

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 307**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/36** (2006.01)

**A61L 27/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2007 E 07833399 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 2114457**

54 Título: **Composición para promover la regeneración y la restauración ósea**

30 Prioridad:

**15.01.2007 KR 20070004362**

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

**12.06.2013**

73 Titular/es:

**HANS BIOMED. COR (100.0%)  
16-4 SEONGSU 1-GA 1-DONG SEONGDONG-GU  
SEOUL 133-111, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, JIN-YOUNG;  
AHN, JAE-HYOUNG;  
SONG, SEOK-BEOM;  
CHAE, JI-HWA;  
SEO, SEOG-JIN;  
KANG, KE-WON;  
HWANG, HO-CHAN y  
LEE, JUNG-SUK**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 407 307 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 para promover la regeneración y la restauración ósea

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un material compuesto de una matriz ósea desmineralizada (DBM) que puede usarse para un material de injerto óseo eficaz, que tiene una buena compatibilidad con un líquido corporal, y la estabilización de una DBM de alto contenido para injertar un hueso a un organismo humano.

**Técnica anterior**

10 Un hueso se compone de materiales orgánicos y materiales inorgánicos. Los materiales orgánicos incluyen factores de crecimiento, tejidos óseos blandos, colágeno, otras proteínas, y los materiales inorgánicos incluyen fosfato de calcio.

Un material de injerto óseo necesita tener una biocompatibilidad que facilite la regeneración natural en caso de aparición de defectos o heridas del hueso. Un material de injerto óseo ideal necesita tener una función de generación ósea, es decir, una función de conducción ósea y una función de inducción ósea, y ser fácil de manipular en cirugía. Además, es necesario que se mantengan la fuerza y las propiedades del mismo después de la cirugía.

15 Una matriz ósea desmineralizada (DBM) mejora la actividad de proteína de generación ósea incluida en el hueso para aumentar la función de inducción ósea y es fácil de tratar. Por tanto, la DBM se ha usado cada vez más para la cirugía de injerto óseo, y la DBM se considera un material de injerto óseo eficaz para el tratamiento. Con el fin de injertar la DBM en una parte herida, se requiere un método para retrasar la absorción de la DBM, aumentar la actividad de combinación con el hueso y que se trate fácilmente.

20 La DBM indica un material polimérico obtenido mediante la eliminación de células y materiales inorgánicos a partir de un hueso. Puesto que la DBM es un material para la inducción de la generación de tejido duro, se esperan diversas aplicaciones de la misma.

25 Puesto que la DBM tiene una capacidad de regeneración ósea eficaz, la DBM se usa como un producto de relleno para una parte de un organismo en la que la regeneración ósea es lenta o imposible en ortopedia, odontología, neurocirugía y similares. Además, la DBM se usa para sustituir una parte dañada de un hueso y para fijar y reforzar una articulación. Además, la DBM se usa para tratar un osteoma, una herida ósea y una fractura ósea.

30 Puesto que la DBM, tiene una compatibilidad baja con una disolución acuosa debido a la estructura de la misma, la DBM no puede mantener fácilmente una forma deseada cuando sólo se usa la DBM para injertar. Además, una proteína de generación ósea incluida en la DBM puede digerirse en un organismo. Por tanto, no es fácil que la DBM mantenga una forma y tiene una velocidad de regeneración ósea lenta, de modo que la DBM se convierte en una sustitución incompleta. Además, puesto que la DBM no tiene capacidad de implantación, se usan necesariamente otros materiales para el injerto de la DBM en una parte dañada de un hueso.

35 Según informes actuales, puesto que la DBM tiene baja capacidad de implantación baja debido a la capacidad de retención de forma incompleta de la DBM, se ha usado un material compuesto de la DBM y polímeros tales como gelatina, glicerol, poloxámero y ácido hialurónico. Sin embargo, los estabilizadores anteriormente mencionados no satisfacen todos los requisitos de la capacidad de retención de forma, la capacidad de implantación, el contenido y la biocompatibilidad. Por ejemplo, un material compuesto que incluye gelatina puede mejorar la capacidad de implantación de la DBM, pero el material compuesto no es fácil de almacenar y tiene un periodo de caducidad corto.

