4. The composite material of claim 1, wherein the poly (alpha-hydroxy
20 ester) includes polycaprolactone.
5. The composite material of claim 1, wherein the polymer phase includes a copolymer.
- 25 6. The composite material of claim 6, wherein the copolymer includes poly(lactide-co-glycolide).

23

7. The composite material of claim 6, wherein the copolymer includes polycaprolactone and polylactide.
- 5 8. The composite material of claim 6, wherein the copolymer includes polyethylene glycol and one or more poly (alpha-hydroxy esters) chosen from a group consisting of polycaprolactone, polylactide, and polyglycolide.
9. The composite material of claim 1, wherein the polymer phase includes
10 a physical blend of a poly (alpha-hydroxy ester) and one or more hydrophilic agents.
10. The composite material of claim 9, wherein one or more hydrophilic agents includes polyvinyl pyrrolidone (PVP).
- 15 11. The composite material of claim 9, wherein one or more hydrophilic agents includes polyethylene glycol (PEG).
12. The composite material of claim 9, wherein one or more hydrophilic
20 agents includes polyethylene oxide (PEO).
13. The composite material of claim 9, wherein the hydrophilic agents are chosen from a group consisting of oligosaccharides, derivatives of oligosaccharides, polysaccharides, and derivatives of polysaccharides.
- 25 14. The composite material of claim 1, wherein the bioabsorbable ceramic

29

includes calcium phosphate.

15. The composite material of claim 1, wherein the bioabsorbable ceramic includes calcium sulfate.

5

16. The composite material of claim 1, wherein the bioabsorbable ceramic includes a mixture of calcium phosphate and calcium sulfate.

17. The composite material of claim 1, wherein the composite material is
10 contained in a non-solid state in a storage chamber within a delivery device.

18. The composite material of claim 17, wherein the delivery device includes a syringe to keep the composite material in the non-solid state prior to delivery.

15

19. The composite material of claim 17, wherein the composite material is flowable prior to curing.

20. The composite material of claim 1, wherein the composite material is
20 moldable prior to curing.

21. The composite material of claim 1, further including a pharmaceutical agent within the composite material to release over time from the composite material.

25

22. The composite material of claim 21, wherein the pharmaceutical agent

25

is within the polymer phase.

23. The composite material of claim 21, wherein the pharmaceutical agent includes an agent promoting bone growth, remodeling and healing.

5

24. The composite material of claim 23, wherein the pharmaceutical agent includes a statin.

25. The composite material of claim 23, wherein the pharmaceutical agent includes a protein or peptide that promotes bone formation, growth and remodeling.

10

26. The composite material of claim 21, wherein the pharmaceutical agent chosen from group consisting of antibiotics, analgesics, statins, cancer drugs.

15

27. A method, comprising:

mixing a polymer phase including a poly (alpha-hydroxy ester) with a solvent to keep the polymer matrix in a non-solid state;

mixing the polymer phase with a bioabsorbable ceramic phase to form a

20 non-solid composite;

placing the non-solid composite in an aqueous environment to drive out the solvent and cure the polymer phase.

28. The method of claim 27, wherein placing the non-solid composite in an aqueous environment includes dispensing the non-solid composite from a delivery device into an aqueous environment.

25

26

29. The method of claim 27, wherein the mixing of the polymer phase with the bioabsorbable ceramic phase is performed just prior to placing the non-solid composite in the aqueous environment.
- 5
30. The method of claim 27, wherein mixing the polymer phase including the poly (alpha-hydroxy ester) with the solvent includes mixing a polymer phase including a poly (alpha-hydroxy ester) with n-methyl-2-pyrrolidone.
- 10 31. The method of claim 27, wherein mixing the polymer phase including the poly (alpha-hydroxy ester) with the solvent includes mixing a polymer phase including a poly (alpha-hydroxy ester) with 2-pyrrolidone.
32. The method of claim 27, wherein mixing the polymer phase including
- 15 the poly (alpha-hydroxy ester) with the solvent includes mixing a polymer phase including a poly (alpha-hydroxy ester) with dimethyl sulfoxide.
33. The method of claim 27, wherein mixing the polymer phase including the poly (alpha-hydroxy ester) includes mixing a polymer phase wherein the
- 20 poly (alpha-hydroxy ester) is chosen from a group consisting of polycaprolactone, polylactide, and polyglycolide.
34. The method of claim 27, wherein mixing the polymer phase includes mixing a physical blend of poly (alpha-hydroxy esters) with polysacchrides or
- 25 derivatives of polysacchrides.

25

35. The method of claim 27, wherein mixing the polymer phase includes mixing a physical blend of poly (alpha-hydroxy esters) with polyvinyl pyrrolidone.
- 5 36. The method of claim 27, wherein mixing the polymer phase includes mixing a physical blend of poly (alpha-hydroxy esters) with polyethylene glycol.
37. The method of claim 27, wherein mixing the polymer phase includes mixing a physical blend of poly (alpha-hydroxy esters) with polyethylene
10 oxide.
38. The method of claim 27, wherein mixing the polymer phase includes mixing a copolymer phase wherein one or more poly (alpha-hydroxy esters) are chosen from a group consisting of polycaprolactone, polylactide, and
15 polyglycolide.
39. The method of claim 38, wherein mixing the copolymer phase includes mixing a copolymer phase that includes polyethylene glycol.
- 20 40. The method of claim 27, wherein mixing the polymer phase with the bioabsorbable ceramic phase includes mixing the polymer phase with calcium phosphate.

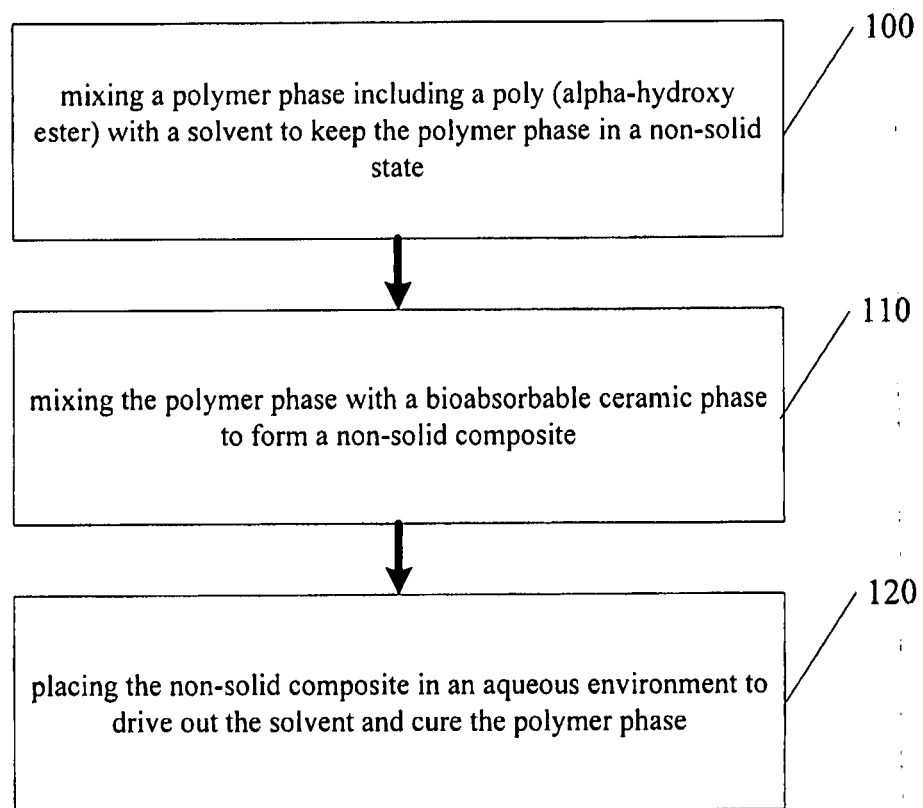
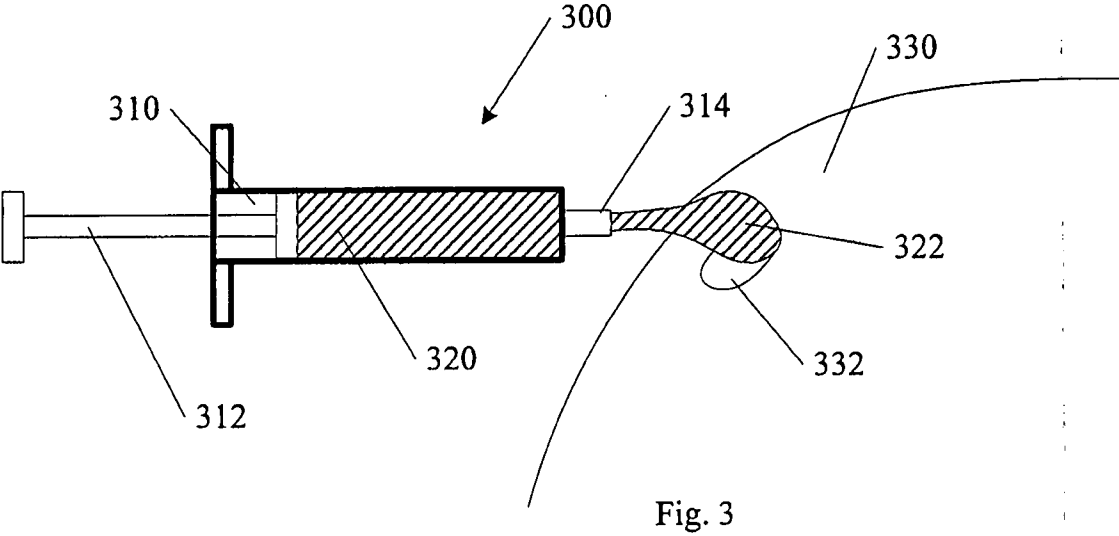
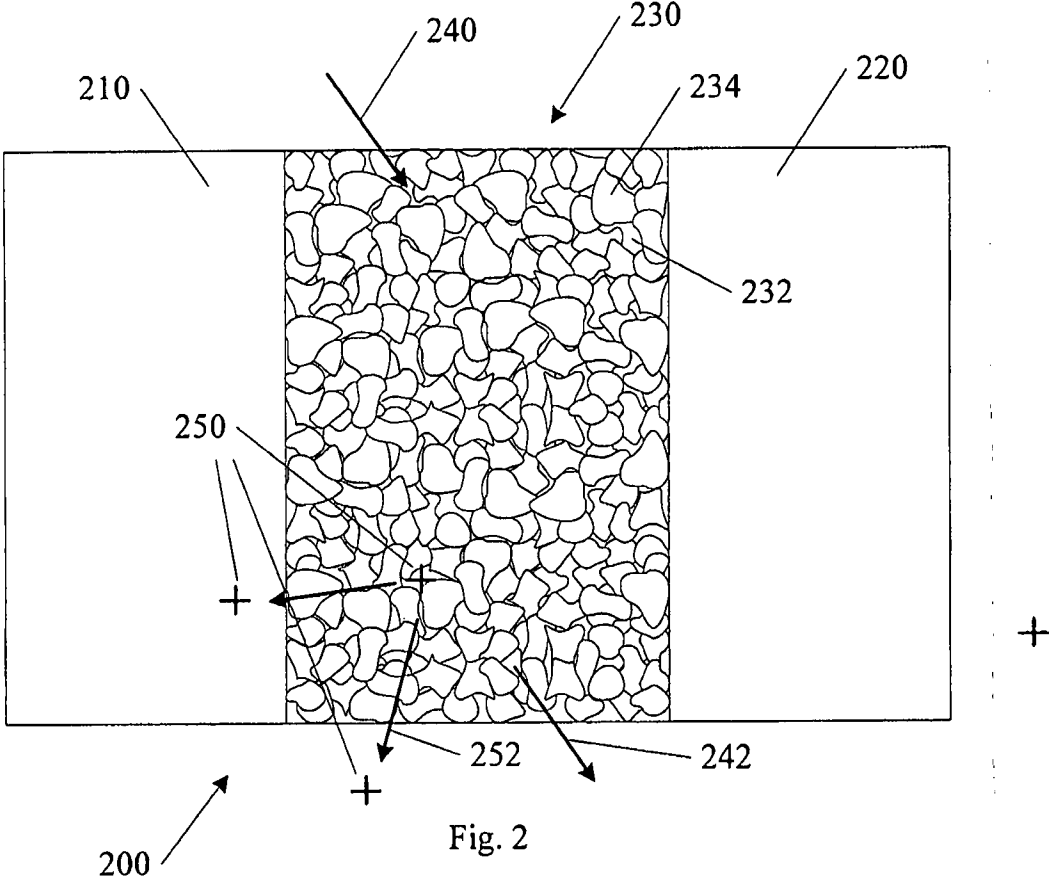


