



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 526**

51 Int. Cl.:
A61L 27/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07724318 .6**

96 Fecha de presentación : **17.04.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2021043**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.02.2009**

54 Título: **Agente inyectable para el relleno de huecos óseos.**

30 Prioridad: **26.05.2006 US 808802 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2011

73 Titular/es: **BAXTER INTERNATIONAL Inc.**
One Baxter Parkway
Deerfield, Illinois 60015, US
BAXTER HEALTHCARE S.A.

72 Inventor/es: **Barry, John, J.;**
Goessl, Andreas;
Gulle, Heinz;
Mangold, Monika y
Bilban, Melitta

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 359 526 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agente inyectable para el relleno de huecos óseos.

Campo y antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición biodegradable a base de fibrina (en adelante también denominada "composición de agente de relleno de huecos óseos" o "agente de relleno de huecos óseos") para su inyección en defectos o huecos óseos que pueden ser consecuencia de una osteoporosis, cirugías, quistes óseos, extirpación de tumores o lesiones traumáticas óseas.

10 En la literatura existen diversos ejemplos de agentes inyectables de relleno de huecos óseos. La WO 95/21634 describe un biomaterial para la sustitución de resorción de tejido óseo. La composición es inyectable y comprende partículas de fosfato de calcio en fase líquida incluyendo carboximetilcelulosa. La patente US 6.287.341 detalla un método para reparar defectos óseos donde se mezclan dos fosfatos de calcio con un tampón para proporcionar una pasta o masilla que se aplica al defecto. La masilla se endurece en el defecto debido a una reacción química. La WO 00/07639 describe un cemento cálcico para ser inyectado en defectos óseos. El cemento se basa en monohidrato de fosfato de cálcico monobásico y fosfato tricálcico beta y puede comprender además un biopolímero. Después de la inyección, el cemento de fosfato cálcico requiere asentamiento. La patente US2004048947 describe una composición inyectable para un material sustituto de mineral de hueso con la capacidad de endurecerse *in vivo* en un fluido corporal, que se endurece durante la cirugía. La patente US2004101960 detalla un material sustituto de hueso inyectable que comprende una mezcla de células vivas dentro de una composición que comprende una matriz suave o de una composición que incluye un material de asentamiento. Los materiales suaves que se citan en esta patente incluyen geles de colágeno, gelatina, 15 alginatos, agarosa, polisacáridos, hidrogeles y polímeros viscosos. También se menciona que es posible emplear pegamentos de fibrina comerciales, tales como Tissucol (Baxter) o Beriplast (Aventis), aunque no son preferentes. Recientemente ha habido una serie de agentes de relleno de huecos óseos inyectables que han recibido 510 (k). De estos, Jax-TCP (Smith & Nephew) y Tricos T (Baxter) suministran gránulos de fosfatos cálcicos en un biogel que se aplica como una masilla/pasta.

25 La práctica actual es rellenar los huecos óseos ya sea con un injerto óseo (auto o aloinjerto), con un sustituto de injerto óseo, un cemento óseo tal como polimetilmetacrilato (PMMA) o agentes de relleno de huecos inyectables de sales de calcio. Los autoinjertos son la opción ideal para esta aplicación, aunque existen problemas derivados de las limitaciones del tejido donante, traumas, infección y morbilidad. Existen otros problemas adicionales que afectan a los aloinjertos, incluyendo el riesgo de transmisión de enfermedades y la inmunogenicidad. Tanto los autoinjertos como los aloinjertos muestran una pérdida de propiedades biológicas y mecánicas debido a una remodelación secundaria. Son estas limitaciones las que han provocado el interés por materiales alternativos a los injertos óseos (Parikh SN, 2002, J. Posgrad. Med. 48:142-148).

35 El PMMA es un material polimérico no reabsorbible. Durante su polimerización, en el polímero quedan atrapados monómeros no reaccionados, catalizadores y oligómeros de bajo peso molecular. Estos productos químicos tienen el potencial de lixiviar el material, lo que resulta en respuestas citotóxicas e inmunológicas localizadas. La polimerización del PMMA es altamente exotérmica, lo que puede ocasionar potencialmente necrosis por calor. Esta exotermia también limita la capacidad del PMMA para incorporar cualquier agente farmacológico o quimioterapéutico. La filtración de PMMA desde un defecto puede dar lugar a complicaciones muy graves, entre las que se incluyen la compresión de estructuras adyacentes (que requiere cirugía adicional) y/o embolias.

40 Como ya se ha indicado, en el estado de la técnica existen diversos "agentes de relleno inyectables para huecos óseos" a base de sales de calcio. Sin embargo, las pastas moldeables también están incluidas aquí. Las masillas y las pastas requieren la colocación quirúrgica de un defecto. En la práctica, esto implica que el defecto sea destapado quirúrgicamente. Desafortunadamente, cuanto más grande es el defecto, más grande es el punto de herida quirúrgica (patente US 2005136038). Otra complicación importante de las sales de calcio es la obligación de su colocación *in vivo*. 45 Esto se lleva a cabo normalmente mediante reacción química. Así, cualquiera de los componentes biológicos y farmacéuticos incorporados en el agente de relleno, tales como células y agentes farmacológicos, puede verse potencialmente dañados. Además, si el agente de relleno es demasiado "fluido", puede salirse del defecto e introducirse en espacios adyacentes, haciendo que se compriman las estructuras. Las fugas de los defectos próximos a articulaciones pueden perjudicar potencialmente la función de las mismas.

50 En la WO 95/21634 ya se detallan los requisitos para una composición de sal de calcio destinada a ser suministrada vía percutánea. Estos requisitos incluyen que el material debe ser esterilizable, no debe ser tóxico *in vitro*, la reología debe ser tal que permita su inyección, debe ser fácil de usar y debe tener una capacidad de mineralización fuerte.

