

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 309**

51 Int. Cl.:

A61L 27/46 (2006.01)
A61L 27/50 (2006.01)
A61L 27/52 (2006.01)
A61L 24/00 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 49/04 (2006.01)
A61K 49/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.02.2008 E 08717269 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 2129407**

54 Título: **Composición granular deshidratada y sus aplicaciones biomédicas**

30 Prioridad:

01.03.2007 FR 0753590

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

15.03.2013

73 Titular/es:

**BIOMATLANTE (100.0%)
5 RUE EDOUARD BELIN
44360 VIGNEUX DE BRETAGNE, FR**

72 Inventor/es:

**GOBIN, CHANTAL y
BOURGES, XAVIER**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 398 309 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 granular deshidratada y sus aplicaciones biomédicas.

5 La presente invención se refiere a una nueva composición en forma seca o casi seca que se puede hidratar para formar un biomaterial de relleno inyectable y utilizable en vertebroplastia, femoroplastia y cirugía mini invasiva.

Unos sustitutos óseos a base de partículas de fosfato de calcio y de un pegamento biológico son conocidos en el estado de la técnica.

10 De este modo, G. Daculsi *et al* han descrito en *Ann. Oto. Rhino. Laryngol.* 101:1992, la eficacia de una composición microporosa bifásica de fosfato de calcio para la mejora de la cavidad mastoidea.

15 Los mismos autores han descrito asimismo la eficacia de una composición macroporosa de fosfato de calcio bifásica para la preparación quirúrgica de huesos largos (*Journal of Biomedical Material Research* Vol 24, 379-396) y en las artrodesis vertebrales (*Clinical Orthopadics and Related Research* 1989, 248, 169-175).

20 Por otra parte, la patente JP 3 011 006 describe un cemento para tejidos duros que comprende una fase mineral constituida por lo menos por 60% de fosfato tricálcico alfa y por hidroxiapatita y/o monofosfato de calcio, y una fase líquida que comprende carboximetilcelulosa. No está presente ningún derivado celulósico en la fase mineral.

25 Dicha composición adolece sin embargo del inconveniente, debido a la solubilidad demasiado elevada del fosfato tricálcico alfa, de no ser suficientemente estable para permitir un proceso de resorción/sustitución de los tejidos duros. Además, dicha composición es susceptible de generar unos procesos inflamatorios nefastos. Esta mezcla constituye un ionómero de calcio que no es adecuado para la inyección después de algunos minutos debido al endurecimiento de la mezcla desde su constitución. Esta asociación presenta una doble inestabilidad, una contracción volumétrica con liberación de agua después de varios días, y sobre todo una disminución acentuada de la viscosidad después de la esterilización de la mezcla en la autoclave.

30 La patente EP 0 692 986 describe una composición inyectable "lista para utilizar" de un biomaterial de resorción/sustitución de los tejidos de sujeción dentales, óseos y osteo-articulares compuesta por: 40 a 75% en peso de una fase mineral que comprende o bien una mezcla de fosfato tricálcico β (A) y de hidroxiapatita (B), en una proporción A/B comprendida entre 1/4 y 7/3, o bien de fosfato doble de calcio y de titanio $(Ca(Ti)_4(PO_4)_6)$ y por 60 a 25% en peso de una fase líquida que comprende una disolución acuosa de un polímero derivado de la celulosa. No está presente ningún derivado celulósico en la fase mineral. Desgraciadamente, estos geles presentan una vida corta, lo cual hace que su conservación sea delicada. En efecto, después de un periodo de reposo de una a dos semanas, se ha observado la segregación de estas composiciones.

40 La presente invención tiene por objetivo evitar dichos problemas de estabilidad proporcionando una composición estéril en forma seca o casi seca que se puede hidratar extemporáneamente para formar un gel inyectable.

45 Más precisamente, la composición según la invención se encuentra en forma granular y comprende en peso de 0,1 a 5% de por lo menos un polímero derivado de la celulosa, 75 a 99,9% de una fase mineral que comprende hidroxiapatita y/o fosfato tricálcico β , y de 0 a 10% de agua, preferentemente de 0 a 7% de agua, más preferentemente de 0 a 5% de agua, más preferentemente incluso aproximadamente 5% de agua.