40 También se da a conocer un método para injertar una mezcla de la DBM y un polímero sintético. Sin embargo, puesto que la mezcla no se digiere en un organismo, se reduce la compatibilidad con un líquido corporal, de modo que la mezcla puede dañar el riñón. Además, también se da a conocer una mezcla de la DBM y glicerol. Sin embargo, puesto que la mezcla tiene un contenido muy pequeño de la DBM, puede reducirse la función de regeneración ósea de la DBM. Además, también se da a conocer una mezcla de la DBM y ácido hialurónico. Sin embargo, el injerto de un hueso se digiere demasiado rápidamente en un organismo y el coste de producción de la misma es demasiado elevado. Además, debido al ácido hialurónico, se expone fácilmente una proteína morfogénica ósea (BMP), de modo que la BMP se digiere rápidamente por una enzima en un organismo. Por tanto, se reduce la velocidad de regeneración ósea.

50 La patente estadounidense n.º 5.510.396 da a conocer un procedimiento para la producción de composición osteogénica fluida que contiene partículas óseas desmineralizadas, en el que el componente portador de la composición puede ser glicerol y puede usarse carboximetilcelulosa en combinación con glicerol con el fin de mejorar las características de mantenimiento de suspensión de la composición.

Con el fin de solucionar los problemas, existe una necesidad de un material compuesto que pueda mejorar la biocompatibilidad, que no dañe a un organismo humano, mejorar la capacidad de implantación y capacidad de retención de forma de una DBM y que no tenga fluidez después de injertar.

**Descripción de la invención**

**Problema técnico**

5 La presente invención proporciona un material compuesto de matriz ósea desmineralizada (DBM)-carboximetilcelulosa (CMC)/glicerol usando una CMC basada en celulosa y glicerol como estabilizador de DBM para obtener una buena compatibilidad con un líquido corporal y para estabilizar una DBM de alto contenido para injertar un hueso a un organismo humano.

**Solución técnica**

10 La estabilidad de un material de injerto óseo es importante porque el material de injerto óseo puede ser un canal de infección para un síndrome de inmunodeficiencia adquirida o una infección letal. Por tanto, se requiere un producto de material de injerto óseo cuyo rechazo inmunológico y estabilidad se someten a prueba.

15 El material de injerto óseo usa inductividad ósea y conductividad ósea. Puesto que un hueso liofilizado contiene minerales, el material de injerto óseo sirve como una estructura de soporte para formar un hueso mediante conducción ósea. En un caso en el que se realiza injerto óseo sobre seno maxilar usando el hueso liofilizado, después de seis meses, se observa un material cartilaginoso y se forma un tejido duro similar a un hueso. Se usa el hueso liofilizado basándose en el hecho de que se expone una BMP de una matriz ósea mediante un procedimiento de desmineralización y se forma un hueso mediante inducción ósea.

20 Como material para un material de injerto óseo, se usa una DBM. La DBM es un polvo de hueso que sólo tiene proteína excluyendo material inorgánico entre componentes del hueso. Se usa una mezcla de la DBM y un material agregante como material de injerto óseo. En este caso, puede obtenerse el hueso a partir de un hueso animal o un hueso humano.

25 Un material agregante biocompatible es un material soluble en agua. Justo después de injertar el material de injerto óseo en un organismo, el material agregante se separa del material de injerto óseo por disolución, de modo que el material de injerto óseo tiene una gran porosidad. La gran porosidad aumenta una accesibilidad del material de injerto óseo, de modo que pueden aumentarse las actividades de osteocitos y osteoblastos en una parte injertada. Por consiguiente, puede aumentarse la conductividad ósea del material de injerto óseo.

Entre los portadores, un poloxámero no puede digerirse en un organismo y tiene una compatibilidad baja con un líquido corporal, de modo que puede dañar el riñón. Una mezcla de la DBM y glicerol tiene un bajo contenido en DBM.

30 Además, una mezcla de la DBM y ácido hialurónico se digiere rápidamente en un organismo. Por tanto la BMP se expone para digerirse por una enzima en un organismo. Por consiguiente, puede reducirse la velocidad de regeneración ósea.

35 Una carboximetilcelulosa CMC de sodio es una celulosa acuosa que se usa como un aditivo alimentario viscoso, no tóxico, higroscópico, inodoro. Puesto que la CMC tiene una buena compatibilidad con un líquido corporal, se filtra la CMC en el líquido corporal para estabilizar la DBM. Un material de injerto óseo de DBM, es decir, una mezcla de la DBM y el portador de CMC según la presente invención, tiene una concentración de un gel, el material de injerto óseo de DBM no se disuelve en agua, sino que se mantiene en la parte injertada.

