

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 263**

51 Int. Cl.:

A61L 27/36 (2006.01)

A61L 24/02 (2006.01)

A61L 27/12 (2006.01)

A61F 2/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2009 E 09700303 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2244751**

54 Título: **Método para fabricar una composición para la reparación ósea**

30 Prioridad:

09.01.2008 GB 0800371

09.01.2008 GB 0800370

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

06.11.2013

73 Titular/es:

**OSWESTRY TISSUE BANK LTD. (100.0%)
No. 1 The Long Barn Brynkinalt Business Centre
Chirk
Wrexham LL14 5NS, GB**

72 Inventor/es:

**MYINT, PETER y
KUIPER, JAN HERMAN**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 428 263 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).

DESCRIPCION

Método para fabricar una composición para la reparación ósea.

- 5 [001] La presente invención se refiere a un método para fabricar una composición para la reparación ósea, en concreto, una composición para la reparación ósea en injertos por impactación, por ejemplo, en la cirugía de revisión de la sustitución total de la articulación.
- 10 [002] En este sentido, la cirugía de sustitución total de la articulación, en concreto para cadera o rodilla resulta relativamente exitosa. Sin embargo, con el tiempo, se puede producir un fallo en la prótesis de la articulación, que requerirá cirugía de revisión. La razón más común para el fallo de prótesis es el aflojamiento aséptico, donde, por diversas razones, los huesos de alrededor de la prótesis se reabsorben progresivamente hasta que la prótesis pierde su fijación.
- 15 [003] Durante la cirugía de sustitución de articulaciones, hacer frente a la pérdida ósea causada por aflojamiento aséptico es extremadamente difícil. Algunas técnicas de revisión implican el uso de prótesis más grandes y/o más de cemento óseo para rellenar los espacios dejados por el hueso reabsorbido. Sin embargo, tales técnicas no intentan contrarrestar la pérdida de tejido óseo. De tal forma que, más cirugías de revisión darán lugar a un círculo vicioso llevando a la reducción de la masa ósea y, en consecuencia, las tasas de fracaso son mucho más elevadas que para las operaciones iniciales de sustitución. Se trata de un problema concreto en la cirugía de revisión de la sustitución de cadera, ya que se debe insertar el vástago femoral de la prótesis en el canal medular del fémur y estar respaldado por la masa ósea circundante.
- 20 [004] Para superar el problema anterior, se han desarrollado técnicas para tratar de sustituir el hueso perdido antes de implantar una nueva prótesis de sustitución de articulaciones. El injerto óseo por impactación utilizando hueso morselizado es uno de los métodos utilizados para la cirugía de revisión de sustitución de cadera. En este método, los gránulos óseos morselizados de aloinjerto, normalmente de 1-5mm de diámetro, se acumulan en el canal medular. Un apisonador canulado se coloca durante el proceso de acumulación y, una vez retirado, forma un neo-canal medular. A continuación se implanta una prótesis de revisión de un vástago femoral en el canal neo-medular con cemento óseo de polimetilmetacrilato. La apretada acumulación de los fragmentos óseos promueve la estabilidad de la prótesis de revisión, y los espacios entre los fragmentos óseos permiten el crecimiento de los vasos sanguíneos y la invasión por las células óseas, promoviendo la sustitución del injerto óseo por un hueso nuevo viable. Estos espacios también permiten la penetración del cemento óseo PMMA. Por tanto, existe un equilibrio entre las demandas mecánicas de permitir la estabilidad inicial de la prótesis y conseguir una consistencia idónea para promover a largo plazo el desarrollo óseo.
- 25 [005] Aunque la técnica anterior ha tenido éxito, implica el uso de hueso de aloinjerto morselizado. Esto se prepara a menudo en el quirófano moliendo cabezas femorales. Sin embargo, el uso continuado del aloinjerto óseo resulta muy preocupante debido a los elevados costes, el limitado suministro y el riesgo de transmisión de enfermedades.
- 30 [006] Para tratar estos problemas, el hueso de aloinjerto morselizado se ha mezclado con sustitutos óseos sintéticos, como gránulos de fosfato de calcio, dimensionados para coincidir con el hueso de aloinjerto morselizado, para reducir la cantidad de aloinjerto usado. Sin embargo, los sustitutos óseos sintéticos tienen diferentes propiedades mecánicas y de manejo comparadas con el hueso de aloinjerto, de manera que pueden mitigar los problemas de gasto, suministro y transmisión de enfermedades y a menudo los cirujanos se muestran reticentes a utilizarlos en la práctica. Además, la práctica recomendada es mezclar sustitutos óseos con el hueso de aloinjerto, normalmente en una relación de 50:50 y, por tanto, los problemas con el material de aloinjerto no se evitan completamente.
- 35 [007] Un problema concreto con los sustitutos óseos conocidos es que durante el procedimiento de impactación descrito anteriormente, un gran número de las partículas sustitutas óseas sintéticas se desplazan y caen por el estrecho canal neo-medular cada vez que el apisonador canulado se retira. Esto perturba o desestabiliza el canal neo-medular y compromete su interfaz con el vástago femoral de la prótesis. Se ha sugerido que esto se produce porque las partículas del sustituto óseo sintético son menos "pegajosas" o "cohesivas" que el hueso del aloinjerto. Para mejorar la cohesión de los materiales, algunos cirujanos añaden sangre coagulada a la mezcla de hueso del aloinjerto morselizado y al sustituto óseo sintético. Aunque esto ofrece algunas mejoras, aún falla a la hora de producir una mezcla tan cohesiva como el hueso de aloinjerto morselizado puro, que sigue siendo el material preferido para este procedimiento.
- 40 [008] WO 2004/091435 muestra composiciones del implante óseo osteogénico que se aproximan a la composición química del hueso natural. El componente orgánico de estas composiciones de implantes es osteoinductiva a pesar de la presencia del componente inorgánico y, además, está presente en una cantidad suficiente para maximizar las capacidades regenerativas del implante sin comprometer su formabilidad y la fuerza mecánica.
- 45
- 50