La composición según la invención comprende por lo tanto hasta aproximadamente 10% de agua, y ventajosamente aproximadamente 5% de agua.

50 Se entiende por polímero derivado de la celulosa, un polímero hidrófilo e hidrosoluble de celulosa, cuyos grupos hidroxilos han sido sustituidos por diversos sustituyentes.

El polímero derivado de la celulosa se puede seleccionar de entre el grupo que comprende la hidroxipropilmetilcelulosa, la metilcelulosa, la hidroxietilcelulosa y la carboximetilcelulosa.

55 Según un modo de realización particularmente ventajoso de la invención, el polímero derivado de la celulosa es la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

60 Ventajosamente, la proporción en peso hidroxiapatita/fosfato tricálcico β en la fase mineral está comprendida entre 10/90 y 90/10, más ventajosamente incluso comprendida entre 20/80 y 80/20.

Según un modo de realización particularmente ventajoso de la invención, la fase mineral según la invención comprende 60% en peso de hidroxiapatita y 40% de fosfato tricálcico β .

65 Más ventajosamente, la hidroxiapatita y el fosfato tricálcico β presentan una granulometría comprendida entre 40 y 200 μm .

Una ventaja suplementaria de la invención radica en que la composición se puede hidratar extemporáneamente con diversas soluciones acuosas.

5 La invención tiene por lo tanto asimismo por objeto la utilización de una composición granular tal como la descrita anteriormente para la fabricación extemporánea de un hidrogel, caracterizada porque consiste en mezclar la composición granular según la invención con un líquido seleccionado de entre el grupo que comprende agua, suero fisiológico, plasma o fluidos biológicos que contienen o no productos procedentes de la ingeniería tisular, PRP (Platelet Rich Plasma), médula ósea, o incluso las soluciones de agente de contraste para la formación de imágenes mediante resonancia magnética nuclear (RMN) o las soluciones de agente radio-opaco para la formación de imágenes por rayos X.

15 Las composiciones según la invención presentan una gran utilidad para nuevas técnicas quirúrgicas practicadas con mayor frecuencia, como la vertebroplastia o la cifoplastia. Estas operaciones necesitan unos biomateriales de naturaleza radio-opaca (de forma permanente o no en función de los casos). De hecho se realizan sobre unas vértebras más o menos fracturadas y la fuga del material fuera de las vértebras puede ser crítica, dando lugar a unas complicaciones neurológicas y vasculares que pueden causar la muerte. Por lo tanto, es indispensable que el cirujano pueda observar la cantidad de producto inyectado, su dispersión en la vértebra y sobre todo, comprobar que el material permanece en el interior de la misma.

20 El volumen de líquido no debe ser superior a lo que composición granular pueda absorber con el fin de evitar la segregación del polvo *in vivo*.

La cantidad de líquido añadido a la composición granular se ajusta para obtener un gel inyectable.

25 Debido a la gran variedad de soluciones que se pueden añadir a la composición granular, la cantidad de líquido se expresa en volumen (ml) añadido a un peso (g) de composición granular.

30 Preferentemente, la proporción de líquido con respecto a la proporción de composición granular está comprendida entre 35 ml de líquido por 65 g de composición granular y 55 ml de líquido por 45 g de composición granular, más preferentemente entre 40 ml de líquido por 60 g de composición granular y 50 ml de líquido por 50 g de composición granular, más preferentemente incluso igual a 45 ml de líquido por 55 g de composición granular.

35 Según la invención, los agentes radio-opacos para la formación de imágenes por rayos X pueden ser de forma ventajosa unos compuestos yodados, iónicos o no iónicos como el loméron[®] o el lopamido[®]. Dichas soluciones iodadas convierten el gel en completamente radio-opaco y permiten por lo tanto detectarlo por radiografía con rayos X.