La presente invención proporciona un material compuesto de matriz compuesta que incluye la DBM y el portador de gel de CMC/glicerol.

40 La presente invención tal como se define en la reivindicación 1, proporciona un material compuesto de matriz compuesta, es decir, una mezcla de la DBM para inducir la formación ósea y la CMC y el glicerol, un estabilizador no tóxico para transferir la DBM y estabilizar la DBM.

45 Según la presente invención, se usa un gel de CMC/glicerol como portador, la capacidad de implantación del material compuesto de matriz compuesta es mejor que la de la DBM, de modo que puede usarse fácilmente el material compuesto de matriz compuesta. Como resultado, puede mejorarse enormemente un efecto curativo. Es decir, la CMC y el glicerol como estabilizador para el material compuesto de matriz compuesta impide que el factor de inducción ósea incluido en la DBM se digiera por una proteinasa. Además, la CMC y el glicerol pueden transferir la DBM y usarse de manera segura y conveniente para una parte injertada.

50 Se aumenta la duración en el tiempo del contenido en agua de un gel de CMC cuando se aumenta la concentración del mismo desde una concentración baja hasta una concentración alta. Particularmente, puesto que un gel de CMC de concentración baja (2%) es fluido, se deterioran las propiedades del mismo. Un gel de CMC de concentración alta (8%) tiene un gran contenido en agua, pero es difícil de manipular. Por tanto, la concentración de la CMC en la disolución acuosa de portador de gel de CMC/glicerol está en un intervalo del 3 al 8%.

Además, la concentración del glicerol en la disolución acuosa de portador de gel de CMC/glicerol está en un intervalo del 20 al 90%. Preferiblemente, la concentración de la DBM está en un intervalo del 30 al 90% con respecto

al total de material compuesto que promueve la regeneración ósea

El material compuesto que promueve la regeneración ósea puede incluir además un fragmento de hueso esponjoso, un fragmento de hueso compacto, hidroxapatita y fosfato de tricalcio.

5 Con el fin de mejorar la conductividad ósea, puede producirse un material compuesto de DBM-CMC/glicerol-hueso esponjoso añadiendo un fragmento de hueso esponjoso, un fragmento de hueso compacto, una hidroxapatita y un fosfato de tricalcio a un material compuesto de la DBM y portador de gel de CMC/glicerol. Preferiblemente, la concentración de la DBM está en un intervalo del 10 al 90% con respecto al material compuesto total.

#### **Efectos ventajosos**

10 Según la presente invención, se usa un gel de CMC/glicerol como portador, la capacidad de implantación del material compuesto de matriz compuesta es mejor que la de la DBM, de modo que puede usarse fácilmente el material compuesto de matriz compuesta. Como resultado, puede mejorarse enormemente el efecto curativo.

15 Además, puesto que el gel de CMC/glicerol se usa como portador, el material compuesto con una movilidad mantenida se separa por lavado con agua después de la cirugía, de modo que puede fijarse el material compuesto sobre una parte dañada de un hueso. Con el fin de mejorar una conductividad ósea, puede producirse un material compuesto de DBM-CMC/glicerol-hueso esponjoso añadiendo un fragmento de hueso esponjoso a un material compuesto de la DBM y portador de gel de CMC/glicerol.

20 Según la presente invención, el material compuesto de DBM puede usarse en un tipo de jeringa para inyectar el material compuesto de DBM en un parte deficiente de hueso o en un tipo de masilla para aplicar el material compuesto de DBM sobre la parte deficiente de hueso con una mano. Además, puesto que se ha mejorado la capacidad de implantación del material compuesto de DBM, puede mantenerse la forma del mismo durante mucho tiempo y pueden mejorarse las funciones de la DBM.

#### **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es un gráfico que ilustra un cambio en el contenido en agua según el tiempo, medido con respecto a concentraciones de CMC.

25 La figura 2 es un gráfico que ilustra un cambio en el contenido en agua según el tiempo, medido con respecto a concentraciones de glicerol.

La figura 3 es un gráfico que ilustra la viscosidad de CMC según la concentración de glicerol.