Fig. 1



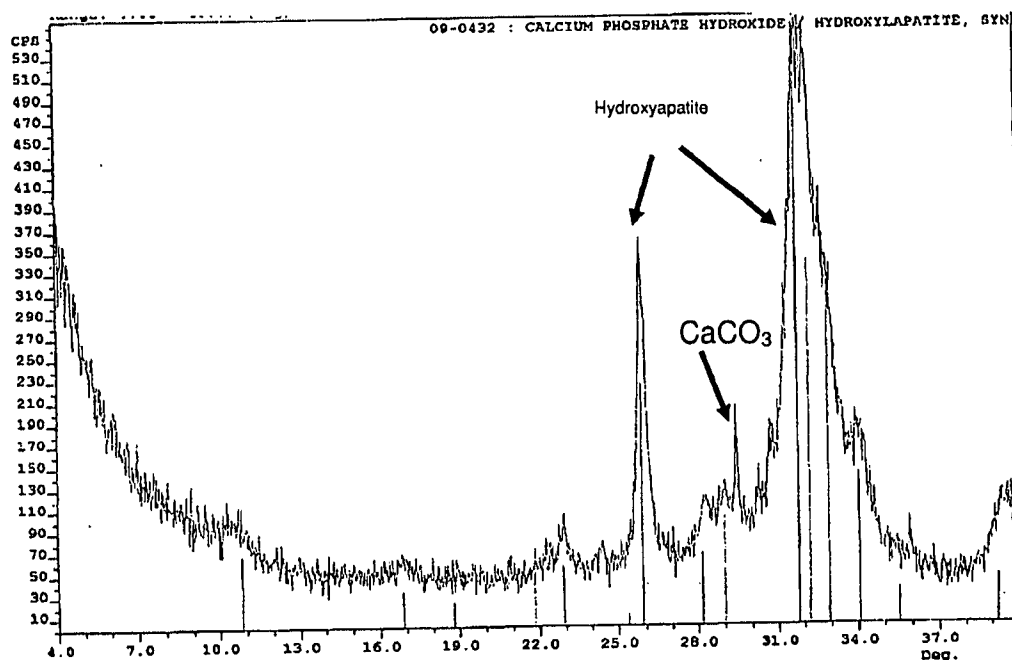


Fig. 4

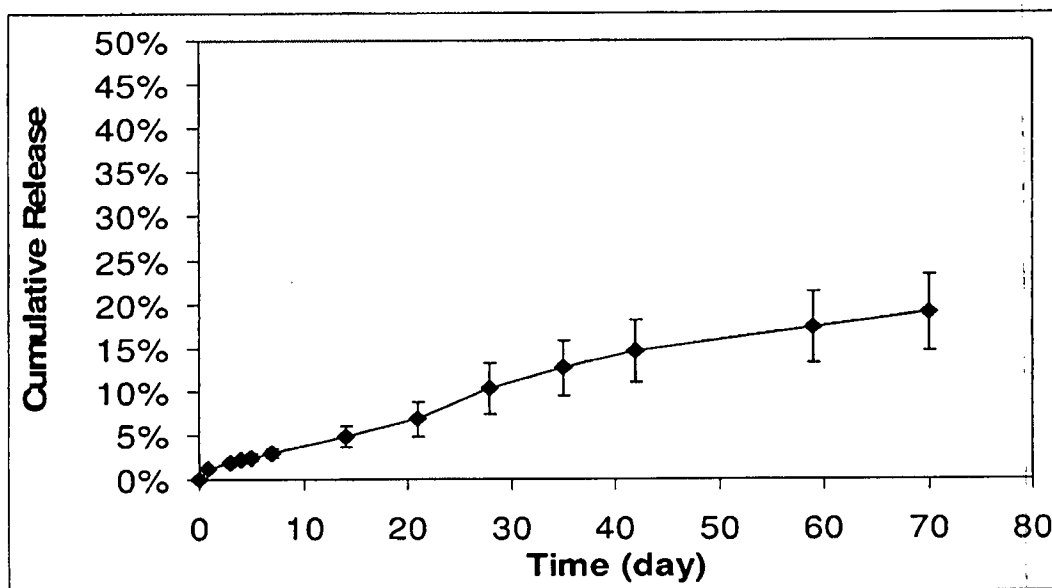


Fig. 5

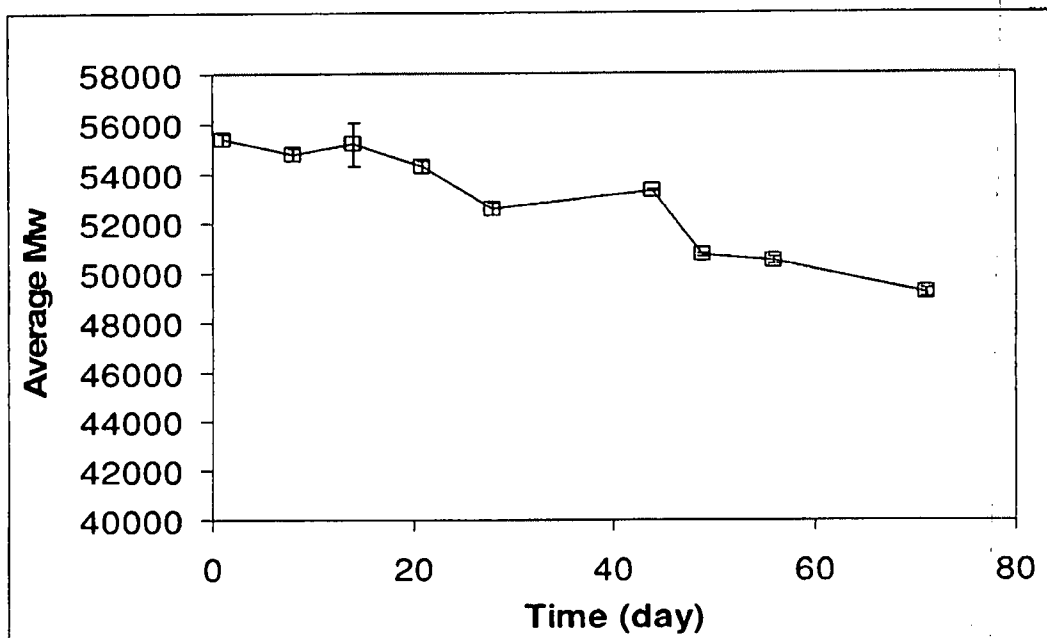


Fig. 6

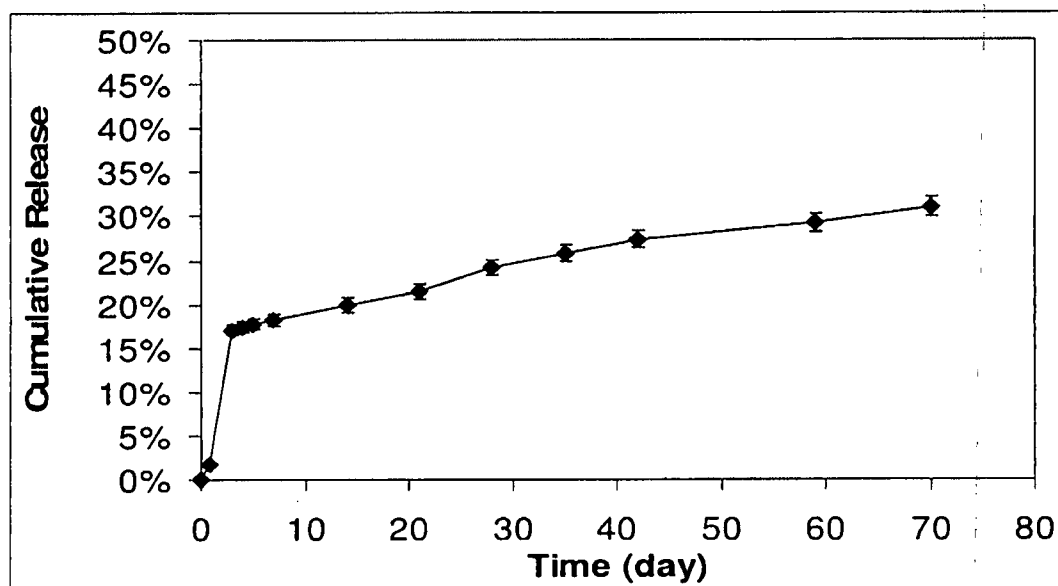


Fig. 7

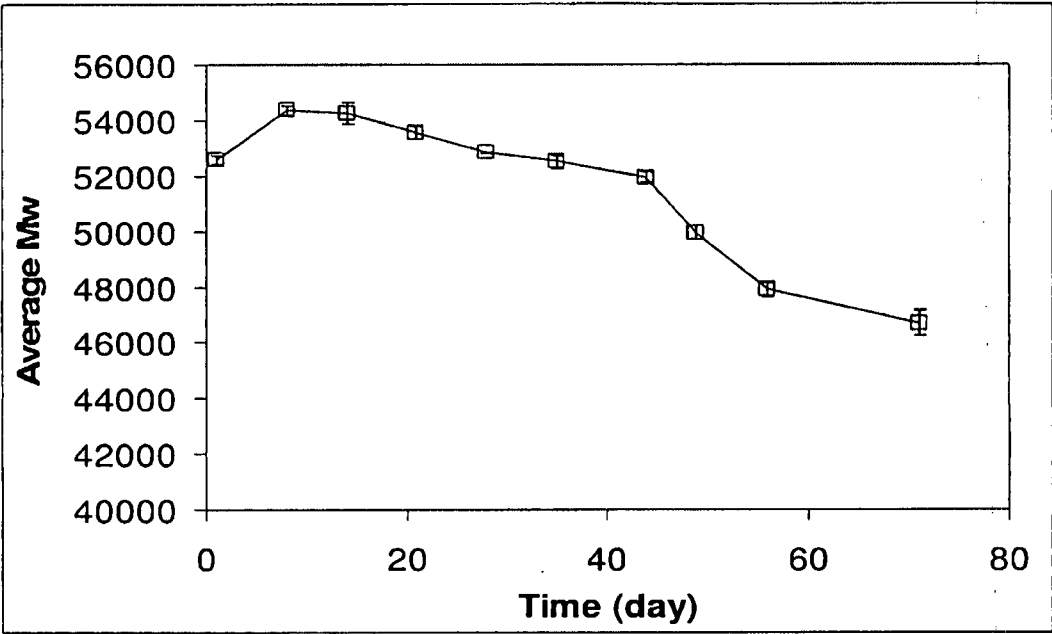


Fig. 8

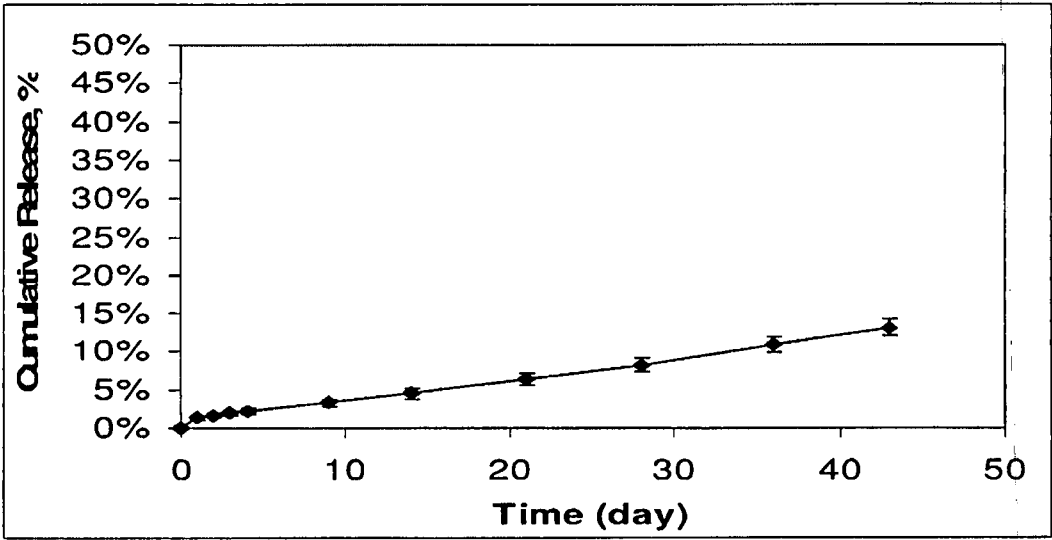


Fig. 9

COMPUESTO CERÁMICO-POLÍMERO Y MÉTODO

SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud de patente reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente Provisional U.S. No. De Serie 60/855,904 presentada en octubre 31, 2006 y titulada "IN SITU SETTING POLIMER/CERAMIC COMPOSITE BONE CEMENTS FOR CONTROLLED RELEASE OF SIMVASTATIN", cuya solicitud se incorpora aquí como referencia.

ANTECEDENTE

La presente invención se relaciona con materiales compuestos de cerámica y polímero. En un ejemplo la invención se relaciona con reemplazo de hueso o relleno de vacío. En algunas circunstancias, los huesos necesitan reparación, tal como rellenar vacíos. En algunas circunstancias, se reemplazan los huesos o porciones de huesos con materiales artificiales. Es deseable utilizar un material que es fácil de colocar en el lugar, y un material con propiedades mecánicas deseables tales como alta resistencia y dureza. En algunas circunstancias, es también deseable para el reemplazo de materiales a ser absorbidos en el cuerpo, y para facilitar nuevo crecimiento óseo en lugar del material absorbido.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0001] La Figura 1 es un ejemplo de un método para formar un material de compuesto de acuerdo con una modalidad de la invención.

[0002] La Figura 2 es un ejemplo de un material de compuesto en el lugar de acuerdo con una modalidad de la invención.

[0003] La Figura 3 es un ejemplo de un sistema de suministro y método de acuerdo con una modalidad de la invención.

[0004] La Figura 4 son datos de prueba de una modalidad de ejemplo de un material de compuesto curado de acuerdo con una modalidad de la invención.

[0005] La Figura 5 son datos de prueba de una modalidad de ejemplo de liberación de fármaco durante el tiempo de acuerdo con una modalidad de la invención.

[0006]La Figura 6 son datos de prueba de una modalidad de ejemplo de degradación del material de compuesto durante el tiempo de acuerdo con una modalidad de la invención.