40 Los agentes radio-opacos presentes en el gel inyectado presentan la ventaja complementaria de desaparecer a lo largo del tiempo, lo cual permite evaluar la eficacia de la reconstrucción ósea.

Además, los sustitutos óseos, obtenidos después de la hidratación de las composiciones según la invención mediante una disolución iodada, presentan unas propiedades reológicas excepcionales. Forman unos productos viscosos, de estructura espesa en forma de pasta inyectable (tipo pasta dentífrica).

45 Se pueden utilizar los agentes de contraste para formación de imágenes médicas por resonancia magnética nuclear, en particular en el caso en que el paciente tenga alergia al yodo. Ventajosamente, dichos agentes de contraste contienen gadolinio(III), como por ejemplo el producto ProHance[®].

50 Los hidrogeles que contienen un agente de contraste para la RMN se pueden observar después de la inyección. El cirujano puede de este modo comprobar su buena implantación. Después, los agentes de contraste se eliminan rápidamente del cuerpo del paciente.

55 La invención tiene asimismo por objeto los nuevos geles obtenidos mediante hidratación de las composiciones secas, en particular los geles que contienen los agentes de contraste.

La invención tiene asimismo por objeto la utilización de estos hidrogeles como sustitutos óseos.

60 La invención tiene asimismo por objeto el procedimiento de preparación de las composiciones descritas anteriormente. Dicho procedimiento comprende las etapas sucesivas siguientes:

- preparación de una mezcla homogénea que comprende la fase mineral y la disolución acuosa de polímero derivado de la celulosa;
- deshidratación de la mezcla, por ejemplo con la ayuda de un liofilizador o de una estufa;

- eventualmente desaglomeración del producto deshidratado, por ejemplo en un tamiz de 300 µm;
- esterilización del producto deshidratado, por ejemplo en la autoclave.

5 Ventajosamente, la temperatura de esterilización es de 121 °C.

Se ilustrará ahora la invención de manera no limitativa mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1 de composición:

10 Se prepara un sustituto óseo de la siguiente manera:

Se han disuelto 30 g de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) del tipo E4M en 970 g de disolución fisiológica con la ayuda de un agitador mecánico durante 24 horas.

15 Se han preparado mediante tamizado húmero unos gránulos de cerámica de fosfato de calcio MBCP® (Biomatlante) que contienen en peso 60% de hidroxiapatita y 40% de fosfato tricálcico β, de tamaño comprendido entre 80 y 200 µm.

20 Se han añadido los gránulos a la disolución de HPMC en las proporciones siguientes en peso: 45% de la disolución de HPMC y 55% de gránulos. La mezcla se ha realizado con la ayuda de un mezclador mecánico.

A continuación, se ha liofilizado el sustituto óseo hasta alcanzar una tasa de humedad inferior a 5%, y se han dispuesto 5,5 g del producto liofilizado en unas jeringas de policarbonato de 12 ml que disponen de un sistema que deja pasar el vapor de agua. Las jeringas que contienen el sustituto óseo se han esterilizado en la autoclave a 121°C durante 30 minutos.

25

Después de la esterilización, se ha reconstituido el sustituto óseo con 4,5 ml de disolución radio-opaca Iomeron® 250. Se ha extraído el producto radio-opaco con la ayuda de una jeringa de 12 ml y se ha conectado a la jeringa que contiene el sustituto óseo liofilizado con la ayuda de un conector "luer lock" hembra-hembra. Se ha inyectado el producto de contraste en el interior de la jeringa que contiene el sustituto óseo, y se ha pasado el conjunto varias veces de una jeringa a otra con el fin de homogeneizar el producto final. El sustituto óseo que contiene el producto de contraste está entonces listo para ser utilizado.

30

35 Se ha comprobado con escopia que la radio-opacidad del producto preparado de este modo era suficiente y que el hecho de añadir el producto de contraste no cambiaba la biocompatibilidad, ni tampoco influía en el crecimiento óseo.

