



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 574**

51 Int. Cl.:

A61L 27/12 (2006.01)	A61L 27/22 (2006.01)
A61L 27/42 (2006.01)	A61L 27/50 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)	A61F 2/28 (2006.01)
A61L 24/00 (2006.01)	A61L 24/02 (2006.01)
A61L 24/10 (2006.01)	A61L 27/58 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)	A61P 19/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07724319 .4**

96 Fecha de presentación : **17.04.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2029184**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.03.2009**

54

Título: **Composición de fibrina inyectable para el aumento óseo.**

30

Prioridad: **26.05.2006 US 808709 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.06.2011

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 2 361 574 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

Composición de fibrina inyectable para el aumento óseo.

5 La presente invención se refiere a una composición inyectable biodegradable para el aumento óseo que comprende fibrina, un agente de contraste y partículas que contienen una sal de calcio, así como a la utilización de dicha composición para el aumento óseo en un paciente que sufre una enfermedad ósea, comprendiendo la inyección de la citada composición en una parte no mineralizada o hueca del hueso.

Por ejemplo, el aumento óseo percutáneo incluye técnicas de vertebroplastia y cifoplastia, que se han utilizado en las siguientes indicaciones: hemangiomas dolorosos, fracturas por compresión osteoporótica, fracturas por compresión traumática y metástasis vertebral dolorosa.

10 La EP 0166263 A1 describe una composición de relleno para rellenar una parte defectuosa o hueca de un hueso que contiene fibrina y un compuesto de fosfato de calcio.

Kneser y col., Cells Tissues Organs 2005, 179, 158-169, describe una composición ósea inyectable a base de fosfato de calcio y osteoblastos inmovilizados en gel de fibrina.

15 Wittkamp, J. Oral Maxillofac Surg 1988, 46, 1019-1021, describe una combinación de hidroxilapatita y cola de fibrina para eliminar la migración de gránulos después de la reconstrucción del reborde alveolar maxilar con gránulos de hidroxilapatita.

20 Otro ejemplo es el suministro percutáneo de cementos óseos de metacrilato de polimetilo (PMMA) para reparar cuerpos vertebrales fracturados. Este tratamiento es eficaz para aliviar el dolor y restaurar la altura de las vértebras. Las vértebras diana se identifican mediante fluoroscopia y se introduce una aguja de trocar en el cuerpo vertebral. El PMMA se puede suministrar a un lado (unilateral) o a ambos lados (bilateral) del cuerpo vertebral y el suministro se monitoriza mediante fluoroscopia para garantizar que el cemento se mantenga como un bolo, sin filtración o migración.

25 Las complicaciones de la técnica incluyen la filtración del PMMA. Puede tratarse de una filtración paravertebral, infiltración venosa, filtración epidural y filtración intradiscal (Truckai C., Shaddock JH, US 2006089715, 2006). La filtración puede dar lugar a complicaciones muy graves, tales como la compresión de estructuras adyacentes (que requieren cirugía adicional) y/o embolias. Las investigaciones recientes también han demostrado que la diferencia de fuerzas entre el PMMA y el hueso natural deriva en un aumento de fracturas secundarias en las vértebras adyacentes al tratamiento con PMMA (Trout AT, Kallmes D.F., Kaufmann TJ, Journal of Neuroradiology, 2006, 27: 217-223).

30 Otra complicación de la técnica es la alta exotermicidad del PMMA, que potencialmente puede causar una necrosis térmica que se extiende hasta el saco dural, la columna y raíces nerviosas. Esta exotermicidad también limita la capacidad del PMMA para incorporar cualquier agente farmacológico o quimioterapéutico. El PMMA es también un material no reabsorbible y es capaz de lixiviar sustancias químicas no reactivas, no polimerizadas y de bajo peso molecular. Para la técnica, en los cementos de PMMA se incorpora un agente de contraste fluoroscópico (generalmente sulfato de bario) para facilitar el suministro fluoroscópico. Los efectos a largo plazo del sulfato de bario en el hueso y las propiedades del cemento no se conocen por completo.

35 La viscosidad del PMMA es también un parámetro crítico. Debe ser lo suficientemente baja como para permitir la inyección y lo suficientemente alta como para evitar atravesar la vasculatura. La viscosidad aumenta con el tiempo, proporcionando al especialista una ventana de aproximadamente 10 minutos para realizar la técnica y recuperar la aguja.

Así, existe una gran necesidad de composiciones de aumento óseo inyectables que eliminen las desventajas mencionadas.

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar nuevas composiciones inyectables para el aumento óseo, tales como para vertebroplastias y cifoplastias.