#### **Mejor modo de llevar a cabo la invención**

30 Haciendo referencia a un cambio en el contenido en agua con respecto a concentraciones de carboximetilcelulosa (CMC) mostrado en la figura 1, se aumenta la duración en el tiempo del contenido en agua cuando se aumenta la concentración del gel de CMC desde una concentración baja hasta concentración alta. Particularmente, puesto que el gel de CMC de concentración baja (2%) es fluido, se deterioran las propiedades del mismo. Un gel de CMC de concentración alta (8%) tiene un gran contenido en agua, pero es difícil de manipular. Por tanto, preferiblemente, la concentración de la CMC en la disolución acuosa de portador de gel de CMC/glicerol está en un intervalo del 3 al 8%.

35 Además, preferiblemente, la concentración del glicerol en la disolución acuosa de portador de gel de CMC/glicerol está en un intervalo del 20 al 90%.

40 Se añaden diferentes concentraciones de glicerol al gel de CMC al 4% y se somete a prueba la duración en el tiempo del contenido en agua del mismo. Tal como se muestra en la figura 2, puede entenderse que se aumenta un cambio en el contenido en agua de un gel compuesto basado en gel de CMC al 4% cuando se aumenta la concentración de glicerol.

45 En un caso en el que la concentración de glicerol es del 60%, puesto que la duración en el tiempo del contenido en agua del gel compuesto de glicerol al 60% es más prolongada que la del gel compuesto de glicerol de baja concentración en el momento de 150 min., la duración en el tiempo del contenido en agua de gel compuesto de glicerol al 60% es mayor que la de un gel de CMC individual. Por tanto, puede entenderse que se aumenta el rendimiento del nuevo gel compuesto y la duración en el tiempo de contenido en agua del gel de DBM es más prolongada que la del gel de CMC individual, de modo que es posible ampliar el periodo de caducidad.

La figura 3 es un gráfico que ilustra la viscosidad de CMC según la concentración de glicerol. Tal como se observa en la tabla 1, cuando se aumenta la concentración de glicerol, aumenta la viscosidad de CMC.

50

Tabla 1

Concentración de glicerol (% en vol.)	Viscosidad de CMC al 2% (cps)
0	2.360
20	10.546
40	36.913
60	265.000
80	910.000
100	491.000

Preferiblemente, la concentración de la DBM está en un intervalo del 30 al 90% con respecto al total de material compuesto que promueve la regeneración ósea.

5 Con el fin de mejorar la conductividad ósea, puede producirse un material compuesto de DBM-CMC/glicerol-hueso esponjoso añadiendo un fragmento de hueso esponjoso, un fragmento de hueso compacto, una hidroxiapatita y un fosfato de tricalcio a un material compuesto de la DBM y portador de gel de CMC/glicerol. Preferiblemente, la concentración de la DBM está en un intervalo del 10 al 90% con respecto al material compuesto total.

10 El material compuesto que promueve la regeneración ósea según la presente invención puede incluir además un fármaco que promueve la densidad ósea, un factor de crecimiento, glucosamina y citocina que incluye fosfato de calcio.

A continuación en el presente documento, se describirá con más detalle un procedimiento de producción de un material de injerto óseo.

1. Procedimiento de fabricación de material de injerto óseo

15 Se elimina un tejido blando de un hueso que se almacena en criorefrigerador en un estado aséptico. Se sumerge el hueso con el tejido blando eliminado en éter para eliminar la grasa del mismo. Se seca el hueso desgrasado y se corta el hueso seco y se inserta en una máquina pulverizadora. Se tamiza el polvo de hueso pulverizado según el tamaño del mismo y, entonces, se desmineraliza en una disolución de ácido clorhídrico. Se esteriliza el producto resultante usando óxido de etileno y se inserta en un liofilizador.

2. Mezclado e injertado

20 (1) Gel

Se toman la DBM pulverizada y una disolución de sal de sodio de CMC de concentración baja (4%) con cantidades predeterminadas y se mezclan en una mezcladora durante un tiempo suficiente. A continuación, se retira un gel usando una jeringa de 10 cc. Se separa la jeringa llena con el gel. Empujando un émbolo, se eliminan las burbujas y espacios vacíos de la jeringa.

25 Se conecta una punta rompible a una salida de la jeringa. Se inserta el producto completo en una bolsa interior y se sella con un aparato de envasado. Se injerta el material compuesto de DBM de tipo gel en una parte deficiente de hueso.

(2) Masilla

30 Se toman la DBM pulverizada y una disolución de sal de sodio de CMC de concentración baja (5%) con cantidades predeterminadas y se mezclan en una mezcladora durante un tiempo suficiente. A continuación, se produce una cantidad predeterminada de una masilla usando una espátula y una cuchara.