Comprobación *in vivo* de la inocuidad del gel hidratado en el conejo de Nueva Zelanda:

40 Se ha preparado un sustituto óseo hidratando con agua estéril, una composición seca que contiene en peso 94,2% de gránulos de fosfato de calcio bifásico constituido por 60% de hidroxiapatita y 40% de fosfato tricálcico β de tamaño comprendido entre 80 y 200 µm, 2,3% de hidroxipropilmetilcelulosa y 3,5% de agua.

45 Asimismo, se ha preparado un sustituto óseo que contiene Iomeron® tal como se ha descrito anteriormente.

Protocolo operativo

50 Los animales que han participado en el estudio eran todos maduros. El sitio de inyección considerado era el sitio endomedular femoral.

Cada animal ha sido operado de los dos fémures. Se rasuró el miembro operado algunos minutos antes de la intervención.

55 El protocolo de anestesia fue el siguiente:

- 15 minutos antes de la intervención, inyección intramuscular de 250 mg de clorhidrato de ketamina.
 - 1 a 2 minutos antes de la intervención, anestesia local e intramuscular de la rodilla, con la ayuda de una mezcla de clorhidrato de lidocaína al 1% (Xilocaína adrenalina, Astra France, Nanterre) en unas proporciones respectivas de 2/3 - 1/3.
- 60

La intervención se llevó a cabo en unas condiciones de asepsia total.

65 El animal anestesiado se coloca en decúbito dorsal, sujetados los cuatro miembros. Se desliza una tablilla debajo de la rodilla del lado operado para mantener una flexión de aproximadamente 30° de esta rodilla. El sitio operatorio se

aísla a continuación mediante un campo estéril fenestrado.

Las etapas son las siguientes:

- 5 - Incisión cutánea para-patelar interna de aproximadamente 3 cm.
- Incisión del alerón patelar interno y de la cápsula articular.
- Perforación, con la ayuda de una broca de 6 mm de diámetro, de un canal en el cuello trocleano.
- 10 - Hemostasia con la ayuda de una compresa estéril.
- Inyección lenta de los sustitutos óseos preparados (con o sin lomeron[®]) tal como se ha descrito anteriormente.
- 15 - A continuación se dispone un tapón de MBCP de 6,5 mm de diámetro con el fin de evitar que los sustitutos óseos se escapen del sitio de implantación.
- Sutura, en un solo plano, de la cápsula y del alerón patelar mediante una sutura estanca de vicrilo.
- 20 - Sutura cutánea mediante sutura estanca de vicrilo.
- Colocación de un gel desinfectante de betadine sobre la sutura.
- 25 - Colocación de una tira de esparadrapo.

No se ha utilizado antibioterapia ni durante el periodo peroperatorio ni durante el postoperatorio.

30 Se sacrificaron todos los animales 6 semanas después de la implantación mediante una inyección letal intravenosa de 0,25 gramos de tiopental sódico (Nesdonal, Spécia Rhone Poulenc Paris).

Se recuperaron los implantes y se trataron con el fin de incluirlos en una resina de GMA. Se llevaron a cabo diferentes análisis.

35 Resultados de análisis histológicos

Unos análisis cuantitativos han permitido determinar la tasa de crecimiento óseo, la resorción del material y la calidad del hueso neoformado. Las técnicas utilizadas fueron la microtomodensitometría, la microscopia polarizada, y la microscopia de barrido electrónico.

40 No se observa ninguna diferencia en el crecimiento óseo entre el MBCP Gel seco reconstituido con agua estéril o con lomeron[®].

45 Se ha confirmado la inocuidad de los 2 productos y no se ha observado ninguna reacción de rechazo del cuerpo extraño.

Ejemplo 2 de reconstitución

50 Se ha preparado un sustituto óseo inyectable MBCP/HPMC liofilizado idéntico al ejemplo 1 anterior en unas jeringas de 1 ml (0,55 g de del liofilizado).