45 La presente invención se refiere a una matriz de fibrina microporosa inyectable, totalmente reabsorbible, es decir, biológicamente degradable. El material de la presente invención no es sustancialmente exotérmico, presenta las propiedades mecánicas habitualmente observadas en los elastómeros y es mecánicamente superior a la fibrina sola. Se consigue una radio-opacidad adecuada mediante la incorporación de agentes de contraste adecuados y la viscosidad se consigue o controla mediante la incorporación de especies particuladas. A diferencia del PMMA, en determinadas realizaciones, el material de partida de la presente invención gelatiniza rápidamente y puede suministrarse con un tiempo de espera insignificante. No tiene un límite de tiempo máximo para la finalización de la técnica, permitiendo así más tiempo para suministrar el material.

50 Un aspecto de la presente invención se refiere a un sistema multicomponente para una composición de aumento óseo inyectable, que comprende:

- un componente (a) que comprende fibrinógeno;
- un componente (b) que comprende trombina;
- un componente (c) que comprende al menos un agente de contraste; y
- 5 un componente (d) que comprende al menos un tipo de partículas que contienen una sal de calcio con un diámetro de aproximadamente 200 micras o inferior.

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, estando al menos el componente (a) separado espacialmente del componente (b).

10 El sistema multicomponente para una composición de aumento óseo inyectable según se ha definido anteriormente puede incluir además cualquier otro componente adecuado para, por ejemplo, aumentar, reforzar, sostener, reparar, reconstruir, curar o rellenar un hueso, tal como agentes osteoinductivos, factores de crecimiento, agentes quimioterapéuticos o farmacológicos, agentes biológicamente activos, compuestos de endurecimiento y/o adhesión 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 estar contenidos como componentes adicionales.

20 Según un ejemplo de la presente invención, el componente de fibrinógeno (a) del sistema multicomponente según se describe anteriormente puede comprender además una o más proteínas de matriz extracelular, por ejemplo fibronectina, proteínas asociadas celulares, otras proteínas derivadas de plasma, por ejemplo factor XIII de coagulación sanguínea (FXIII) y proteasas e inhibidores de proteasas, y sus mezclas. La solución de fibrinógeno según la presente invención también puede incluir cualquier aditivo que esté comprendido en el estado de la técnica para composiciones de fibrinógeno disponibles científica y/o comercialmente, por ejemplo soluciones de fibrinógeno comerciales.

25 El término "fibrinógeno" incluye no sólo fibrinógeno *per se*, sino también cualquier sustancia que forme coágulos, tal como derivados que forman coágulos de fibrinógeno, por ejemplo "fibrin1".

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

30 El componente de trombina (b) del sistema multicomponente según la presente invención puede comprender además compuestos adicionales conocidos en el estado de la técnica, así como uno de o los dos componentes (c) y (d), en concreto el componente del agente de contraste (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 es alcanza al menos aproximadamente 1 IU/ml en la composición coagulada final, por ejemplo aproximadamente 30 IU/ml.

35 El término "trombina" incluye no sólo trombina *per se*, sino también cualquier agente de inducción de gelificación o de inducción de coagulación para el componente (a), por ejemplo un sistema tampón alcalino fisiológicamente aceptable.

40 El término "agente de contraste" tal como se utiliza aquí incluye cualquier agente de contraste adecuado que se pueda utilizar según la presente invención en aplicaciones de formación de imágenes conocidas en el estado de la técnica como fluoroscopia. En una realización de la presente invención, el agente de contraste adecuado del sistema multicomponente según se ha definido anteriormente tiene una osmolalidad baja y permite que se produzca el ensamble de fibrina en la medida adecuada.

45 Además, el término "agente de contraste" incluye todo compuesto que pueda utilizarse según la presente invención y se pueda distinguir de un tejido circundante mediante detección y/o aplicación de una radiación, tal como radiación de rayos X, radiación radiactiva, radiación infrarroja, radiación ultravioleta, radiación de electrones o neutrones, o un campo magnético o ultrasonidos o cualquiera de sus combinaciones.

50 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 tales como gadolinio.

55 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 ión yodo enlazado ya sea física o químicamente, por ejemplo de manera covalente o coordinada. La misma definición se aplica *mutatis mutandis* al compuesto orgánico mencionado que contiene elementos de tierras raras.

Ejemplos de agentes de contraste adecuados del sistema multicomponente según se ha definido anteriormente se seleccionan de entre el grupo consistente en diatrizoato (meglumina), iodecol, iodixanol, iofratol, iogulamida, iohexol, lomeprol, iopamidol, iopromida, iotrol, ioversol, ioxaglato y metrizamida.