5 [0007]La Figura 7 son datos de prueba de otra modalidad de ejemplo de liberación de fármaco durante el tiempo de acuerdo con una modalidad de la invención.

[0008]La Figura 8 son datos de prueba de otra modalidad de ejemplo de degradación del material de compuesto durante el tiempo de acuerdo con una modalidad de la invención.

10 [0009]La Figura 9 son datos de prueba de otra modalidad de ejemplo de liberación de fármaco durante el tiempo de acuerdo con una modalidad de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

15 [0010]En la siguiente descripción detallada, se hace referencia a las figuras acompañantes que forman una parte de la misma, y en la cual se muestra, por vía de ilustración, modalidades específicas en las cuales se puede practicar la invención. En los dibujos, numerales similares describen sustancialmente componentes similares a lo largo de varias vistas. Se describen estas modalidades en suficiente detalle para posibilitar a aquellos expertos en la técnica para practicar la invención. Otras modalidades se pueden utilizar y se pueden
20 hacer desviaciones menores sin apartarse del alcance de la presente invención.

[0011]La Figura 1 muestra un método de ejemplo para formar un material de compuesto. En la operación 100, una fase de polímero del compuesto se prepara al mezclar un polímero con un disolvente. El ejemplo ilustrado en la operación 100
25 mezcla un poli(alfa-hidroxi éster) con un disolvente para mantener el polímero en un estado no sólido. En la presente descripción, no sólido incluye un líquido, un fluido viscoso, un gel, etc. En un ejemplo, que tiene la fase de polímero en un estado no sólido facilita un número de métodos de aplicación para el material de compuesto, que incluye rociado, ejercido desde un tubo o jeringa, etc.

30 [0012]Un poli(alfa-hidroxi éster) es diferente de otros polímeros en los que un

poli(alfa-hidroxi éster) proporciona un polímero que se puede hidrolizar dentro de un paciente con los componentes hidrolizados que se absorben en el cuerpo. Los poli(alfa-hidroxi ésteres) se investigan también en tecnologías de dispositivo médico. Como un resultado, las propiedades de los poli(alfa-hidroxi ésteres) se conocen mejor que las propiedades de otros polímeros. El uso de poli(alfa-hidroxi ésteres) en pacientes se aprueban por muchas entidades gubernamentales tales como la Administración de Alimento y Fármaco de los Estados Unidos.