Por tanto, existe una gran necesidad de nuevos agentes inyectables de relleno de huecos óseos que puedan esterilizarse, que muestren un bajo potencial de toxicidad y una baja tendencia a la filtración, que sean biodegradables, que tengan una reología que permita su inyección y sean fáciles de usar.

- 5 Por tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos agentes inyectables de relleno de huecos óseos para ser inyectados en defectos o huecos óseos, los cuales resultan, por ejemplo, de osteoporosis, cirugía, quistes óseos, extirpación de tumores o lesiones óseas traumáticas.

Sumario de la invención

- 10 La presente invención se refiere a una composición inyectable microporosa a base de fibrina completamente reabsorbible como agente de relleno de huecos óseos, que se reabsorbe y reemplaza por hueso durante el proceso de curación. Dicha composición de agente de relleno de huecos óseos de la presente solicitud muestra características tales como propiedades mecánicas que habitualmente se observan en elastómeros y estabilidad mecánica superior a la fibrina sola. Según la presente invención, pueden ajustarse diversas propiedades de dicho agente de relleno de huecos óseos de manera efectiva mediante el ajuste del tipo y contenido de las partículas, así como del plastificante contenido en dicha composición de agente de relleno de huecos óseos.

15 Descripción detallada de la invención

Un aspecto de la presente invención se refiere a un sistema multicomponente para una composición de agente de relleno de huecos óseos inyectable, que comprende:

un componente (a) que comprende fibrinógeno;

un componente (b) que comprende trombina;

- 20 un componente (c) que comprende al menos un plastificante, donde el plastificante comprende al menos un compuesto orgánico soluble en agua biodegradable; y

un componente (d) que comprende partículas con un diámetro de 200 μm o inferior, donde la cantidad de partículas oscila entre el 10 y el 45% en peso con respecto a la composición final coagulada.

- 25 Según una realización de la presente invención, cada uno de los componentes (a) a (d) del sistema multicomponente tal como se ha definido anteriormente están presentes en solución y al menos el componente (a) está separado espacialmente del componente (b).

- 30 El sistema multicomponente para una composición de agente de relleno de huecos óseos inyectable según lo definido puede incluir además cualquier otro componente apropiado para, por ejemplo, aumentar, fortalecer, soportar, reparar, reconstruir, curar o llenar un hueso, tales como agentes osteoinductivos, factores de crecimiento, agentes quimioterapéuticos o farmacológicos, agentes biológicamente activos, compuestos endurecedores y/o adhesivos y aditivos minerales. Estos compuestos pueden estar contenidos en cualquiera de los componentes (a) a (d) del sistema multicomponente según la presente invención o pueden incluirse como componentes extra.

- 35 De acuerdo con un ejemplo de la presente invención, el componente de fibrinógeno (a) del sistema multicomponente según la definición anterior puede comprender además una o más proteínas de matriz extracelulares, por ejemplo fibronectina, proteínas celulares asociadas, otras proteínas derivadas del plasma tales como el factor de coagulación sanguínea XIII (FXIII) y proteasas e inhibidores de proteasas y mezclas de los mismos. La solución de fibrinógeno según la presente invención también puede incluir cualquier aditivo comprendido en el estado de la técnica para composiciones de fibrinógeno disponibles científicamente y/o comercialmente, por ejemplo soluciones de fibrinógeno comerciales.

- 40 El término "fibrinógeno" incluye no sólo el fibrinógeno en sí, sino también cualquier sustancia que forma coágulos, tal como derivados de formación de coágulos de fibrinógeno, por ejemplo "fibrina 1".

La cantidad de fibrinógeno en el componente (a) del sistema multicomponente oscila, por ejemplo, entre 10 y 200 mg/ml, por ejemplo entre 30 y 150 mg/ml ó entre 75 y 115 mg/ml.

- 45 El componente de trombina (b) del sistema multicomponente según la presente invención puede comprender además otros compuestos conocidos en el estado de la técnica, así como uno o los dos componentes (c) y (d), en concreto el

componente plastificante (c). No hay limitación específica en cuanto a la cantidad de trombina utilizada. En un ejemplo de la presente invención, la cantidad de trombina en dicho componente de trombina (b) es tal que alcanza al menos aproximadamente 1 UI/ml en la composición coagulada final, por ejemplo aproximadamente 30 UI/ml.

5 El término "plastificante" tal como se utiliza aquí incluye cualquier sustancia adecuada útil para modificar las propiedades de la composición coagulada final, por ejemplo la viscosidad, el comportamiento elastomérico o la estabilidad mecánica. En una realización de la presente invención, el plastificante del sistema multicomponente según se ha definido tiene una osmolalidad baja y permite que el ensamble de fibrina se produzca en la medida adecuada.

10 Tal como se utiliza aquí, la expresión "compuesto orgánico soluble en agua biodegradable" incluye también todos los compuestos que pueden degradarse en un entorno biológico y que al menos son lo suficientemente solubles en agua, por ejemplo a temperaturas que oscilan entre 10°C y 40°C.

Ejemplos de plastificantes para el sistema multicomponente según se ha definido se seleccionan de entre el grupo consistente en agentes de contraste solubles en agua, polietilenglicoles, alcoholes polivalentes como glicerol, mono-, di-, tri-polisacáridos y cualquier combinación de los mismos.

15 En un ejemplo de la presente invención, el agente de contraste adecuado del sistema multicomponente según la presente invención comprende al menos un compuesto orgánico que contiene yodo. En otro ejemplo de la presente invención, se pueden utilizar compuestos orgánicos que contienen elementos de tierras raras, por ejemplo gadolinio.

20 Tal como se utiliza aquí, el término "compuesto orgánico que contiene yodo" incluye todos los compuestos que contienen al menos un átomo de yodo y/o un ión yoduro, enlazados ya sea física o químicamente, por ejemplo de forma covalente o coordinada. La misma definición se aplica *mutatis mutandis* al compuesto orgánico mencionado que contiene elementos de tierras raras.