5 Según un ejemplo de la presente invención, la cantidad de agente de contraste, tal como iodixanol o iohexol, en el componente (c) es tal que oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 800 mg/ml, por ejemplo entre aproximadamente 150 y aproximadamente 600 mg/ml o entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 mg/ml, 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.

10 En una realización de la presente invención, las partículas que contienen una sal de calcio del sistema multicomponente según la presente invención 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 y sus combinaciones. Por ejemplo, dichas partículas que contienen una sal de calcio se seleccionan de entre el grupo que consiste en fosfato tricálcico, fosfato tricálcico alfa, fosfato tricálcico beta
15 y fosfato de calcio con una proporción Ca/P de entre 1,5 y 2 aproximadamente. Las partículas que contienen una sal de calcio de la presente invención incluyen además todos los componentes y/o mezclas disponibles en el mercado o conocidas en el estado de la técnica para utilizar dentro del ámbito del componente (d). Según otro ejemplo, dichas partículas que contienen una sal de calcio del sistema multicomponente de la presente invención tienen un diámetro inferior a aproximadamente 100 micras, por ejemplo de menos de aproximadamente 50 micras. En un ejemplo
20 específico de la presente invención, la cantidad de partículas en el componente (d) oscila entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 50% en peso, por ejemplo entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 45% en peso o entre aproximadamente 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 anteriormente oscila entre aproximadamente 10 y aproximadamente
25 200 mg/ml, la cantidad de trombina en el componente (b) es tal que alcanza al menos aproximadamente 1 IU/ml en la composición coagulada final, la cantidad de agente de contraste presente en componente (c) es tal que oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 800 mg/ml en la composición coagulada final y la cantidad de al menos un tipo de partículas que contienen una sal de calcio en el componente (d) oscila entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 50% en peso con respecto a la composición coagulada final.

30 Según un ejemplo específico de la presente invención, la cantidad de fibrinógeno en el componente (a) del sistema multicomponente según se ha definido anteriormente oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 115 mg/ml, la cantidad de trombina en el componente (b) es tal que oscila entre aproximadamente 25 IU/ml y aproximadamente 50 IU/ml en la composición coagulada final, la cantidad de agente de contraste que presenta el componente (c) es tal que oscila entre aproximadamente 300 y aproximadamente 500 mg/ml en la composición
35 coagulada final y la cantidad de al menos un tipo de partículas que contienen una de sal de calcio en el componente (d) oscila entre aproximadamente el 30 y aproximadamente el 40% en peso con respecto a la composición coagulada final.

En otra realización de la presente invención, el sistema multicomponente para una composición de aumento óseo inyectable comprende:

40 un componente (a) que comprende fibrinógeno;
un componente (b) que comprende trombina;
un componente (c) que comprende al menos un agente de contraste; y
un componente (d) que comprende al menos un tipo de partículas que contienen una sal de calcio con un diámetro de aproximadamente 200 micras o inferior,

45 estando presentes uno o más o todos los componentes (a) a (d) en una forma sólida.

El sistema multicomponente según la presente invención puede contener los componentes bien en forma de solución, dispersión o sólido, por ejemplo como un liofilizado, o bien como 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 a utilizar en el
50 sistema multicomponente según la invención no están limitados en forma alguna, sino que incluyen recipientes de cualquier tamaño, material o forma, por ejemplo viales o jeringas.

Por otra parte, los componentes del citado sistema multicomponente pueden, por ejemplo, estar contenidos 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) cada uno en diferentes
55 recipientes.

Según la presente invención, los recipientes pueden contener, por ejemplo, uno o más componentes en forma sólida, así como un disolvente separado de dichos componentes con un medio de separación en dicho recipiente, donde la solución de uno o más de los componentes correspondientes se puede preparar 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 su uso.

Además, 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 anteriormente. El kit puede comprender además cualquier compuesto adicional que pueda utilizarse en el sistema multicomponente de la presente invención, por ejemplo agentes auxiliares, sales o soluciones tampón. El kit tal como se ha definido también puede contener medios para la mezcla de los componentes, por ejemplo jeringas, adaptadores Luer, tubos, recipientes extra, etc.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición de aumento óseo inyectable que comprende:

- | | |
|----------------------|--|
| un componente (a) | que comprende fibrina; |
| 15 un componente (b) | que comprende trombina; |
| un componente (c) | que comprende al menos un agente de contraste; y |
| un componente (d) | que comprende al menos un tipo de partículas que contienen una sal de calcio con un diámetro de aproximadamente 200 micras o inferior. |

De acuerdo con un ejemplo de la presente invención, la composición de aumento óseo inyectable se prepara a partir del sistema multicomponente según se ha definido arriba, por ejemplo mezclando los componentes de dicho sistema multicomponente entre sí y/u homogenizando dichos componentes. La preparación de la composición de aumento óseo inyectable se puede llevar a cabo a cualquier temperatura adecuada, por ejemplo en el intervalo entre aproximadamente 18 y aproximadamente 37°C, por ejemplo a 25°C.