5 [009] La patente de EE.UU. 6.214.368 muestra un proceso para convertir un precipitado estándar de fosfato de calcio amorfo inerte en sólidos amorfos altamente reactivos. Los sólidos amorfos pueden utilizarse para reaccionar con otros sólidos de fosfato de calcio para formar una hidroxiapatita sintética pobremente cristalina que proporcione bioactividad e integridad estructural. Este material amorfo puede reaccionar con otros fosfatos de calcio a 37° C o menos para formar un material parecido al hueso que consiste en una hidroxiapatita pobremente cristalina.

10 [0010] La patente de EE.UU. 6.053.970 muestra almacenamiento estable, composiciones de cemento de componente apatítico y los métodos para su fabricación. El componente seco de las composiciones de cemento incluyen partículas básicas con fuente de calcio parcialmente recubiertas con un fosfato cálcico ácido parcialmente neutralizado, el componente seco de las composiciones puede producirse a través de una mezcla mecánica de una fuente de fosfato ácido con una fuente de partículas de calcio básico en presencia de una fase líquida, durante el cual se produce el tiempo de reacción entre las dos fuentes. La neutralización de la fuente de fosfato ácido se detiene antes de la finalización a través de la eliminación del agua disponible. Las partículas resultantes con fuente de calcio básico parcialmente recubiertas con un fosfato de calcio ácido neutralizado parcialmente con estabilidad en el almacenamiento y, cuando se combinan con lubricante, forman un producto apatítico de fraguado rápido.

20 [0011] La patente WO 2004/060430 muestra polímeros con extremo encapsulado, métodos para fabricar dichos polímeros con extremo encapsulado, composiciones que contienen estos polímeros con extremo encapsulado y métodos para usar estas composiciones. Uno de los copolímeros presentados con extremo encapsulado puede combinarse con minerales óseos sintéticos o naturales, tejido óseo, tejido colágeno, proteínas óseas o combinación o derivados de estos materiales para formar una composición para la reparación de tejidos.