Son ejemplos de agentes de contraste, sin limitarse a los mismos, diatrizoato (meglumina), iodecol, iodixanol, iofratol, iogulamida, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopromida, iotrol, ioversol, ioxaglatol y metrizamida y sus mezclas.

25 De acuerdo con un ejemplo de la presente invención, la cantidad de plastificante del componente (c) es tal que oscila entre el 10 y el 80% en peso/volumen, por ejemplo entre el 15 y el 60% en peso/volumen o entre el 20 y el 40% en peso/volumen, en la composición coagulada final.

El término "partícula" incluye cualquier tipo de forma de partícula o forma conocida en el estado de la técnica, por ejemplo esférica, angular o hueca.

30 En una realización de la presente invención, las partículas del sistema multicomponente según la presente invención son biodegradables y/o biocompatibles, no tóxicas, no solubles en agua, inorgánicas y/u orgánicas. Las partículas comprenden, por ejemplo, sustancias seleccionadas de entre el grupo consistente en sales de calcio como fosfato tricálcico, fosfato tricálcico alfa, fosfato tricálcico beta, fosfato de calcio, un polimorfo de fosfato de calcio, hidroxiapatita, carbonato de calcio, sulfato de calcio; compuestos poliméricos tales como poliactida, poliglicolida, policaprolactona, carbonato de politrimetileno, polietilenglicol y copolímeros ordenados o aleatorios de los mismos, vidrios biodegradables o biocompatibles y cerámicas y cualquier combinación de las mismas. En un ejemplo, las partículas se seleccionan de
35 entre el grupo consistente en fosfato tricálcico, fosfato tricálcico alfa, fosfato tricálcico beta y fosfato de calcio y mezclas de los mismos con una proporción Ca/P en el rango de 1,5 a 2. Las partículas de la presente invención incluyen además todos los compuestos disponibles en el mercado y/o mezclas conocidas en el estado de la técnica para su uso dentro del significado del componente (d). Según otro ejemplo, dichas partículas del sistema multicomponente de la presente invención tienen un diámetro inferior a 100 µm, por ejemplo inferior a 50 µm. En un ejemplo específico de la presente
40 invención, la cantidad de partículas del componente (d) oscila entre el 10 y el 45% en peso o entre el 30 y el 40% en peso con respecto a la composición coagulada final.

Según una realización de la presente invención, la cantidad de fibrinógeno en el componente (a) del sistema multicomponente según se ha definido oscila entre 10 y 200 mg/ml, la cantidad de trombina en el componente (b) es tal que alcanza al menos de 1 UI/ml en la composición coagulada final, la cantidad de plastificante contenida en el
45 componente (c) es tal que oscila entre el 10 y el 80% en peso/volumen en la composición coagulada final y la cantidad de partículas del componente (d) oscila entre el 10 y el 45% en peso con respecto a la composición coagulada final.

Según un ejemplo específico de la presente invención, la cantidad de fibrinógeno en el componente (a) del sistema multicomponente según se ha definido oscila entre 75 y 115 mg/ml, la cantidad de trombina en el componente (b) es tal que oscila entre 25 UI/ml y 50 UI/ml en la composición coagulada final, la cantidad de plastificante contenida en el
50 componente (c) es tal que oscila entre el 30 y el 50% en peso/volumen en la composición coagulada final y la cantidad de partículas del componente (d) oscila entre el 30 y el 40% en peso con respecto a la composición coagulada final.

En otra realización de la presente invención, el sistema multicomponente para una composición inyectable de agente de relleno de huecos óseos comprende:

un componente (a) que comprende fibrinógeno;

un componente (b) que comprende trombina;

5 un componente (c) que comprende al menos un plastificante, donde el plastificante comprende al menos un compuesto orgánico soluble en agua biodegradable; y

un componente (d) que comprende partículas con un diámetro de 200 μm o inferior, donde la cantidad de partículas oscila entre el 10 y el 45% en peso con respecto a la composición coagulada final;

donde uno o varios o todos los componentes (a) a (d) están presentes en forma sólida.

10 El sistema multicomponente según la presente invención puede contener los componentes tanto en forma de solución o dispersión o como un sólido, por ejemplo como un liofilizado, o cualquier combinación de los mismos. Además, los componentes de dicho sistema multicomponente pueden estar presentes en recipientes adecuados para el almacenamiento, el transporte o el uso de dicho sistema multicomponente. Los recipientes que pueden utilizarse en el sistema multicomponente según la presente invención no están limitados en ningún caso, pero incluyen recipientes de
15 cualquier tamaño, material o forma, por ejemplo viales o jeringas.

Por otra parte, los componentes de dicho sistema multicomponente pueden estar contenidos, por ejemplo, en diferentes recipientes o pueden estar presentes en el mismo recipiente en cualquier combinación, por ejemplo como una combinación de componentes (b) y (c) en un recipiente y de componentes (a) y (d) todos en diferentes recipientes.

20 Según la presente invención, los recipientes pueden contener, por ejemplo, uno o más componentes como un sólido, así como un disolvente separado de dichos componentes con un medio de separación en dicho recipiente, donde puede prepararse la solución de los componentes o del componente correspondiente rompiendo o retirando dicho medio de separación. Los componentes (a) a (d) del sistema multicomponente de la presente invención pueden estar también presentes como una mezcla lista para el uso.