Por otra parte, la composición de aumento óseo inyectable según se ha definido anteriormente puede incluir además cualquier otro componente adecuado para, por ejemplo, aumentar, reforzar, sostener, reparar, reconstruir, curar o rellenar un hueso, tal como agentes osteoinductivos, factores de crecimiento, agentes quimioterapéuticos o farmacológicos, agentes biológicamente activos, compuestos de endurecimiento y/o adhesión y aditivos minerales. Estos compuestos y/o agentes pueden adherirse químicamente a la matriz, pueden ser adsorbidos en el componente particulado, por ejemplo en las partículas que contienen calcio, pueden atraparse en la matriz de fibrina o estar contenidos como una partícula libre molécula/fármaco, por ejemplo un polvo.

Los componentes (b) a (d) de la composición de aumento óseo inyectable según la presente invención son los mismos que los que se han definido para el sistema multicomponente caracterizado anteriormente.

El término "fibrina" no sólo se refiere a un fibrinógeno totalmente coagulado, sino que también incluye una mezcla de fibrina y fibrinógeno, que puede producirse durante la formación de fibrina a partir de fibrinógeno utilizando trombina y, por tanto, incluye cualquier proporción fibrinógeno/fibrina y cualquier grado de gelificación y/o coagulación concebible, siempre que no tenga ningún impacto negativo en la composición final a inyectar en la parte no mineralizada o hueca del hueso. El componente de fibrina (a) de la composición de aumento óseo inyectable de la presente invención incluye además fibrina con sólo una pequeña cantidad de fibrinógeno o sin ningún fibrinógeno depositado en dicha fibrina. Por otra parte, el término "fibrina" incluye además cualquier forma total o parcialmente gelificada o coagulada del componente (a) tal como se ha definido anteriormente.

Según un ejemplo de la presente invención, la cantidad de fibrina en dicho componente de fibrina (a) de la composición de aumento óseo inyectable según tal se ha definido oscila entre aproximadamente 5 y aproximadamente 100 mg/ml, por ejemplo entre aproximadamente 15 y aproximadamente 65 mg/ml o entre aproximadamente 30 y aproximadamente 65 mg/ml en la composición coagulada final.

Según otro ejemplo, la cantidad de fibrina en dicho componente de fibrina (a) de la composición de aumento óseo inyectable de la presente invención oscila entre aproximadamente 5 y aproximadamente 100 mg/ml en la composición coagulada final, la cantidad de trombina en dicho componente de trombina (b) es de al menos aproximadamente 1 IU/ml en la composición coagulada final, la cantidad de agente de contraste en el citado componente de agente de contraste (c) oscila entre aproximadamente 100 y 800 mg/ml en la composición coagulada final y la cantidad de al menos una partícula que contiene una sal de calcio en el componente (d) oscila entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 50% en peso con respecto a la composición coagulada final.

Según la presente invención, la composición de aumento óseo inyectable tal como se ha definido anteriormente 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 estado líquido precoagulado, gelificado o coagulado.

Tal como se utiliza en la presente invención, el término "gelificado" se refiere a cualquier estado de viscosidad elevada cuando se compara con el estado inicial. Esto se puede observar por ejemplo en la formación de fibrina a partir de fibrinógeno o en un sistema finamente 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" significa, por ejemplo, un gel que comprende fibrina e incluye cualquier tipo de estado de coagulación conocido en el estado de la técnica.

Según la presente invención, la viscosidad de la composición inyectable depende de la aplicación, es decir del trastorno óseo a tratar, y se ajusta dentro del conocimiento habitual del experto en la materia. Por ejemplo, una composición inyectable para el llenado de quistes óseos contiene una cantidad menor de fibrina y/o una cantidad menor de partículas que contienen una sal de calcio. Una composición inyectable para la sustitución de partes no mineralizadas del hueso contiene una mayor cantidad de fibrina y/o una mayor cantidad de partículas que contienen una sal de calcio.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de la composición de la presente invención para aumentar el hueso de un paciente que sufre un trastorno óseo mediante la inyección de la composición de aumento óseo inyectable caracterizada anteriormente en una parte no mineralizada o hueca de dicho hueso.