25 [0012] WO98/42280 muestra un sistema de entrega del cemento con un contenedor para retener el cemento. Se proporciona una jeringa en el contenedor para forzar al cemento desde el contenedor en un tubo. El tubo, que se localiza dentro del canal óseo, tiene un medio de localización central para localizar el tubo sobre la varilla de la guía. El medio de la localización del tubo tiene la forma de múltiples proyecciones desde una superficie interna del tubo.

[0013] La presente invención busca superar los problemas anteriores asociados con la técnica anterior.

30 [0014] Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para fabricar una composición para la reparación ósea que incluye los pasos de: mezclar una primera suspensión de fosfato de calcio con gránulos de injerto óseo para formar una mezcla intermedia; y mezclar la mezcla intermedia con una segunda suspensión acuosa de fosfato de calcio; en donde dichas primera y segunda suspensiones acuosas de fosfato de calcio incluyen nano-partículas cristalinas de fosfato de calcio; y en donde la primera suspensión acuosa de fosfato de calcio contiene una concentración de menor peso de fosfato de calcio que la segunda suspensión acuosa de fosfato de calcio.

35 [0015] De esta forma, la suspensión de fosfato de calcio forma un pasta similar al aglutinador para los gránulos de injerto óseo y, por tanto, fomenta la cohesión entre los gránulos del injerto óseo. En concreto, durante el proceso de la mezcla, la primera suspensión acuosa de fosfato de calcio de concentración baja recubre los gránulos del injerto óseo. Se cree que esto evita la excesiva deshidratación durante la posterior fase de mezclado. Después de esto, se mezcla la segunda suspensión acuosa de fosfato de calcio más concentrada. La composición resultante muestra unas propiedades de manipulación clínicas excelentes y cohesividad. Estas mejoras en la cohesividad permiten el uso de gránulos de injertos de sustitutos óseos sintéticos, al tiempo que tratan el tejido previo de los gránulos sintéticos que caen en el estrecho canal neo-medular. Además, como la pasta de fosfato de calcio promueve la proliferación celular de las células de formación ósea, su presencia en la composición como una unidad ayuda a promover el crecimiento interno de los vasos sanguíneos y la invasión de células óseas, llevando a la sustitución de la composición por un nuevo hueso viable.

40 [0016] Convenientemente, los gránulos de injertos óseos son un sustituto del hueso sintético. Debido a la cohesividad enormemente fomentada proporcionada por el aglutinador de pasta de fosfato de calcio, la composición puede utilizar predominante o enteramente materiales sustitutivos óseos sintéticos. Por tanto, esto evita los problemas de transmisión de enfermedades y el elevado coste asociado con los materiales óseos de aloinjertos, sin comprometer la manipulación clínica.

45 [0017] Preferentemente, los gránulos de injertos óseos incluyen hidroxiapatita (HAP). La hidroxiapatita tiene una elevada dureza y resistencia, haciéndola especialmente idónea para la técnicas de injerto por impactación, en donde es deseable que estén apretados. Los gránulos del injerto óseo también incluyen fosfato tricálcico (TCP). Los gránulos del injerto óseo también incluyen hueso de autoinjerto, aloinjerto xenoinjerto.

55 [0018] En una realización, los gránulos de injerto óseo incluyen una matriz ósea desmineralizada (DBM).

[0019] Preferentemente, la primera suspensión acuosa de fosfato de calcio se mezcla con los gránulos de injerto óseo para dar a la composición de relación de 30-50 : 50-70 primera suspensión acuosa de fosfato de calcio a los gránulos de injerto óseo por peso. En una realización preferente, la primera suspensión acuosa de fosfato de calcio se mezcla con los gránulos de injerto óseo para dar una composición de relación 30:50 primera suspensión acuosa de fosfato de calcio a los gránulos de injerto óseo por hueso. En una realización alternativa, la primera suspensión acuosa de fosfato de calcio se mezcla con los gránulos de injerto óseo para dar una composición de relación 40:60 primera suspensión acuosa de fosfato de calcio a los gránulos de injerto óseo por peso. Se ha hallado que estas cantidades permiten que la primera suspensión acuosa de fosfato de calcio recubra de forma eficaz los gránulos de injerto óseo durante la primera fase de la mezcla, dando como resultado una composición final con calidades de manejo mejoradas.