[0013]Ejemplos de poli(alfa-hidroxi ésteres) aceptables incluyen pero no se limitan a polilactida, poliglicólido, y policaprolactona (PCL). En un ejemplo, la fase de polímero incluye un copolímero en donde una o más porciones con poli(alfa-hidroxi ésteres). Un ejemplo incluye poli(lactida-co-glicólido) y otro ejemplo incluye poli(lactida-co-caprolactona). Otros copolímeros en donde una o más porciones son poli(alfa-hidroxi ésteres) incluyen polietilenglicol (PEG) como un componente junto con uno o más poli(alfa-hidroxi ésteres) tal como aquellos listados anteriormente. La selección de una fase de polímero apropiada incluye la identificación de las propiedades deseadas tal como resistencia mecánica, adhesión a la fase de cerámica, biocompatibilidad, velocidad de bioabsorción, solubilidad en un disolvente particular, etc.

[0014]Como se discutió anteriormente, se utiliza un disolvente con los poli(alfa-hidroxi ésteres) para mantener la fase de polímero en un estado no sólido. Un número de disolventes están disponibles dentro del alcance de la invención. Disolventes de ejemplo son disolventes apróticos polares que incluyen, pero no se limitan a, n-metil-2-pirrolidona (NMP), 2-pirrolidona y sulfóxido de dimetilo (DMSO). Otros disolventes capaces de exhibir propiedades tal como solubilidad aceptable del polímero en el disolvente, sin toxicidad a un paciente, y solubilidad del disolvente en agua. Los disolventes orgánicos tal como los disolventes de ejemplo listados anteriormente también proporcionan buena solubilidad para los agentes farmacéuticos, tal como estatinas que se pueden agregar al material de compuesto en modalidades seleccionadas descrito en más detalle adelante.

[0015]En la operación 110, la fase de polímero y el disolvente se mezclan con una fase de cerámica bioabsorbible para formar un compuesto no sólido tal como una mezcla, suspensión, lechada, etc. Ejemplos de compuestos no sólidos incluyen tanto materiales que pueden fluir como materiales moldeables. Como se

estableció anteriormente, las características de un estado no sólido incluyen fácil aplicación y capacidad de trabajo del compuesto no sólido. En una aplicación, un compuesto no sólido se empuja fuera de una jeringa o extruido de forma similar de un reservorio. Tallar una forma deseada de un compuesto es también posible

5 dependiendo de la viscosidad y/o consistencia del compuesto no sólido.

[0016] Los materiales en la fase de cerámica bioabsorbible incluyen, pero no se limitan a varias fases, estados físicos, y químicos de fosfato de calcio y/o sulfato de calcio. En un ejemplo, se utiliza una composición de cemento de fosfato de calcio como el material cerámico bioabsorbible.

10 [0017] Algunos ejemplos específicos de fosfatos de calcio y sulfatos de calcio incluyen, pero no se limitan a: fosfatos de calcio o sulfatos de calcio cristalinos; fosfato de dicalcio anhidro- CaHPO_4 ; dihidrato de fosfato de dicalcio - $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; fosfato de α -tricalcio- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; fosfato de α' -tricalcio- $\text{Ca}_3(\text{PCM})_2$; fosfato de β -tricalcio- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; hidroxiapatita- $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, o $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$;

15 fosfato de tetracalcio- $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$; fosfato de octacalcio- $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6\text{H}_2\text{O}$; sulfato de calcio anhidro- CaSO_4 ; hemihidrato de sulfato de α -calcio- α - $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$; hemihidrato de sulfato de β -calcio- β - $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$; o dihidrato de sulfato de calcio- $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ que contienen cementos. Aunque un número de composiciones y fases de ejemplo se listan, otras composiciones y fases de

20 fosfato de calcio y/o sulfato de calcio están dentro del alcance de la invención.

[0018] En la operación 120, el compuesto no sólido se coloca en un ambiente acuoso. En un método de ejemplo, un paciente que tiene un hueso reparado o reemplazado. Un vacío u otro defecto, por ejemplo, se puede rellenar con el compuesto no sólido. El ambiente dentro de un paciente contiene suficiente agua

25 para ser incluida en un ambiente acuoso en la presente descripción. En tal un ejemplo, los fluidos biológicos en un paciente que circunda el compuesto no sólido expulsan el disolvente del polímero. El polímero luego se precipita o de otra forma endurece dentro del material de compuesto para formar un material sólido. Como se discutió anteriormente, en una modalidad, el disolvente se absorbe fácilmente

30 en el cuerpo en la medida en que se difunde.

[0019] Un ejemplo de una estructura de compuesto sólido resultante se muestra en la Figura 2. Una primera porción de hueso existente y 210 y una segunda porción

de hueso existente 220 se muestran con una estructura de compuesto sólida 230. La estructura de compuesto 230 incluye una fase de polímero 232 y una fase de cerámica bioabsorbible 234. En el ejemplo mostrado, la fase de cerámica bioabsorbible 234 se dispersa dentro de la matriz de fase de polímero 232.

- 5 [0020] Como se discutió anteriormente, en un ejemplo la estructura de compuesto 230 se aplica a una locación deseada, tal como entre la primera porción de hueso existente 210 y una segunda porción de hueso existente 220 en un estado no sólido. Una vez que el lugar, se cura la estructura de compuesto 230 como agua se difunde en la estructura como se muestra por la flecha 240, y el disolvente se
- 10 difunde de la estructura como se muestra por la flecha 242. En un ejemplo una estructura de compuesto resultante formada a partir de poli(DL-lactida) y cemento de fosfato de calcio en una relación de 1 :3 respectivamente proporciona una resistencia a la compresión de 3-5 MPa después de curado durante 24 horas a aproximadamente 37 grados C.
- 15 [0021] Después se cura la estructura de compuesto 230, un método incluye degradar la estructura de compuesto 230 durante el tiempo a ser bioabsorbida en el cuerpo del paciente mientras que la estructura de compuesto 230 se reemplaza por crecimiento óseo nuevo. En una modalidad, una velocidad de absorción de la fase cerámica se compara con una velocidad de bioabsorción de la fase de
- 20 polímero. En un ejemplo, la velocidad de bioabsorción de la fase de polímero se controla al variar un peso molecular de la fase de polímero. Otros métodos para controlar la velocidad de bioabsorción de la fase de polímero están también dentro del alcance de la invención. En una modalidad también se controla una velocidad de bioabsorción de la fase cerámica.
- 25 [0022] En una modalidad, las velocidades de bioabsorción respectivas se controlan dentro del compuesto para alcanzar un mecanismo de crecimiento óseo deseado. Un método incluye ajustar la velocidad de bioabsorción de la fase de polímero a aproximadamente combinar la velocidad de bioabsorción de la fase de cerámica. Las velocidades combinadas de la bioabsorción reducen la posibilidad
- 30 de dejar detrás una estructura perforada o ahuecada en donde una de las fases se ha absorbido más rápido que la otra. En otros métodos, una estructura perforada o ahuecada se desea para proporcionar sitios de nucleación para el nuevo crecimiento óseo.

38

[0023]En una modalidad, un agente hidrófilo se incluye en la fase de polímero del compuesto para ajustar las velocidades de bioabsorción respectivas como se anotó anteriormente. En modalidades seleccionadas, el agente hidrófilo incluye un oligómero o polímero hidrófilo. Los agentes hidrófilos que incluyen oligómeros o polímeros, etc. Se absorben más rápidamente que otros componentes en el material de compuesto, dejando poros en el compuesto.

[0024]Ejemplos de agentes hidrófilos incluyen polivinil alcohol (PVA), polivinil pirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), y óxido de polietileno (PEO), etc. Otros ejemplos de agentes hidrófilos incluyen oligosacáridos, polisacáridos y sus derivados, tal como dextrano, alginato, hialuronato, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa u otros derivados de celulosa.

[0025]Como se discutió anteriormente, en modalidades seleccionadas son deseables los poros, y se utilizan para ajustar parámetros tal como sitios de nucleación disponibles para el reemplazo de crecimiento óseo y área de superficie expuesta, que se relaciona con la velocidad de liberación de otros elementos incluidos tal como agente farmacéutico (discutido en más detalle adelante).

[0026]Mientras que se describen los polímeros hidrófilos, otros materiales que se incluyen en el material de compuesto para controlar la velocidad de porosidad están dentro del alcance de la invención. Utilizando el ejemplo del polímero, se pueden incluir polímeros hidrófilos en el material de compuesto mediante un número de posibles mecanismos que incluyen, pero no se limitan a, copolimerización, mezclado físico, etc.

[0027]En una modalidad, se incluye un agente farmacéutico dentro de la estructura de compuesto 230. Un ejemplo de un agente farmacéutico incluye un agente promotor de crecimiento óseo. Una estatina tal como simvastatina es un ejemplo de un agente farmacéutico que se ha mostrado por promover el crecimiento de hueso. En una modalidad un agente farmacéutico hidrófobo tal como una estatina se disuelve en un disolvente orgánico tal como n-metil-2-pirrolidona (NMP), 2-pirrolidona o sulfóxido de dimetilo (DMSO) como se discutió anteriormente. Una ventaja de tal una combinación de un disolvente/agente farmacéutico incluye un perfil de liberación de fármaco más reproducible como el material de compuesto se degrada, debido aún más distribución del agente

farmacéutico dentro del material de compuesto. En modalidades seleccionadas, tal una propiedad es deseable para minimizar liberación rápida del agente farmacéutico y para prolongar el perfil de liberación.

5 [0028]Otros agentes promotores de crecimiento óseo que se pueden incluir dentro de la estructura de compuesto 230 incluyen, pero no se limitan a, proteínas o péptidos que se relacionan con formación, curación y reparación ósea. Ejemplos de proteínas incluyen proteínas morfogénicas óseas (BMP), proteínas osteogénicas (OP), factores de crecimiento transformante (TGF), factor de crecimiento similar a insulina (IGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

10 [0029]Otros agentes farmacéuticos que se pueden incluir dentro de la estructura de compuesto 230 incluyen antibióticos, analgésicos, y fármacos para el cáncer, o una combinación de cualquiera de los agentes listados anteriormente. En una modalidad, un agente farmacéutico 250 o agentes están contenidos dentro de la fase de polímero 232 de la estructura de compuesto 230, aunque la invención no se limita. Otros ejemplos de estructuras de compuesto 230 incluyen agente farmacéuticos en la fase de cerámica, o el polímero y la fase de cerámica.