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

El método para aumentar un hueso según se define anteriormente no se limita a un determinado modo de tratamiento e incluye cualquier tipo de técnica de inyección, por ejemplo inyección percutánea. Según un ejemplo específico, el método para aumentar un hueso tal como se ha definido anteriormente es un aumento vertebral percutáneo y comprende vertebroplastia y cifoplastia.

Por otra parte, el método para aumentar hueso se puede utilizar para reforzar, sostener, reparar, reconstruir, curar o rellenar un hueso, por ejemplo un hueso de un ser humano que sufre un trastorno óseo.

Ejemplos de tales trastornos óseos son osteoporosis, por ejemplo en vértebras, caderas y antebrazos, y lesiones benignas y malignas.

La composición de aumento óseo inyectable según la presente invención es sorprendentemente ventajosa, ya que permite la inyección en una parte no mineralizada o hueca de un hueso, pudiéndose monitorizar al mismo tiempo el procedimiento mediante diversos métodos de formación de imágenes, tal como fluoroscopia. Este hecho permite de manera efectiva al cirujano/médico comprobar si la composición inyectada está en el lugar correcto y, por tanto, evita de manera conveniente problemas graves tales como la filtración de la composición en el torrente sanguíneo del paciente. Por otra parte, la adición de partículas que contienen una sal de calcio a la composición a base de fibrina mejora sorprendentemente el contraste que proporciona el agente de contraste presente en dicha composición, permitiendo así convenientemente una reducción del contenido de dicho agente de contraste. Otras características beneficiosas de la composición comprenden la adecuada biodegradabilidad de la composición coagulada final, facilidad de manejo y, en particular en forma de sistema multicomponente, una gran estabilidad de almacenamiento a largo plazo y alta disponibilidad.

Figura 1: diferencias en las viscosidades complejas como consecuencia de una concentración creciente de agente de contraste y/o del contenido de particulado.

Figura 2: inyección de la composición de aumento óseo inyectable en huesos osteoporóticos para aumentar la producción ósea local en vértebras (a la izquierda) y en la cabeza femoral (a la derecha).

La presente invención se ilustra con más detalle en los siguientes ejemplos, sin limitarse en ningún caso a los mismos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de coágulos que contienen el agente de contraste yodado y partículas

Materiales:

Solución sellante de fibrina:

Polvo de fibrinógeno liofilizado 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-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]-amino]-2-hidroxiopropil]amino]-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodobenceno-1,3-dicarboxamida

Iohexol:

5-(acetil-(2,3-dihidroxiopropil)amino)-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodobenceno-1,3-dicarboxamida

5 Partículas:

Partículas de fosfato tricálcico (TCP), 35 µm, esféricas (Plasma Biotal, Derby, Reino Unido)

Trombina 500 IU/ml:

Polvo de trombina liofilizado reconstituido con 5 ml de tampón de trombina a una concentración de 500 IU/ml.

10 Tampón de trombina:

40 mM CaCl₂ en H₂O

Se preparó un 80% o un 60% de agente de contraste (iodixanol o iohexol) y 75 IU/ml de solución de trombina en un tampón de dilución de trombina (40mM CaCl₂ en agua bidestilada). Entonces se homogeneizó la solución. La solución se centrifugó para eliminar las burbujas y se esterilizó mediante filtración a través de un filtro de 0,22 micras. El fibrinógeno se mezcló con trombina/agente de contraste (CA) en una proporción 1:1 (con lo que la concentración de CA en el coágulo gelificado se dividió al 40 ó 30%). Para ello, se transfirieron 2 ml de la solución de trombina/agente de contraste a una jeringa de 5 ml. Se transfirieron 2 ml de fibrinógeno (91 mg/ml) a otra jeringa separada de 5 ml. Las partículas (aprox. 2 µm) se incorporaron como porcentaje en peso del volumen de coágulo final (p/v). Éstas se pesaron y colocaron en otra jeringa de 5 ml.

20 Las jeringas conteniendo las partículas y la trombina se conectaron mediante un adaptador Luer y la trombina/CA y las partículas se homogenizaron transfiriendo los contenidos completamente de jeringa a jeringa.

Las jeringas conteniendo trombina/CA/partículas y el fibrinógeno se conectaron mediante un adaptador Luer y se homogenizaron los contenidos.

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

La viscosidad de los coágulos correspondientes a diferentes concentraciones de agente de contraste y de TCP se puede observar en la figura 1.