25 Por otra parte, dichos componentes (a) a (d) presentes en uno o varios recipientes también pueden formar parte de un kit que comprende el sistema multicomponente según se ha definido. El kit puede comprender además cualquier compuesto adicional que pueda utilizarse en el sistema multicomponente de la presente invención, por ejemplo agentes auxiliares, sales tampón o soluciones tampón. El kit tal como se ha definido anteriormente también contiene un medio para mezclar los componentes, por ejemplo jeringas, adaptadores Luer, tubos, envases adicionales, etc.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición inyectable de agente de relleno de huecos óseos que comprende:

un componente (a) que comprende fibrina;

un componente (b) que comprende trombina;

un componente (c) que comprende al menos un plastificante, donde el plastificante comprende al menos un compuesto orgánico soluble en agua biodegradable; y

35 un componente (d) que comprende partículas con un diámetro de 200 μm o inferior, donde la cantidad de partículas oscila entre el 10 y el 45% en peso con respecto a la composición coagulada final.

40 De acuerdo con un ejemplo de la presente invención, la composición inyectable de agente de relleno de huecos óseos se prepara a partir del sistema multicomponente según se ha definido, por ejemplo mezclando los componentes de dicho sistema multicomponente entre sí y/o homogeneizando dichos componentes. La preparación del relleno de la composición inyectable de agente de relleno de huecos óseos se puede realizar a cualquier temperatura adecuada, tal como entre 18°C y 37°C, por ejemplo a 25°C.

Por otra parte, la composición inyectable de agente de relleno de huecos óseos según la definición anterior puede incluir además cualquier otro componente adecuado para, por ejemplo, aumentar, fortalecer, soportar, reparar, reconstruir, curar o llenar un hueso, por ejemplo agentes osteoinductivos, factores de crecimiento, agentes quimioterapéuticos o

farmacológicos, agentes biológicamente activos, compuestos endurecedores y/o adhesivos y aditivos minerales. Estos compuestos y/o agentes pueden unirse químicamente a la matriz, adsorberse en el componente de partículas, por ejemplo en partículas que contienen sal de calcio, quedar atrapados en la matriz de fibrina o estar contenidos como una partícula molécula/fármaco libre, por ejemplo un polvo.

- 5 Los componentes (b) a (d) de la composición inyectable de agente de relleno de huecos óseos según la presente invención son los mismos que se definen para el sistema multicomponente caracterizado anteriormente.

10 El término "fibrina" no sólo se refiere a fibrinógeno totalmente coagulado, sino que incluye además cualquier mezcla de fibrina y fibrinógeno que pueda producirse durante la formación de fibrina a partir de fibrinógeno utilizando trombina y, por tanto, incluye cualquier proporción fibrinógeno/fibrina y cualquier grado de gelación y/o coagulación concebible, siempre y cuando no tenga un impacto negativo en la composición final inyectada en la parte no mineralizada o hueca de un hueso. El componente de fibrina (a) de la composición inyectable de agente de relleno de huecos óseos de la presente invención incluye además fibrina con sólo una pequeña cantidad de fibrinógeno o sin fibrinógeno en dicha fibrina. Por otra parte, el término "fibrina" incluye además cualquier forma total o parcialmente gelificada o coagulada del componente (a) según se ha definido anteriormente.

- 15 De acuerdo con un ejemplo de la presente invención, la cantidad de fibrina en dicho componente de fibrina (a) de la composición inyectable de agente de relleno de huecos óseos definida oscila entre 5 y 100 mg/ml, por ejemplo entre 15 y 65 mg/ml o entre 30 y 65 mg/ml en la composición coagulada final.

20 De acuerdo con otro ejemplo, la cantidad de fibrina en dicho componente de fibrina (a) de la composición inyectable de agente de relleno de huecos óseos de la presente invención oscila entre 5 y 100 mg/ml en la composición coagulada final, la cantidad de trombina en el componente (b) es de al menos 1 UI/ml en la composición coagulada final, la cantidad de plastificante presente en el componente (c) oscila entre el 10 y el 80% en peso/volumen en la composición coagulada final y la cantidad de partículas en el componente (d) oscila entre el 10 y el 45% en peso con respecto a la composición coagulada final.

- 25 Según la presente invención, la composición inyectable de agente de relleno de huecos óseos según la definición anterior se encuentra en estado gelificado o coagulado y tiene una viscosidad adecuada para su inyección en una parte no mineralizada o hueca de un hueso, pudiendo aplicarse en un líquido precoagulado, gelificado o en estado coagulado.

30 Tal como se utiliza aquí, el término "gelificado" se refiere a cualquier estado de viscosidad elevada en comparación con el estado inicial. Esto se puede observar por ejemplo en la formación de fibrina a partir de fibrinógeno o en un sistema ligeramente disperso de al menos una fase sólida y al menos una fase líquida, tal como un coloide. Además, el término "gelificado" incluye todos los estados de gelificación conocidos en el estado de la técnica.

El término "coagulado" se refiere, por ejemplo, a un gel que comprende fibrina e incluye cualquier tipo de estado de coagulación conocido en el estado de la técnica.

- 35 Según la presente invención, la viscosidad de la composición inyectable de agente de relleno de huecos óseos depende de la aplicación, es decir de la enfermedad ósea a tratar, y se ajusta al conocimiento común de un experto en la materia. Por ejemplo, una composición inyectable para rellenar quistes óseos contiene una cantidad menor de fibrina y/o una menor cantidad de partículas que contienen sal de calcio. Una composición inyectable para la sustitución de partes no mineralizadas del hueso contiene una cantidad más alta de fibrina y/o una mayor cantidad de partículas que contienen sal de calcio. Según un ejemplo de la presente invención, la viscosidad de la composición de agente de relleno de huecos óseos de la presente invención oscila entre 100 mPa·s y 1.000 Pa·s.

- 40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para rellenar un hueco de un hueso de un paciente que sufre una enfermedad ósea, el cual comprende la inyección de la composición inyectable de agente de relleno de huecos óseos anteriormente caracterizada en una parte no mineralizada o hueca de dicho hueso.

Tal como se utiliza aquí, el término "paciente" se refiere a un individuo que padece una enfermedad ósea e incluye mamíferos, en particular seres humanos.