20 [0030]En una modalidad el agente farmacéutico 250 se difunde de la estructura de compuesto 230 y en el tejido circundante o en el hueso adyacente durante un tiempo como se muestra por las flechas 252. En un ejemplo el agente farmacéutico 250 se libera cuando se degrada la estructura de compuesto 230. En una modalidad en donde el agente farmacéutico 250 está contenido dentro de la fase de polímero, una relación de fase de polímero a fase de cerámica controla una velocidad de liberación del agente farmacéutico 250.

25 [0031]La Figura 3 ilustra un ejemplo de un sistema de suministro 300 de acuerdo con una modalidad de la invención. Se ilustra una cámara de almacenamiento 310 con una cantidad de material de compuesto no sólido 320 como se describió en las modalidades anteriores contenidas dentro de la cámara de almacenamiento 310. En el ejemplo mostrado, el sistema de suministro 300 incluye una jeringa, aunque la invención no sea tan limitada. En la operación, un émbolo 312 se presiona para dispersar el material de compuesto no sólido 320 de la cámara de almacenamiento 310 afuera a través de una boquilla 314.

CP

[0032] La Figura 3 ilustra la utilización del sistema de suministro 300 para rellenar un vacío 332 en una superficie ósea 330 tal como un cráneo por ejemplo. Una cantidad 322 del material de compuesto no sólido 320 rellena el vacío 332 hasta en el estado no sólido. Como se describió anteriormente, en una modalidad, los fluidos biológicos del tejido del paciente expulsan el disolvente dentro de la fase de polímero del material de compuesto no sólido 320 y cura el compuesto en un sólido.

[0033] En un ejemplo el material de compuesto no sólido 320 se almacena dentro de la cámara de almacenamiento 310 en el estado no sólido hasta que sea necesario. Luego de aplicación, el material de compuesto entonces se cura. En otros ejemplos, el material de compuesto no sólido 320 se prepara momentos antes de un procedimiento de los componentes tal como polímero, disolvente, y cerámica. El material de compuesto no sólido 320 luego se aplica y se cura en el lugar.

[0034] utilizando los materiales compuestos y métodos como se describe, un material de compuesto se aplica fácilmente a una porción de hueso que necesita reléalo o refuerzo, etc. El material de compuesto proporciona buenas propiedades mecánicas tal como resistencia a la compresión luego de curado. Los materiales seleccionados como se describen son adicionalmente bioabsorbibles con velocidades de absorción que se controlan para proporcionar un efecto deseado. En las modalidades seleccionadas un agente farmacéutico proporciona beneficios adicionales tal como crecimiento y formación ósea, resistencia a infección, manejo del dolor, etc.

[0035] Las Figuras 4-9 muestran datos de prueba seleccionados a partir de las modalidades de ejemplo. Los materiales, tal como polímeros y fases de cerámica, y disolventes mostrados se ilustran solo como ejemplos. En forma similar, la preparación específica y métodos de prueba se muestran solo como ejemplos. El alcance de la invención incluye cualesquier otros materiales o combinación y métodos como se determina con referencia a las reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de equivalentes a los cuales se dan designan tales reivindicaciones.

41

[0036] La Figura 4 ilustra el espectro de difracción de rayos del PLGA/cemento de fosfato de calcio en salina amortiguada con fosfato (PBS) (pH 7.4) a 37° C durante 1 semana. Se preparan las muestras de prueba y se evalúan como sigue. Se disuelve el PLGA (50/50, i.v.=0.48dl/g) en NMP en una relación de peso de 1:2. Se mezclan 3 g de polvo de cemento de fosfato de calcio con 6 g de PLGA-NMP para formar una mezcla similar a pasta, que se inyecta por vía oral a través de una jeringa de 3 mL con una abertura de 3 mm en la salina amortiguada con fosfato (pH 7.4) a 37° C durante 1 semana. La mezcla empieza a endurecerse al contacto con PBS. Al final de la 1 semana, el cemento de fosfato de calcio se cura en hidroxiapatita con trazas de carbonato de calcio (Figura 4), el cual se asemeja a la fase mineral del hueso.

[0037] La Figura 5 ilustra la liberación acumulativa de simvastatina de 1:1 (wt) de PDLLA (i.v.=0.49 dl/g)/cemento de fosfato de calcio en PBS (pH 7.4) a 37° C durante 10 semanas (n=3). La Figura 6 ilustra la degradación de la misma muestra de prueba. Se prepara el ejemplo y se evalúa como sigue. Se disuelve el PDLLA (i.v.=0.49 dl/g) en NMP en una relación de peso de 1:2. Se mezcla primero 0.3 g de simvastatina con 5 g de PDLLA-NMP, y luego se agrega 5 g de polvo de cemento de fosfato de calcio para formar una mezcla similar a pasta, que se inyecta por vía oral a través de una jeringa de 3 mL con una abertura de 3 mm. Se desarrollan estudios de liberación en salina amortiguada con fosfato (pH 7.4) a 37° C durante 10 semanas (Figura 5). Se mide la concentración de simvastatina con cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa (HPLC) equipada con un detector de ordenación de fotodiodo (PDA). La degradación de PDLLA (i.v.=0.49 dl/g) se mide utilizando poliestireno con cromatografía de permeación de gel (GPC) como estándares ajustados (Figura 6).

[0038] La Figura 7 ilustra la liberación acumulativa de simvastatina de 2:1 (wt) de PDLLA (i.v.=0.49 dl/g)/cemento de fosfato de calcio en PBS (pH 7.4) a 37° C durante 10 semanas (n=3). La Figura 8 ilustra la degradación de la misma muestra de prueba. Se prepara el ejemplo y se evalúa como sigue. Se disuelve PDLLA (i.v.=0.49 dl/g) en NMP en una relación de peso de 1:2. Se mezcla primero 0.27 g de simvastatina con 6 g de PDLLA-NMP, y luego se agrega 3 g polvo de cemento de fosfato de calcio para formar una mezcla similar a pasta, que se inyecta por vía oral a través de una jeringa de 3 mL con abertura de 3 mm. Se

desarrollan estudios de liberación en salina amortiguada con fosfato (pH 7.4) a 37° C durante 10 semanas (Figura 7). Se mide la concentración de simvastatina con cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa (HPLC) equipada con un detector de ordenación de fotodiodo (PDA). La degradación de PDLLA (i.v.=0.49dl/g) se mide utilizando poliestireno con cromatografía de permeación de gel (GPC) como estándares ajustados (Figura 8).

[0039]La Figura 9 ilustra los resultados de la liberación acumulativa de simvastatina de 4: 1 (wt) de PDLLA (i.v.=1.87 dl/g)/cemento de fosfato de calcio en PBS (pH 7.4) a 37° C durante 6 semanas (n=3) de acuerdo con una modalidad de ejemplo. Se prepara el ejemplo y se evalúa como sigue. Se disuelve PDLLA (i.v.=1.87 dl/g) en NMP en una relación de peso de 1:4. Se mezcla primero 0.23 g de simvastatina con 6 g de PDLLA-NMP, y luego se agrega 1.5 g de polvo de cemento de fosfato de calcio para formar una mezcla similar a pasta, que se inyecta por vía oral a través de una jeringa de 3 mL con una abertura 3 mm. Se desarrollan estudios de liberación en salina amortiguada con fosfato (pH 7.4) a 37° C durante 6 semanas (Figura 9). Se mide la concentración de simvastatina con cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa (HPLC) equipada con un detector de ordenación de fotodiodo (PDA).

[0040]Mientras que se describen un número de modalidades de ejemplo y ventajas de la invención los anteriores ejemplos no son exhaustivos, y son solo para ilustración. Aunque se han ilustrado modalidades específicas y descrito aquí, se apreciará por aquellos medianamente versados en la técnica que cualquier disposición o método que se calcula para alcanzar el mismo propósito se puede sustituir por la modalidad específica mostrada. Esta solicitud está destinada a cubrir cualesquiera de las adaptaciones y de la presente invención. Se entiende que la anterior descripción está destinada a ser ilustrativa y no restrictiva. Las combinaciones de las anteriores modalidades, y otras modalidades serán evidentes para aquellos expertos en la técnica luego de revisar la anterior descripción. El alcance de la invención incluye cualesquiera otras aplicaciones en las se utilizan cuales las estructuras y métodos anteriores. El alcance de la invención se debe determinar con referencia a las reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de equivalentes a los que se designan tales reivindicaciones.

[0041]Se proporciona el Resumen para cumplir con el 37 C.F.R. § 1.72(b) para permitir que el lector compruebe rápidamente la naturaleza y esencia de la descripción técnica. El Resumen se presenta con el entendimiento de que no será utilizado para interpretar o limitar el alcance o significado de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un material de compuesto, que comprende:

una fase de polímero que incluye un poli(alfa-hidroxi éster) mezclado con
5 un disolvente para mantener la fase de polímero en un estado no sólido; y

una fase de cerámica bioabsorbible mezclada con la fase de polímero;

cuando en la presencia de agua, el disolvente se difunde de la fase de polímero para originar solidificación de la fase de polímero y curar el material de compuesto.

- 10 2. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde el disolvente se escoge de un grupo que consiste de n-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, y sulfóxido de dimetilo.

3. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde el poli(alfa-hidroxi éster) incluye polilactida.

- 15 4. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde el poli(alfa-hidroxi éster) incluye policaprolactona.

5. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde la fase de polímero incluye un copolímero.

- 20 6. El material de compuesto de la reivindicación 6, en donde el copolímero incluye poli(lactida-co-glicólido).