Ejemplo 2: Comportamiento mecánico de los coágulos de fibrina en presencia o ausencia del agente de contraste

30 Los coágulos conteniendo el agente de contraste yodado y las partículas se prepararon tal como se describe en el Ejemplo 1. Estos coágulos se moldean en depósitos de una placa multidepósito, donde se permite que se gelifiquen. Se extraen estos coágulos de los depósitos y posteriormente se comprueban sus propiedades mecánicas bajo compresión utilizando un sistema de ensayo mecánico universal.

35 Ante una inspección visual existe una gran diferencia entre los coágulos de fibrina normales y los coágulos CA preparados según el Ejemplo 1. El agente de contraste que contiene los coágulos es claro y transparente, mientras que los coágulos de fibrina normales son blancos y opacos. Al igual que los coágulos de fibrina normales, los coágulos CA se pueden inyectar en un molde después de una breve mezcla y se dejan gelificar. Las diferencias entre los coágulos normales y los coágulos CA se pueden observar durante este proceso. Los coágulos normales se dañan fácilmente, se colapsan y se filtran al tampón mientras se están recuperando del molde. Los coágulos CA permanecen intactos y se pueden manipular con más fuerza. Estos materiales también muestran elasticidad y esto se demuestra con pruebas de compresión uniaxiales no confinadas. En estas pruebas, los coágulos normales alcanzan aproximadamente una deformación del 80% antes de que comience a aumentar la tensión. En el momento en que la tensión aumenta, el coágulo está cerca de ser completamente aplastado y el tampón se ve expulsado. Por el contrario, los coágulos CA son mucho más rígidos y después de una deformación del 20% empiezan a mostrar un aumento de tensión, es decir, se necesita una mayor fuerza para comprimirlos y ésta sigue aumentando hasta que el coágulo se rompe. Si la tensión se elimina en cualquier momento antes a la ruptura, el coágulo vuelve a su forma original, a diferencia de los coágulos normales, los cuales se dañan de manera permanentemente. También se observa que, con tiempos de "gelificación" más largos, los coágulos tienen menos tendencia a romperse, ya que son cada vez más elásticos. Esto provoca que, a menudo, los experimentos tienen que detenerse, ya que los coágulos son expulsados del Instron (máquina de pruebas mecánicas) debido a la acumulación de energía almacenada.

Ejemplo 3: Aplicación de la composición de aumento óseo inyectable

5 La osteoporosis y la pérdida de densidad mineral ósea relacionada con la edad a menudo originan fracturas en vértebras y en la cabeza femoral. La inyección de la composición de aumento óseo inyectable según la presente invención en estos sitios ayuda en el tratamiento de tales lesiones. Las formulaciones de las composiciones de aumento óseo inyectable se preparan tal como se indica en el Ejemplo 1.

Bajo fluoroscopia (brazo-C), un trocar de vertebroplastia (diámetro: 3,2 mm (10G) o 1,8 mm (15G), longitud 100 ó 150 mm) se coloca en una vértebra y en una cabeza femoral, respectivamente, de un cadáver humano usando el método transpedicular.

10 Se añade TCP al agente de contraste que contiene una solución de trombina mediante agitación de los dos componentes hacia adelante y hacia atrás hasta homogeneización (aproximadamente 20 veces).

El TCP y el agente de contraste que contiene la solución de trombina se mezclan con la solución de fibrinógeno mediante agitación de las soluciones hacia adelante y hacia atrás aproximadamente 6 veces en dos jeringas conectadas. Después de la gelificación, el material (aproximadamente 9 ml) se carga en el depósito de una pistola de vertebroplastia (Optimed Cemento RE).

15 La pistola se conecta directamente al trocar (sin tubo entre medias) y se aplica el material a las vértebras y a la cabeza femoral, respectivamente, atornillándola de la pistola. Se hicieron fotos durante los procedimientos (véase la figura 2).

Ejemplo 4: Estudios *in vivo* de composición de aumento óseo inyectable en ovejas

20 La fascia medial de la diáfisis de la tibia se extirpa y la tibia queda expuesta. Se perfila una placa para la diáfisis y se fija al hueso con tornillos. La placa se retira de nuevo y se crea un defecto con un grosor total estandarizado de 1 cm. El segmento se retira, la placa se coloca de nuevo y se vuelven a insertar los tornillos. A partir de entonces, la composición de aumento óseo inyectable se introduce en el defecto y se cierra la herida mediante sutura.