- 45 El método para rellenar un hueco de un hueso según se ha definido anteriormente no se limita a un modo de tratamiento determinado e incluye cualquier tipo de técnica de inyección, por ejemplo inyección percutánea. De acuerdo con un ejemplo específico de la presente invención, el método para rellenar un hueco de un hueso según se ha definido consiste en un aumento óseo percutáneo y comprende vertebroplastia y cifoplastia.

Por otra parte, el método para llenar un hueco de un hueso según la presente invención puede utilizarse para fortalecer, soportar, reparar, reconstruir, curar, aumentar o llenar un hueso, por ejemplo un hueso humano que padece una enfermedad ósea, incluyendo traumatismo o fractura. Otro campo de aplicación es, por ejemplo, la fusión espinal.

- 5 Ejemplos de tales enfermedades óseas son osteoporosis, fracturas de huesos osteoporóticos, fracturas traumáticas de cualquier tipo de hueso, lesiones benignas y malignas y defectos creados quirúrgicamente.

La composición inyectable de agente de relleno de huecos óseos según la presente invención cumple de manera ventajosa con todos los requisitos para una composición que puede utilizarse en el tratamiento de defectos o huecos óseos. La composición de agente de relleno de huecos óseos se puede esterilizar, es fácil de usar y su reología permite la inyección. Sorprendentemente, cuando se utilizan sales de calcio como componente en forma de partícula en la composición es posible lograr una mineralización fuerte, lo que es altamente beneficioso en el proceso de curación de una enfermedad ósea como se ha descrito anteriormente. Además, el agente de relleno de huecos óseos de la presente invención es totalmente reabsorbible y se sustituye por hueso durante el proceso de curación. De manera ventajosa, dicha composición de agente de relleno de huecos óseos no muestra sustancialmente exotermia y presenta propiedades mecánicas, por ejemplo un comportamiento mecánico observado típicamente en elastómeros, superiores a las de la fibrina sola. Sorprendentemente, todas las propiedades esenciales, por ejemplo la viscosidad, estabilidad mecánica, reabsorbilidad, etc., se pueden ajustar eficazmente mediante el ajuste del tipo y contenido de las partículas, así como del plastificante contenido en dicha composición de agente de relleno de huecos óseos, dentro del ámbito requerido de protección.

Breve descripción de las figuras

- 20 Figura 1: Análisis reológico de composiciones que contienen un 30% del plastificante iodixanol y 75 UI/ml de trombina. Se puede apreciar claramente el efecto de incrementar el fosfato de calcio en la composición. La viscosidad compleja se representa en una escala lineal.

Figura 2: Diferencias en las viscosidades complejas como consecuencia del incremento de la concentración del plastificante y/o el contenido de partículas.

- 25 Figura 3: Distribución del agente inyectable de relleno de huecos óseos según la presente invención en un hueco óseo del hueso largo de un conejo. El catéter se inserta y el hueco se llena. Después del procedimiento, el catéter se retira fácilmente.

La presente invención se ilustra además en los siguientes ejemplos, sin ninguna limitación en los mismos.

Ejemplos

- 30 **Ejemplo 1: Preparación de una composición de agente de relleno de huecos óseos que contiene fibrina, glicerol y fosfato de calcio**

Materiales:

Solución selladora de fibrina	Polvo de fibrinógeno seco y enfriado reconstituido con una solución de aprotinina a una concentración total de proteína coagulable de 91 mg/ml.
Iodixanol	5-[acetil-3-[acetil-[3,5-bis(2,3-dihidroxiopropil-carbamoil)]amino]-2,4,6-triidodofenil]amino]-2-hidroxiopropil]amino]-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triidobenceno-1,3-dicarboxamida
Iohexol	5-(acetil-(2,3-dihidroxiopropil)amino)-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triidobenceno-1,3-dicarboxamida
Partículas	Partículas de fosfato tricálcico (TCP), 35 µm, esféricas (Plasma Biotall, Derby, Reino Unido)
Trombina 500 UI/ml	Polvo de trombina seco y enfriado reconstituido con 5 ml de tampón trombina a una concentración de 500 UI/ml.
Tampón trombina	40 mM CaCl ₂ en H ₂ O

- 35 Se prepara un 40% de plastificante (glicerol) y 10 UI/ml de solución de trombina en un tampón de dilución de trombina (40 mM CaCl₂ en agua bidestilada). La solución entonces se homogeniza. La solución se centrifuga para eliminar burbujas y se esteriliza por filtración en un filtro de 0,22 µm. El fibrinógeno se mezcla con trombina/plastificante en una proporción 1:1 (por tanto la concentración de plastificante en el coágulo gelificado se reduce a la mitad). Para ello, se

transfieren 2 ml de la solución de glicerol/trombina a una jeringa de 5 ml. Se transfieren 2 ml de fibrinógeno (91 mg/ml) a una jeringa separada de 5 ml. Las partículas (aprox. 2 μm) se incorporan como porcentaje en peso del volumen final de coágulo (peso/volumen). Éstas se pesan y se disponen en otra jeringa de 5 ml.

- 5 Las jeringas que contienen las partículas y la trombina se conectan mediante un adaptador Luer y la trombina/glicerol y las partículas se homogenizan transfiriendo por completo el contenido de jeringa a jeringa.

Las jeringas que contienen partículas/glicerol/trombina y el fibrinógeno se conectan a través de un adaptador Luer y los contenidos se homogenizan.

El material permanece en estado líquido durante aproximadamente 1 minuto. Durante este tiempo, se puede inyectar en el defecto o, después de unos minutos, se puede suministrar en forma de gel preformado.