7. El material de compuesto de la reivindicación 6, en donde el copolímero incluye policaprolactona y polilactida.

- 25 8. El material de compuesto de la reivindicación 6, en donde el copolímero incluye polietilenglicol y uno o más poli(alfa-hidroxi ésteres) seleccionados del grupo que consiste de policaprolactona, polilactida, y poliglicólido.

45

9. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde la fase de polímero incluye una mezcla física de un poli(alfa-hidroxi éster) y uno o más agentes hidrófilos.
- 5 10. El material de compuesto de la reivindicación 9, en donde uno o más agentes hidrófilos incluyen povidona (PVP).
11. El material de compuesto de la reivindicación 9, en donde uno o más agentes hidrófilos incluyen polietilenglicol (PEG).
12. El material de compuesto de la reivindicación 9, en donde uno o más agentes hidrófilos incluyen óxido de polietileno (PEO).
- 10 13. El material de compuesto de la reivindicación 9, en donde los agentes hidrófilos se escogen del grupo que consiste de oligosacáridos, derivados de oligosacáridos, polisacáridos, y derivados de polisacáridos.
14. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde la cerámica bioabsorbible incluye fosfato de calcio.
- 15 15. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde la cerámica bioabsorbible incluye sulfato de calcio.
16. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde la cerámica bioabsorbible incluye una mezcla de fosfato de calcio y sulfato de calcio.
- 20 17. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde el material de compuesto está contenido en un estado no sólido en una cámara de almacenamiento dentro de un dispositivo de suministro.
18. El material de compuesto de la reivindicación 17, en donde el dispositivo de suministro incluye una jeringa para mantener el material de compuesto en el estado no sólido antes de suministro.
- 25 19. El material de compuesto de la reivindicación 17, en donde el material de compuesto puede fluir antes de curado.

42

20. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde el material de compuesto es moldeable antes de curado.
21. El material de compuesto de la reivindicación 1, que incluye adicionalmente un agente farmacéutico dentro del material de compuesto para liberar el material de compuesto durante el tiempo.
22. El material de compuesto de la reivindicación 21, en donde el agente farmacéutico está dentro de la fase de polímero.
23. El material de compuesto de la reivindicación 21, en donde el agente farmacéutico incluye un agente que promueve crecimiento, remodelación y curación ósea.
24. El material de compuesto de la reivindicación 23, en donde el agente farmacéutico incluye una estatina.
25. El material de compuesto de la reivindicación 23, en donde el agente farmacéutico incluye una proteína o péptido que promueve la formación, crecimiento y remodelación ósea.
26. El material de compuesto de la reivindicación 21, en donde el agente farmacéutico se escoge del grupo que consiste de antibióticos, analgésicos, estatinas, fármacos para el cáncer.
27. Un método, que comprende:
- mezclar una fase de polímero que incluye un poli(alfa-hidroxi éster) con un disolvente para mantener la matriz de polímero en un estado no sólido;
- mezclar la fase de polímero con una fase de cerámica bioabsorbible para formar un compuesto no sólido;
- colocar el compuesto no sólido en un ambiente acuoso para expulsar el disolvente y curar la fase de polímero.
28. El método de la reivindicación 27, en donde colocar el compuesto no sólido en un ambiente acuoso incluye dispensar el compuesto no sólido de un

dispositivo de suministro en un ambiente acuoso.

29. El método de la reivindicación 27, en donde la mezcla de la fase de polímero con la fase de cerámica bioabsorbible se desarrolla justo antes de colocar el compuesto no sólido en el ambiente acuoso.

5 30. El método de la reivindicación 27, en donde el mezclado de la fase de polímero que incluye el poli(alfa-hidroxi éster) con el disolvente incluye mezclar una fase de polímero que incluye un poli(alfa-hidroxi éster) con n-metil-2-pirrolidona.

10 31. El método de la reivindicación 27, en donde el mezclado de la fase de polímero que incluye el poli(alfa-hidroxi éster) con el disolvente incluye mezclar una fase de polímero que incluye un poli(alfa-hidroxi éster) con 2-pirrolidona.

15 32. El método de la reivindicación 27, en donde el mezclado de la fase de polímero que incluye el poli(alfa-hidroxi éster) con el disolvente incluye mezclar una fase de polímero que incluye un poli(alfa-hidroxi éster) con sulfóxido de dimetilo.

20 33. El método de la reivindicación 27, en donde el mezclado de la fase de polímero que incluye el poli(alfa-hidroxi éster) incluye mezclar una fase de polímero en donde el poli(alfa-hidroxi éster) se escoge de un grupo que consiste de policaprolactona, polilactida, y poliglicólido.

34. El método de la reivindicación 27, en donde el mezclado de la fase de polímero incluye mezclar una mezcla física de poli(alfa-hidroxi ésteres) con polisacáridos o derivados de polisacáridos.

25 35. El método de la reivindicación 27, en donde el mezclado de la fase de polímero incluye mezclar una mezcla física de poli(alfa-hidroxi ésteres) con povidona.

36. El método de la reivindicación 27, en donde el mezclado de la fase de polímero incluye mezclar una mezcla física de poli(alfa-hidroxi ésteres) con polietilenglicol.

48

37. El método de la reivindicación 27, en donde el mezclado de la fase de polímero incluye mezclar una mezcla física de poli(alfa-hidroxi ésteres) con óxido de polietileno.
- 5 38. El método de la reivindicación 27, en donde el mezclado de la fase de polímero incluye mezclar una fase de copolímero en donde uno o más poli(alfa-hidroxi ésteres) se escogen del grupo que consiste de policaprolactona, polilactida, y poliglicólido.
- 10 39. El método de la reivindicación 38, en donde el mezclado de la fase de copolímero incluye mezclar una fase de copolímero que incluye polietilenglicol.
40. El método de la reivindicación 27, en donde el mezclado de la fase de polímero con la fase de cerámica bioabsorbible incluye mezclar la fase de polímero con fosfato de calcio.

49

COMPUESTO CERÁMICO-POLÍMERO Y MÉTODO**Resumen**

Se muestran los métodos y dispositivos para un material de compuesto que se aplica fácilmente a una superficie tal como un defecto óseo en necesidad de relleno o refuerzo, etc. El material de compuesto proporciona buenas propiedades mecánicas tal como resistencia a la compresión luego de curado en la presencia de agua. Los materiales y métodos seleccionados como se describieron son adicionales para proporcionar la morfología deseada durante el tiempo. En modalidades seleccionadas un agente farmacéutico adicionalmente proporciona beneficios tal como crecimiento óseo, resistencia a la infección, manejo del dolor, etc.

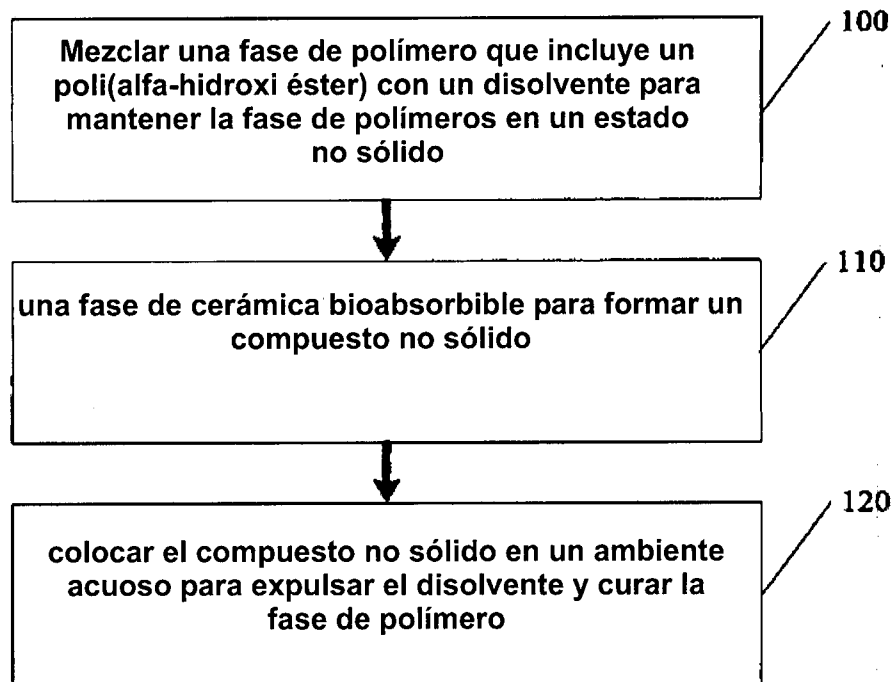
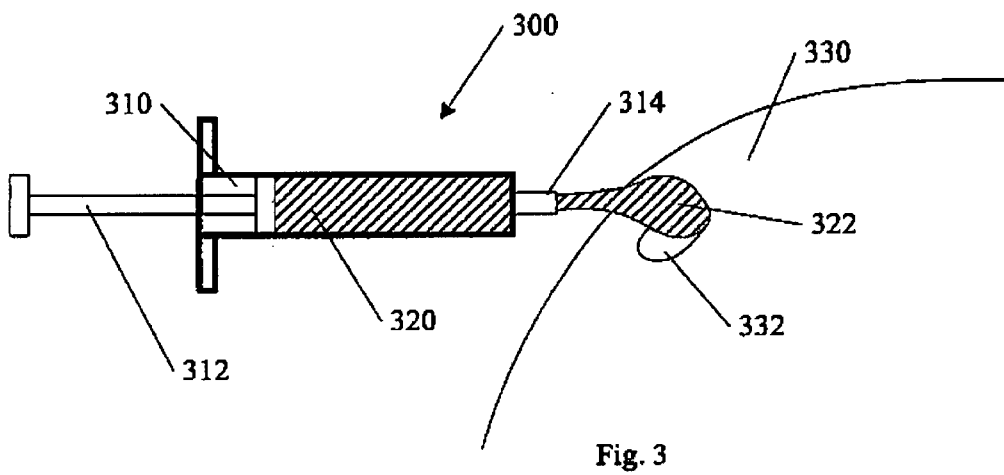
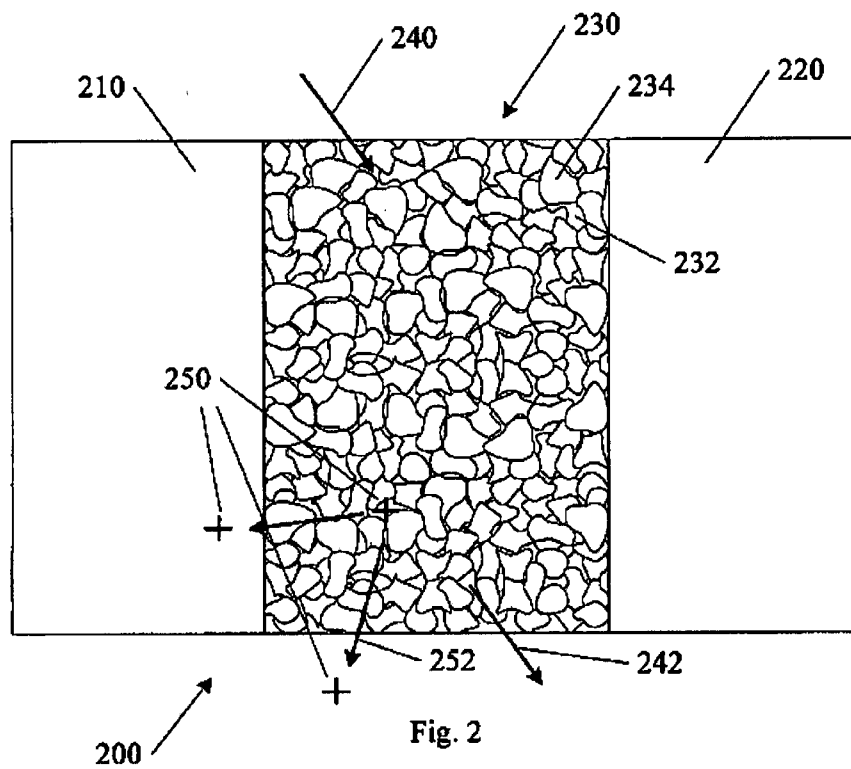