25 A los animales se les hace un seguimiento durante 4, 8 y 12 semanas (evaluación de rayos X). A las 12 semanas, se sacrifican los animales y la tibia se extrae para el análisis final (μ CT e histología).

El agente de contraste no tuvo un impacto negativo sobre el efecto terapéutico del coágulo en el interior del hueso.

REIVINDICACIONES

1. Sistema multicomponente para una composición de aumento óseo inyectable, que comprende:
 - un componente (a) que comprende fibrinógeno;
 - un componente (b) que comprende trombina;
 - un componente (c) que comprende al menos un agente de contraste; y
- 5 un componente (d) que comprende al menos un tipo de partículas que contienen una sal de calcio con un diámetro de 200 micras o inferior.
2. Composición de aumento óseo inyectable, que comprende:
 - un componente (a) que comprende fibrinógeno;
 - un componente (b) que comprende trombina;
 - 10 un componente (c) que comprende al menos un agente de contraste; y
 - un componente (d) que comprende al menos un tipo de partículas que contienen una sal de calcio con un diámetro de 200 micras o inferior.
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).
- 15 4. Sistema multicomponente según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de fibrinógeno en el citado componente de fibrinógeno (a) oscila entre 10 y 200 mg/ml.
5. Sistema multicomponente según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de trombina en el citado componente de trombina (b) es tal que alcanza al menos 1 IU/ml en la composición coagulada final.
- 20 6. Sistema multicomponente según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de agente de contraste en el componente (c) es tal que oscila entre 100 y 800 mg/ml en la composición coagulada final.
7. Sistema multicomponente según la reivindicación 1, caracterizado porque uno o más o todos los componentes (a) a (d) están presentes en forma sólida.
8. Sistema multicomponente según la reivindicación 1 o composición de aumento óseo inyectable según la reivindicación 2, caracterizados porque el agente de contraste comprende al menos un compuesto orgánico que contiene yodo.
- 25 9. Sistema multicomponente o composición de aumento óseo inyectable según la reivindicación 8, caracterizados porque el agente de contraste adecuado se selecciona de entre el grupo consistente en diatrizoato (meglumina), iodocol, iodixanol, iofratol, iogulamida, iohexol, lomeprol, iopamidol, iopromida, iotrol, ioversol, ioxaglato y metrizamida, y mezclas de los mismos.
- 30 10. Sistema multicomponente según la reivindicación 1 o composición de aumento óseo inyectable según la reivindicación 2, caracterizados porque las partículas que contienen una sal de calcio 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 y cualquier combinación de los mismos.
- 35 11. Sistema multicomponente o composición de aumento óseo inyectable según la reivindicación 10, caracterizados porque las partículas que contienen una sal de calcio 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 que contienen una sal de calcio tienen una proporción Ca/P de entre 1,5 y 2.
- 40 12. Composición de aumento óseo 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 aumento óseo inyectable según la reivindicación 2, caracterizada porque la cantidad de trombina en el componente (b) es de al menos 1 IU/ml en la composición coagulada final.
- 45 14. Composición de aumento óseo inyectable según la reivindicación 2, caracterizada porque la cantidad de agente de contraste en el componente (c) oscila entre 100 y 800 mg/ml en la composición coagulada final.

15. Sistema multicomponente según la reivindicación 1 o composición de aumento óseo inyectable según la reivindicación 2, caracterizados porque la cantidad de al menos un tipo de partículas que contienen una sal de calcio en el componente (d) oscila entre el 1 y el 50% en peso con respecto a la composición coagulada final.
- 5 16. Sistema multicomponente según la reivindicación 1 o composición de aumento óseo inyectable según la reivindicación 2, caracterizados porque dichas partículas que contienen una sal de calcio tienen un diámetro inferior a 100 micras.
- 10 17. Sistema multicomponente o composición de aumento óseo inyectable según la reivindicación 16, caracterizados porque dichas partículas que contienen una sal de calcio tienen un diámetro inferior a 50 micras.
18. Composición de aumento óseo inyectable según la reivindicación 2, caracterizada porque dicha composición se encuentra en estado de gel o coagulada y tiene una viscosidad adecuada para ser inyectada en una parte no mineralizada o hueca de un hueso.
19. Composición de aumento óseo inyectable, que comprende:
- 15 un componente (a) que comprende fibrina;
un componente (b) que comprende trombina;
un componente (c) que comprende al menos un agente de contraste; y
un componente (d) que comprende al menos un tipo de partículas que contienen una sal de calcio con un diámetro de 200 micras o inferior,
- 20 para su utilización para aumentar un hueso de un paciente que sufre un trastorno óseo, inyectando dicha composición en una parte no mineralizada de dicho hueso.
20. Composición para su utilización según la reivindicación 19, caracterizada porque el trastorno óseo se selecciona de entre el grupo consistente en osteoporosis en vértebras, caderas y antebrazos y lesiones benignas y malignas.