10 **Ejemplo 2: Preparación de una composición de agente de relleno de huecos óseos que contiene fibrina, un agente de contraste y fosfato de calcio**

- 15 Se prepara una solución del 80% ó 60% de plastificante (agentes de contraste iodixanol o iohexol) y se preparan 75 IU/ml de una solución de trombina en un tampón de dilución de trombina (40 mM CaCl_2 en agua bidestilada). La solución entonces se homogeniza. La solución se centrifuga para eliminar burbujas y se esteriliza filtrándola por un filtro de 0,22 μm . El fibrinógeno se mezcla con el agente de contraste/trombina (CA) en una proporción 1:1 (por tanto la concentración de plastificante en el coágulo gelificado se reduce a la mitad, hasta el 40 ó el 30%). Para ello, se transfieren 2 ml de solución de agente de contraste/trombina a una jeringa de 5 ml. Se transfieren 2 ml de fibrinógeno (91 mg/ml) a una jeringa separada de 5 ml. Las partículas (aprox. 2 μm) se incorporan como porcentaje en peso del volumen de coagulación final (peso/volumen). Éstas se pesan y se disponen en otra jeringa de 5 ml.

- 20 Las jeringas que contienen las partículas y la trombina se conectan mediante un adaptador Luer y la trombina/CA y las partículas se homogenizan transfiriendo por completo el contenido de jeringa a jeringa.

Las jeringas que contienen las partículas/trombina/CA y el fibrinógeno se conectan mediante un adaptador Luer y los contenidos se homogenizan.

- 25 El material permanece en estado líquido durante aproximadamente 1 minuto. Durante este tiempo se puede inyectar en el defecto o, después de unos minutos, se puede suministrar en forma de gel preformado.

Las viscosidades de los coágulos correspondientes con diferentes concentraciones de agentes de contraste y de TCP se pueden tomar de la figura 1. Los datos reológicos de las composiciones que contienen iodixanol como plastificante y cantidades crecientes de sales de calcio se pueden tomar de la figura 2.

30 **Ejemplo 3: Utilización del agente de relleno de huecos óseos para rellenar un hueco óseo del hueso largo de un conejo**

El relleno inyectable de huecos óseos se preparó según el Ejemplo 2.

Se extrajo la médula ósea de un hueso largo de conejo para formar un hueso hueco. A continuación, se inyectó el agente inyectable de relleno de huecos óseos en el hueso hueco usando un catéter de plástico. Después del procedimiento, el catéter de plástico se podía retirar fácilmente de la parte hueca de dicho hueso (ver figura 3).

35 **Ejemplo 4: Estudios *in vivo* de la composición inyectable de agente de relleno de huecos óseos en ovejas**

Se retiró la fascia media de la diáfisis tibial quedando la tibia expuesta. Se colocó una placa rodeando el eje y se ajustó al hueso con tornillos. La placa se retiró nuevamente, creándose un defecto con un grosor de 1 cm completo estándar. El segmento se retiró, la placa se colocó de nuevo y los tornillos se reinsertaron. Después, se introdujo la composición de aumento óseo inyectable en el defecto y se cerró la herida mediante sutura.

- 40 Los animales se observaron durante 4, 8 y 12 semanas (con evaluación rayos X). Pasadas 12 semanas, los animales se sacrificaron y se extrajo la tibia para su análisis final (μCT e histología).

La composición de agente de relleno de huecos óseos y los coágulos resultantes según la presente invención muestran propiedades excelentes.

REIVINDICACIONES

1. Sistema multicomponente para preparar una composición de agente de relleno de huecos óseos inyectable, comprendiendo la composición:
 - un componente (a) que comprende fibrinógeno;
 - 5 un componente (b) que comprende trombina;
 - un componente (c) que comprende al menos un plastificante, donde el plastificante comprende al menos un compuesto orgánico soluble en agua biodegradable; y
 - un componente (d) que comprende partículas con un diámetro de 200 μm o inferior, donde la cantidad de partículas oscila entre el 10 y el 45% en peso con respecto a la composición coagulada final.
- 10 2.Composición de agente de relleno de huecos óseos inyectable que comprende:
 - un componente (a) que comprende fibrina;
 - un componente (b) que comprende trombina;
 - un componente (c) que comprende al menos un plastificante, donde el plastificante comprende al menos un compuesto orgánico soluble en agua biodegradable; y
 - 15 un componente (d) que comprende partículas con un diámetro de 200 μm o inferior, donde la cantidad de partículas oscila entre el 10 y el 45% en peso con respecto a la composición coagulada final.
3. Sistema multicomponente según la reivindicación 1, caracterizado porque los componentes (a) a (d) están presentes en solución y al menos el componente (a) está espacialmente separado del componente (b).
4. Sistema multicomponente según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de fibrinógeno en el componente (a) oscila de 10 a 200 mg/ml.
- 20 5. Sistema multicomponente según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de trombina en el componente (b) es tal que alcanza al menos 1 UI/ml en la composición coagulada final.
6. Sistema multicomponente según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de plastificante en el componente (c) es tal que oscila entre el 10 y el 80% en peso/volumen en la composición coagulada final.
- 25 7. Sistema multicomponente según la reivindicación 1, caracterizado porque uno o varios o todos los componentes (a) a (d) están presentes en forma sólida.
8. Composición de agente de relleno de huecos óseos inyectable según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el plastificante se selecciona de entre el grupo consistente en agentes de contraste, polietilenglicoles, alcoholes polivalentes, mono-, di-, tri-polisacáridos y cualquier combinación de los mismos.
- 30 9.Composición de agente de relleno de huecos óseos inyectable según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque las partículas comprenden sustancias seleccionadas de entre el grupo consistente en sales de calcio, compuestos poliméricos, vidrios y cerámicas biodegradables o biocompatibles.
10. Composición de agente de relleno de huecos óseos inyectable según la reivindicación 9, caracterizada porque las partículas se seleccionan de entre el grupo consistente en fosfato tricálcico, fosfato tricálcico alfa, fosfato tricálcico beta, fosfato de calcio, un polimorfo de fosfato de calcio, hidroxapatita, carbonato de calcio, sulfato de calcio, poliactida, poliglicolida, policaprolactona, carbonato de politrimetileno, polietilenglicol y cualquier combinación de los mismos.
- 35 11. Composición de agente de relleno de huecos óseos inyectable según la reivindicación 10, caracterizada porque las partículas se seleccionan de entre el grupo consistente en fosfato tricálcico, fosfato tricálcico alfa, fosfato tricálcico beta y fosfato de calcio y mezclas de los mismos, y/o porque dichas partículas tienen una proporción Ca/P que oscila entre 1,5 y 2.
- 40