Fig. 1

51



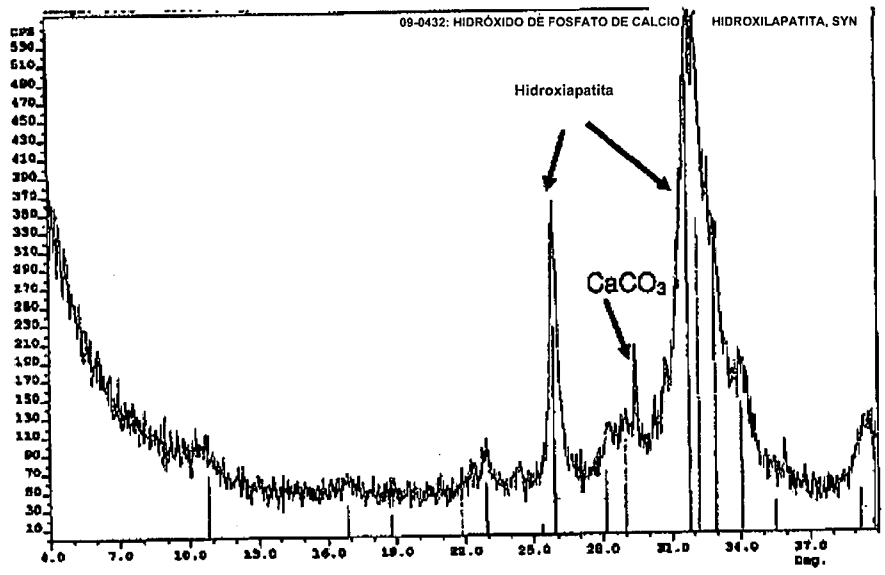


Fig. 4

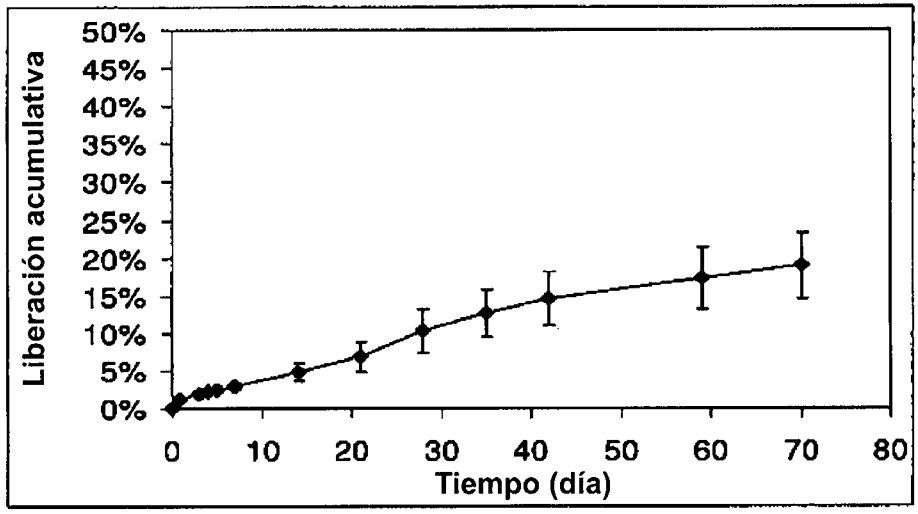


Fig. 5

J3

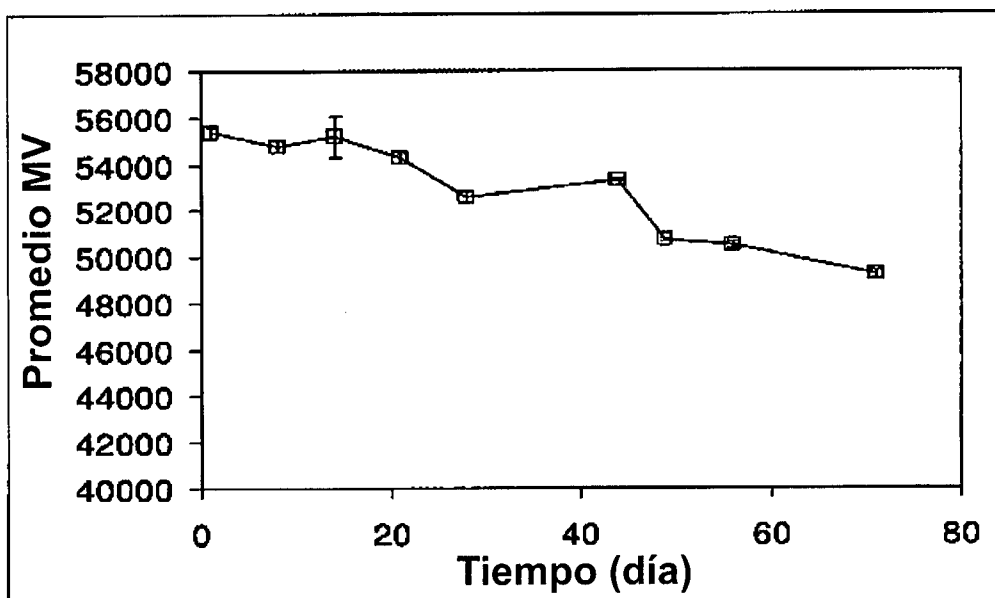


Fig. 6

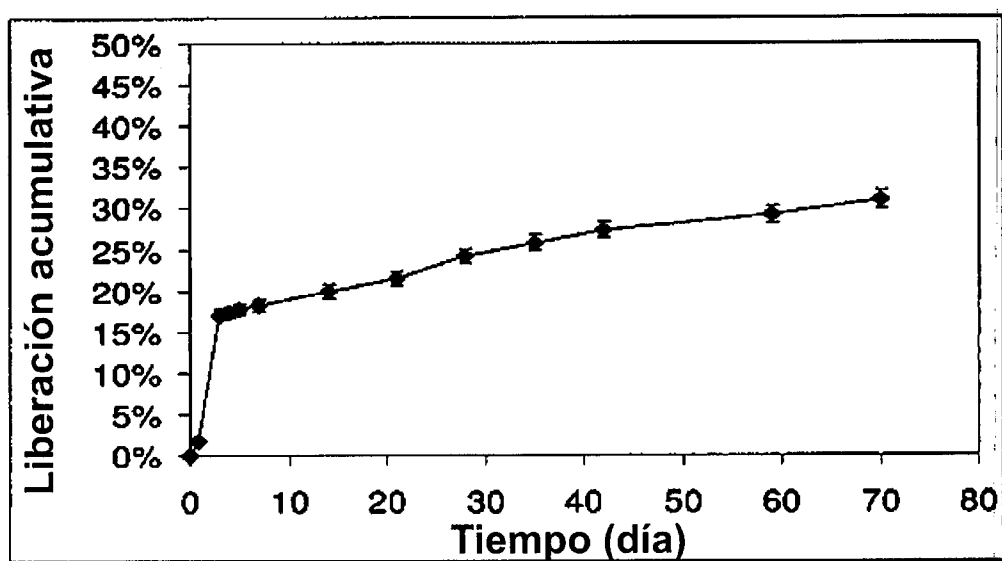


Fig. 7

34

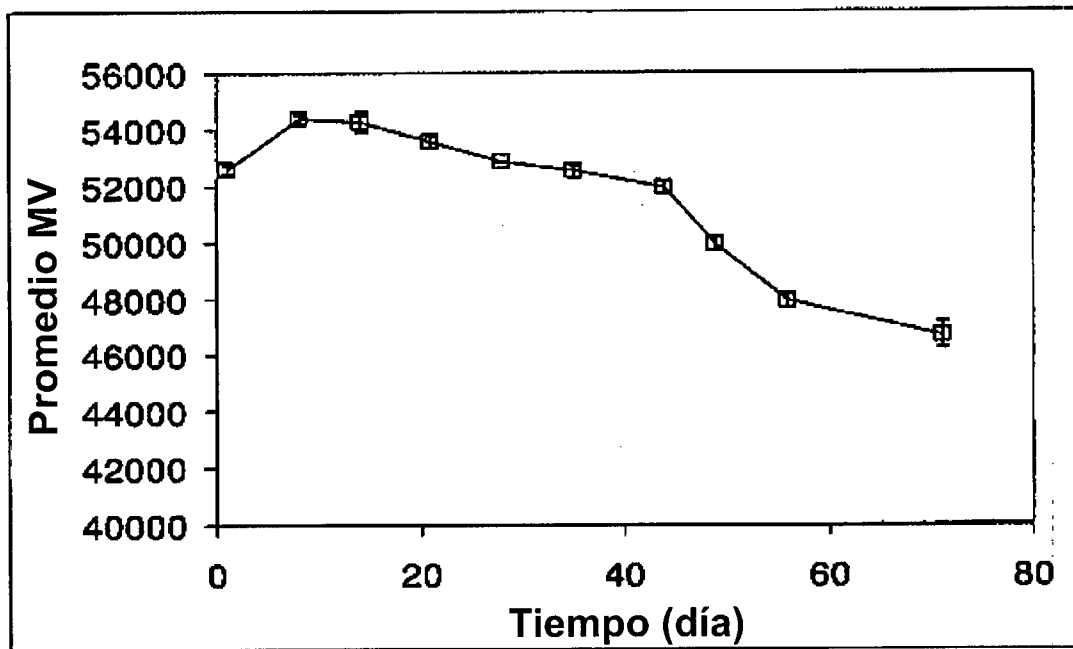


Fig. 8

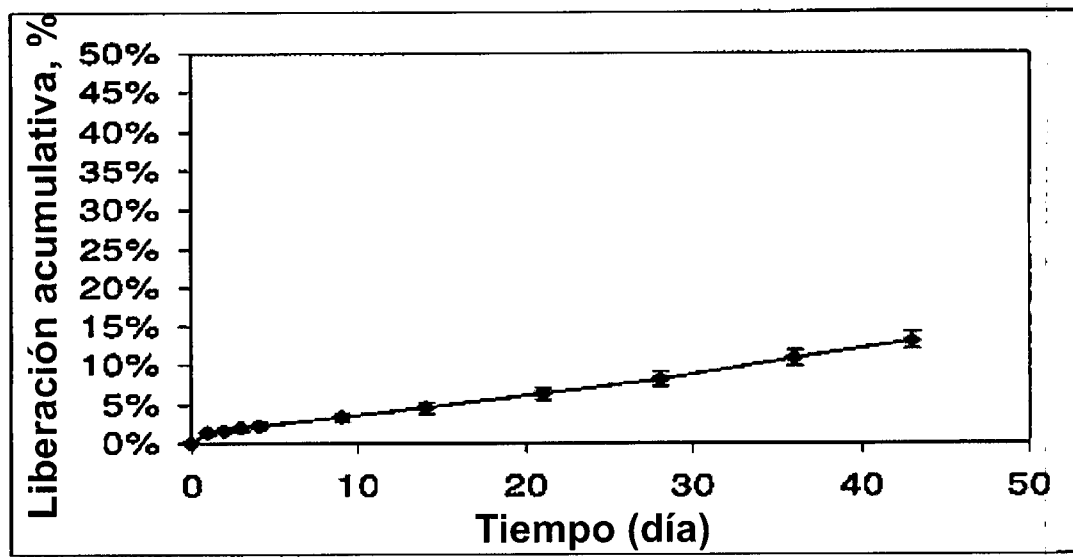


Fig. 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/023014

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61L31/12 C08L67/00 C08K3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C08K A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/067052 A (BIOCOMPOSITES LTD [GB]; COOPER JOHN JOSEPH [GB]) 12 August 2004 (2004-08-12) page 5; example 1	1-40
A	WO 2006/015316 A (UNIV NEBRASKA [US]; REDEPENNING JODY G [US]) 9 February 2006 (2006-02-09) example 1 claims 1,12	1-40

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 July 2008

Date of mailing of the international search report

17/07/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Siemens, Thomas

56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/023014

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004067052 A	12-08-2004	CN 1723049 A	18-01-2006
		EP 1590010 A1	02-11-2005
		JP 2006516435 T	06-07-2006
		US 2006020266 A1	26-01-2006
WO 2006015316 A	09-02-2006	CA 2576007 A1	09-02-2006
		EP 1778760 A1	02-05-2007

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 60/855,904 31/10/2006 US	(51) Int Cl: A61L 031/012 (71) Solicitante(s) SYNTHES GMBH (72) Inventor(es) XINYIN LIU Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 31/05/2009 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 31/10/2007 No. de solicitud PCT/US2007/023014	(87) Publicación internacional Fecha: 08/05/2008 N° publicación: WO 2008/054794 A3
(54) Titulo: COMPUESTO CERÁMICO-POLÍMERO Y MÉTODO	

Reivindicación(es):

1. Un material de compuesto, que comprende:
una fase de polímero que incluye un poli(alfa-hidroxi éster) mezclado con un disolvente para mantener la fase de polímero en un estado no sólido; y
una fase de cerámica bioabsorbible mezclada con la fase de polímero;
cuando en la presencia de agua, el disolvente se difunde de la fase de polímero para originar solidificación de la fase de polímero y curar el material de compuesto.
2. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde el disolvente se escoge de un grupo que consiste de n-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, y sulfóxido de dimetilo.
3. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde el poli(alfa-hidroxi éster) incluye polilactida.
4. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde el poli(alfa-hidroxi éster) incluye policaprolactona.
5. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde la fase de polímero incluye un copolímero.
6. El material de compuesto de la reivindicación 6, en donde el copolímero incluye poli(lactida-co-glicólido).
7. El material de compuesto de la reivindicación 6, en donde el copolímero incluye policaprolactona y polilactida.
8. El material de compuesto de la reivindicación 6, en donde el copolímero incluye polietilenglicol y uno o más poli(alfa-hidroxi ésteres) seleccionados del grupo que consiste de policaprolactona, polilactida, y poliglicólido.
9. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde la fase de polímero incluye una mezcla física de un poli(alfa-hidroxi éster) y uno o más agentes hidrófilos.
10. El material de compuesto de la reivindicación 9, en donde uno o más agentes hidrófilos incluyen povidona (PVP).
11. El material de compuesto de la reivindicación 9, en donde uno o más agentes hidrófilos incluyen polietilenglicol (PEG).
12. El material de compuesto de la reivindicación 9, en donde uno o más agentes hidrófilos incluyen óxido de polietileno (PEO).