Se aplica el material compuesto de DBM de tipo masilla sobre una parte deficiente de hueso con una mano.

Se llevó a cabo una prueba de ensayo clínico del material compuesto que promueve la regeneración ósea según la presente invención.

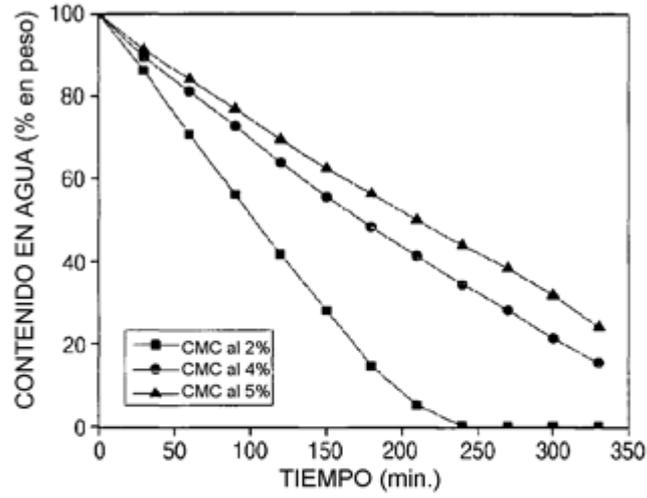
35 Se injertó el material de injerto óseo según la presente invención a un paciente que tenía dolor e inestabilidad de la segunda muela derecha inferior en condiciones en las que podía extraerse el diente. Después de un año del injerto, el paciente no tenía dolor ni inestabilidad. Se tomaron muestras de tejido óseo de la parte injertada, se realizaron un examen del tejido con HE y tinción con MT. Puede reconocerse la generación ósea mediante comparación de fotografías de rayos X antes y después del injerto óseo.

40

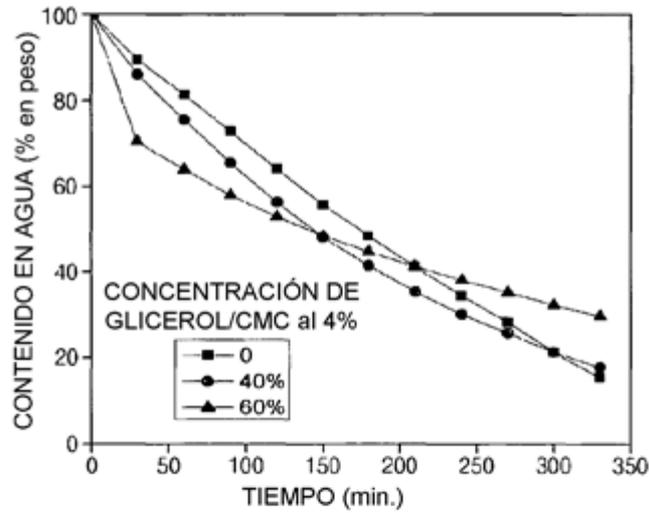
**REIVINDICACIONES**

1. Material compuesto que promueve la regeneración ósea que comprende:
  - una DBM (matriz ósea desmineralizada); y
  - un portador de gel de CMC (carboximetilcelulosa)/glicerol,
- 5 en el que la concentración de la CMC está en un intervalo del 3 al 8% en peso y la concentración del glicerol está en un intervalo del 20 al 90% en volumen con respecto a una disolución acuosa de portador de gel de CMC/glicerol.
2. Material compuesto que promueve la regeneración ósea según la reivindicación 1, en el que la concentración de la DBM está en un intervalo del 30 al 90% en peso con respecto al material compuesto que promueve la regeneración ósea total.
- 10 3. Material compuesto que promueve la regeneración ósea según la reivindicación 1, que comprende además un fragmento de hueso esponjoso, un fragmento de hueso compacto, una hidroxiapatita y un fosfato de tricalcio.
4. Material compuesto que promueve la regeneración ósea según la reivindicación 3, en el que la concentración de la DBM está en un intervalo del 10 al 90% en peso con respecto al material compuesto total.
- 15 5. Material compuesto que promueve la regeneración ósea según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además un fármaco que promueve la densidad ósea, un factor de crecimiento, glucosamina, una citocina que incluye fosfato de calcio.
- 20

[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]