- 12.** Composición de agente de relleno de huecos óseos inyectable según la reivindicación 2, caracterizada porque la cantidad de fibrina en el componente (a) oscila entre 5 y 100 mg/ml en la composición coagulada final.
- 13.** Composición de agente de relleno de huecos óseos inyectable según la reivindicación 2, caracterizada porque la cantidad de trombina en el componente (b) alcanza al menos 1 UI/ml en la composición coagulada final.
- 5 **14.** Composición de agente de relleno de huecos óseos inyectable según la reivindicación 2, caracterizada porque la cantidad de plastificante en el componente (c) oscila entre el 10 y el 80% en peso/volumen en la composición coagulada final.
- 15.** Composición de agente de relleno de huecos óseos inyectable según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque dichas partículas tienen un diámetro inferior a 100 μm .
- 10 **16.** Composición de agente de relleno de huecos óseos inyectable según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque dichas partículas tienen un diámetro inferior a 50 μm .
- 17.** Composición según la reivindicación 2 para rellenar una parte no mineralizada o hueca de un hueso de un paciente que sufre un trastorno óseo.
- 15 **18.** Composición según la reivindicación 17, caracterizada porque el trastorno óseo se selecciona de entre el grupo consistente en osteoporosis, fracturas óseas por osteoporosis, fracturas traumáticas de cualquier tipo de hueso, lesiones benignas y malignas y defectos creados quirúrgicamente.
- 19.** Composición de agente de relleno de huecos óseos inyectable según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque la cantidad de partículas oscila entre el 30 y el 40% en peso con respecto a la composición coagulada final.