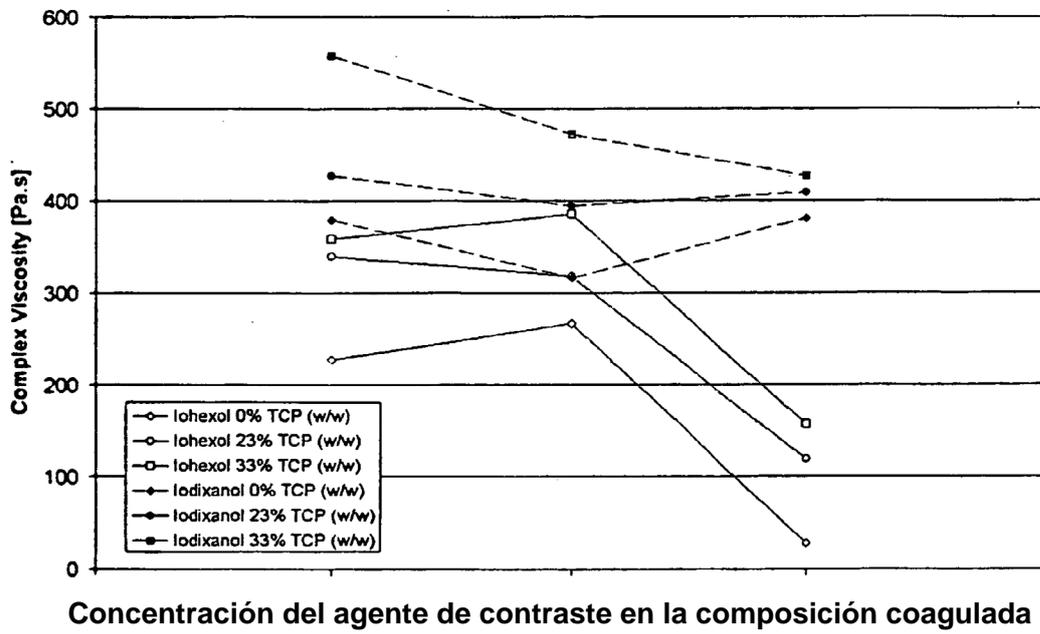


Fig. 1

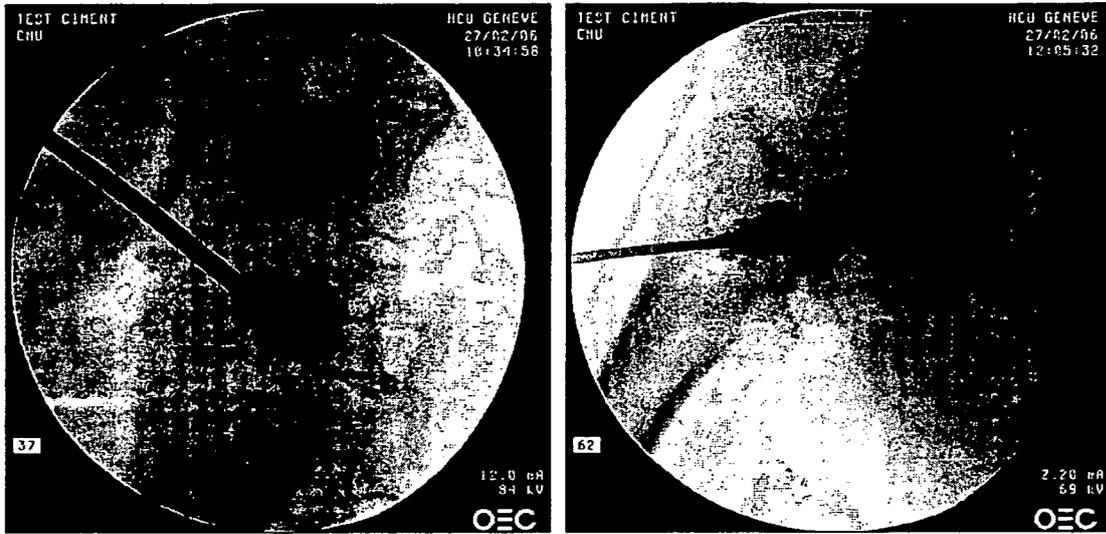


Fig. 2