Después de la esterilización, se ha reconstituido el sustituto óseo por 4 tipos de soluciones de origen biológico:

- | | | |
|----|--|---------|
| 55 | i) Plasma de cultivo celular, suero bovino | 0,45 ml |
| | ii) Suero humano obtenido por centrifugación y concentrado plaquetario (PRP) | 0,45 ml |
| | iii) Sangre (conejo) separado sobre Ficoll (sin lineado rojo) | 0,50 ml |
| | iv) Médula ósea total (conejo) | 0,50 ml |

60 Las 4 soluciones se prepararon en unas jeringas de 1 ml con Luer Lock. La jeringa que contiene el gel MBCP liofilizado se ha conectado a la jeringa que contiene el fluido biológico o los derivados celulares, y su contenido se ha inyectado en el sustituto óseo. Se ha pasado el conjunto varias veces de una jeringa a otra con el fin de homogeneizar el producto final.

65 Se ha estudiado la inyectabilidad/extrusión. Se ha apreciado que es posible la reconstitución del MBCP gel liofilizado con unos fluidos biológicos, que contienen o no unos elementos figurados tales como plaquetas o células y confieren al sustituto óseo unas propiedades suficientes para la extrusión y el relleno de los defectos óseos u osteoarticulares.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición granular para biomaterial, caracterizada porque comprende en peso 0,1 a 5% de por lo menos un polímero derivado de la celulosa, 75 a 99,9% de una fase mineral que comprende hidroxiapatita y/o fosfato tricálcico β y 0 a 10% de agua.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende de 0 a 7% de agua.
- 10 3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende aproximadamente 5% de agua.
- 15 4. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el polímero derivado de la celulosa se selecciona de entre el grupo que comprende la hidroxipropilmetilcelulosa, la metilcelulosa, la hidroxietilcelulosa y la carboximetilcelulosa.
- 20 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la proporción en peso hidroxiapatita/fosfato tricálcico β en la fase mineral está comprendida entre 10/90 y 90/10.
6. Composición según la reivindicación 5, caracterizada porque la proporción en peso hidroxiapatita/fosfato tricálcico β en la fase mineral está comprendida entre 20/80 y 80/20.
- 25 7. Composición según la reivindicación 5 o 6, caracterizada porque la proporción en peso hidroxiapatita/fosfato tricálcico β en la fase mineral es de aproximadamente 60/40.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la hidroxiapatita y el fosfato tricálcico β presentan una granulometría comprendida entre 40 y 200 μm .
- 30 9. Utilización de una composición granular según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la fabricación extemporánea de un hidrogel, caracterizada porque consiste en mezclar la composición granular con un líquido seleccionado de entre el grupo que comprende el agua, el suero fisiológico, el plasma sanguíneo o las PRP, la médula ósea, los derivados de la ingeniería tisular, las soluciones de agente de contraste para la formación de imágenes mediante resonancia magnética nuclear y las soluciones de compuesto radio-opaco para la formación de imágenes mediante rayos X.
- 35 10. Utilización según la reivindicación 9, caracterizada porque la proporción de líquido con respecto a la proporción de composición granular está comprendida entre 35 ml de líquido por 65 g de composición granular y 55 ml de líquido por 45 g de composición granular.
- 40 11. Utilización según la reivindicación 9, caracterizada porque la proporción de líquido con respecto a la proporción de composición granular está comprendida entre 40 ml de líquido por 60 g de composición granular y 50 ml de líquido por 50 g de composición granular.
- 45 12. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizada porque los agentes de contraste para la formación de imágenes mediante rayos X son unos compuestos iodados, iónicos o no iónicos.
- 50 13. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizada porque los agentes de contraste para la formación de imágenes mediante resonancia magnética nuclear contienen gadolinio (III).
14. Hidrogel obtenido mediante la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13.
- 55 15. Procedimiento de fabricación de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende las etapas sucesivas siguientes:
- preparar una mezcla homogénea acuosa que comprende la fase mineral y por lo menos un polímero derivado de la celulosa;
 - deshidratar la mezcla, por ejemplo mediante un liofilizador o de una estufa;
 - eventualmente desaglomerar el producto deshidratado;
 - esterilizar el producto deshidratado.
- 60