13. El material de compuesto de la reivindicación 9, en donde los agentes hidrófilos se escogen del grupo que consiste de oligosacáridos, derivados de oligosacáridos, polisacáridos, y derivados de polisacáridos.
14. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde la cerámica bioabsorbible incluye fosfato de calcio.
15. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde la cerámica bioabsorbible incluye sulfato de calcio.
16. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde la cerámica bioabsorbible incluye una mezcla de fosfato de calcio y sulfato de calcio.
17. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde el material de compuesto está contenido en un estado no sólido en una cámara de almacenamiento dentro de un dispositivo de suministro.
18. El material de compuesto de la reivindicación 17, en donde el dispositivo de suministro incluye una jeringa para mantener el material de compuesto en el estado no sólido antes de suministro.
19. El material de compuesto de la reivindicación 17, en donde el material de compuesto puede fluir antes de curado.
20. El material de compuesto de la reivindicación 1, en donde el material de compuesto es moldeable antes de curado.
21. El material de compuesto de la reivindicación 1, que incluye adicionalmente un agente farmacéutico dentro del material de compuesto para liberar el material de compuesto durante el tiempo.
22. El material de compuesto de la reivindicación 21, en donde el agente farmacéutico está dentro de la fase de polímero.

58

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 36,593
FECHA : MAYO 18 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054994- -00000-0000

Fecha: 2009-05-28 16:46:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105601145	18/05/2009	59,725,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0020:15153-841-052-4
053-2

59

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 36,594
FECHA : MAYO 18 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054994- -00000-0000

Fecha: 2009-05-28 16:46:27 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105601145	18/05/2009	59,725,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL :	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 15153-841-052-4
~~053-2~~

60

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054994- -00000-0000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 34,440

FECHA : MAYO 11 DE 2009

Fecha: 2009-05-28 16:46:27 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105575470	11/05/2009	28,650,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
		31 PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
		TOTAL :	\$ 81,000.00

SON: OCHENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

052-4
COLO: 15153-841 -053-2

61

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 31,731
FECHA : ABRIL 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054994- -00000-0000

Fecha: 2009-05-28 16:46:27 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105575422	27/04/2009	\$5,460,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 15153-841 052-4
~~053-2~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054994- -00000-0000

Fecha: 2009-05-28 16:46:27

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 61



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudio M. Nava Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SYNTHESE GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	9 54994
	Solicitud internacional	PCT/US2007/023014
	Fecha inicio fase nacional	31/05/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

6918

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Debe aclarar el nombre del solicitante, por cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

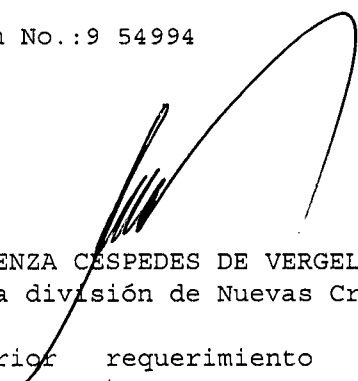
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 54994



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 19 JUN. 2009
jfernand