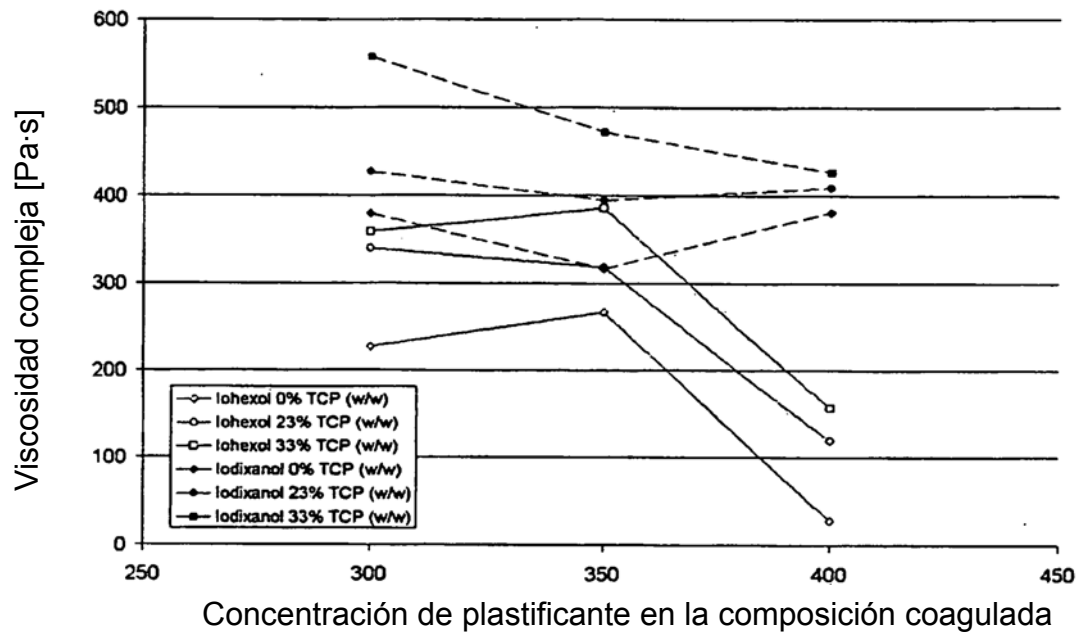


Fig. 1

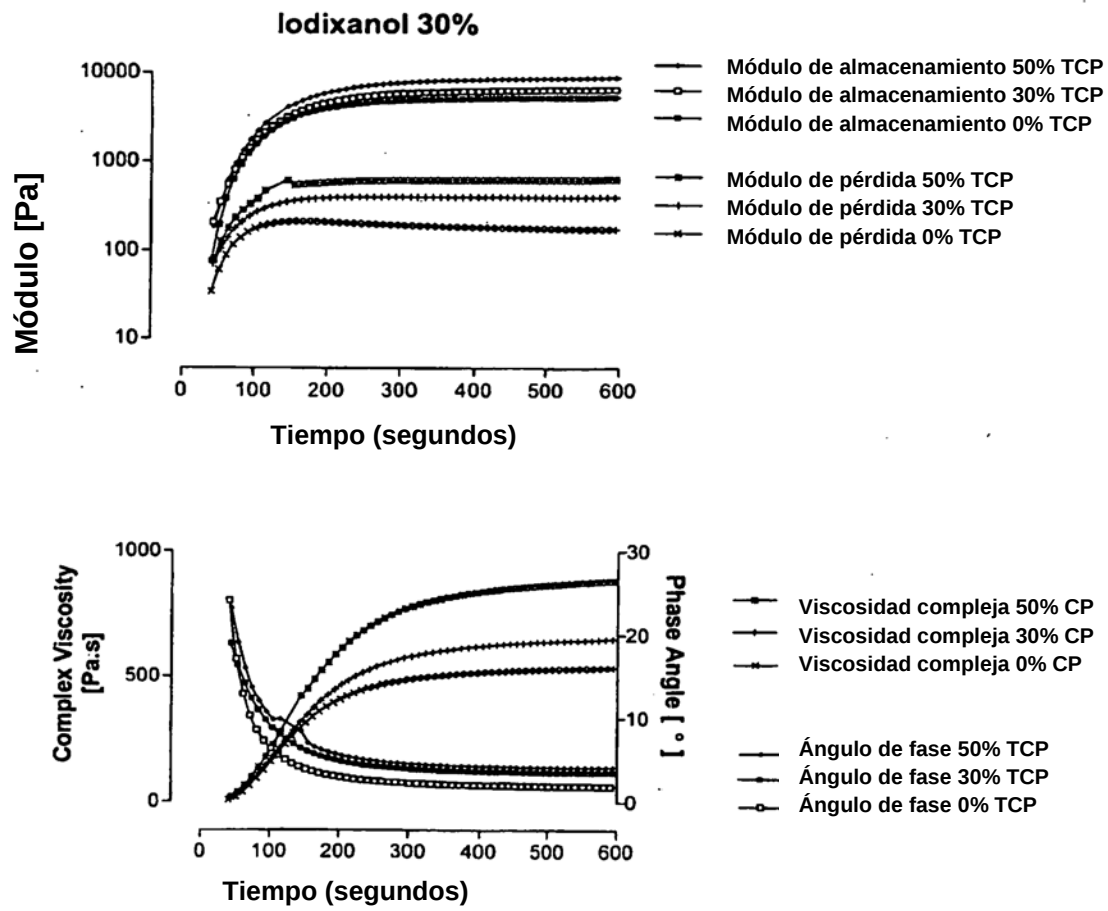


Fig. 2

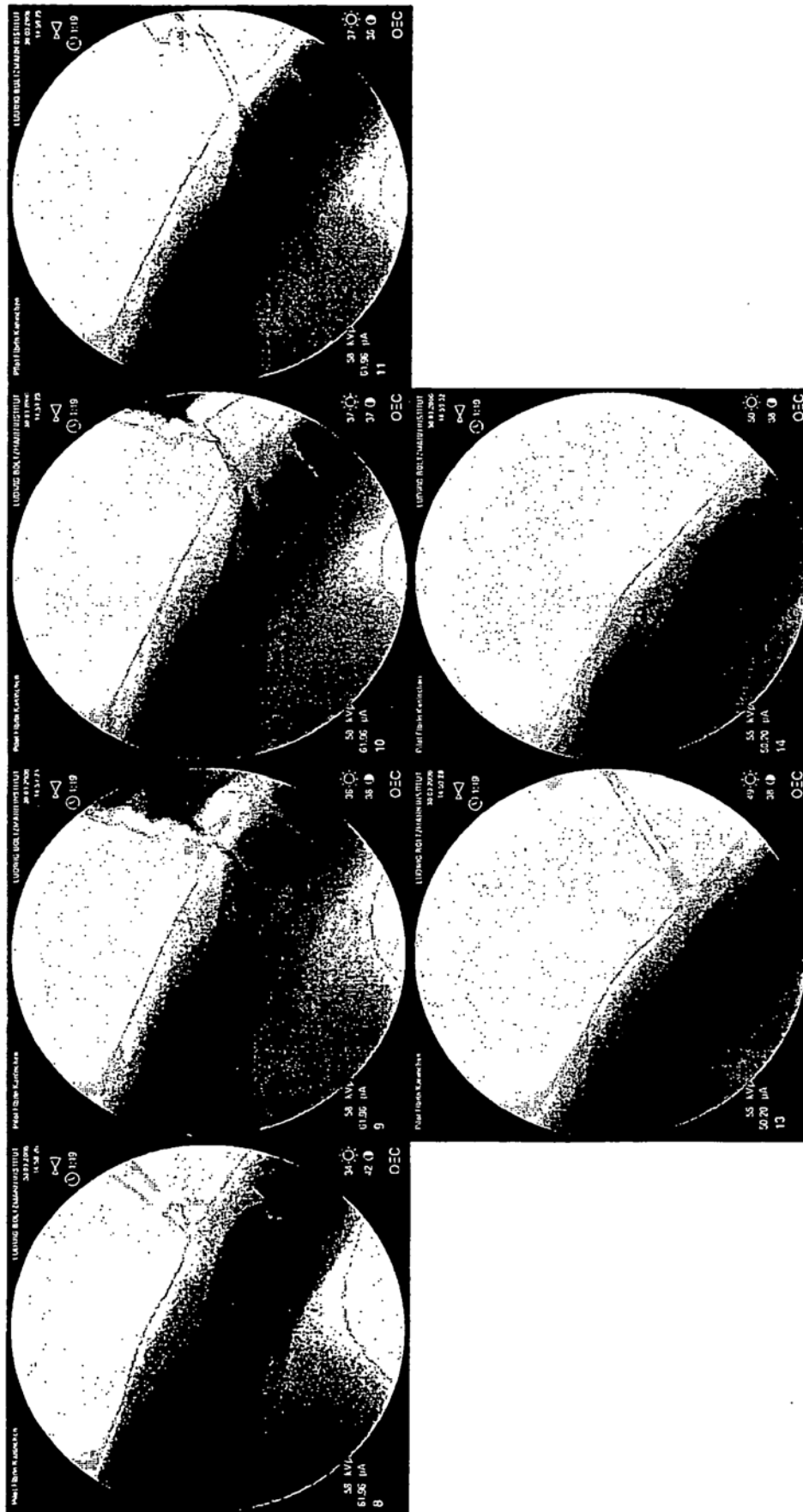


Fig. 3