[0020] Preferentemente, la segunda suspensión acuosa de fosfato de calcio se mezcla con la mezcla intermedia a una composición de relación 20-40 : 60-80 segunda suspensión acuosa de fosfato de calcio a los gránulos de injerto óseo por peso. Aún más preferentemente, la segunda suspensión acuosa de fosfato de calcio se mezcla con la mezcla intermedia a una composición de relación 30 : 70 segunda suspensión acuosa de fosfato de calcio a los gránulos de injerto óseo por peso. Se ha averiguado que estas cantidades resultan en una composición final habiendo mejorado especialmente las propiedades de manipulación y la cohesión.

[0021] Convenientemente, el fosfato de calcio está presente a una concentración de 5w% a 20w% en dicha primera suspensión acuosa de fosfato de calcio. Preferentemente, el fosfato de calcio está presente a una concentración de 12w% a 18w% en dicha primera suspensión acuosa de fosfato de calcio. Se ha hallado que estas concentraciones son especialmente efectivas a la hora de recubrir los gránulos de injerto óseo durante la primera fase de la mezcla, resultando en una composición final con propiedades de manipulación mejoradas.

[0022] Convenientemente, el fosfato de calcio está presente a una concentración de 20w% a 40 w% en dicha segunda suspensión acuosa de fosfato de calcio. Preferentemente, el fosfato de calcio está presente a una concentración de 20 w% a 30 w% en dicha segunda suspensión acuosa de fosfato de calcio. Se ha averiguado que estas concentraciones resultan en una composición final habiendo mejorado especialmente las propiedades de manipulación y la cohesión.

[0023] Preferentemente, las nano-partículas cristalinas de fosfato de calcio son completamente cristalinas.

[0024] Opcionalmente, la composición puede incluir además los factores de crecimiento y/o agentes terapéuticos. En este sentido, la composición resultante puede proporcionarse con componentes adicionales, según su aplicación, para seguir mejorando los resultados clínicos.

[0025] Convenientemente, la composición incluye más del 35 w% de agua.

[0026] A continuación se describirán en más detalle ejemplos ilustrativos de la presente invención.

[0027] En este sentido, a continuación se presenta un método para preparar una composición de injerto óseo según una realización de la presente invención.

[0028] En primer lugar, una solución madre acuosa (suspensión) de ~8% w/w de nano-partículas de fosfato de calcio se calienta para secarlo. Al tiempo que se seca, la concentración relativa del fosfato de calcio aumenta hasta que se forman dos pastas de fosfato de calcio, la primera pasta con una concentración de 13-17% w/w y la segunda con una concentración de 20-30% w/w. En esta realización concreta, las pastas tienen una concentración de aproximadamente el 14% w/w para la primera pasta y 26% w/w para la segunda pasta. La concentración se mide pesando una muestra secada en el horno de la mezcla hasta que se alcanza un peso constante. En una realización alternativa, en lugar de secado al calor, se podría utilizar la "filtración en vacío" para obtener las concentraciones deseadas de pasta.

[0029] En este sentido, la suspensión acuosa de las nano-partículas de fosfato de calcio contiene fases de fosfato de calcio totalmente cristalinas, como la hidroxiapatita, el fosfato tricálcico o el ortofosfato tricálcico. Esta estructura cristalina significa que el fosfato de calcio no se auto-endurece en presencia de agua y, por tanto, la suspensión permanece como una pasta o masilla, en lugar de formar un sólido endurecido. En esta realización, la suspensión madre acuosa es la nano-pasta hidroxiapatita. Como tal, la hidroxiapatita pura tiene una estructura de cristal hexagonal y un hábito acicular de cristales dimensionados nano-métricos formando clústeres, es decir, cristales con forma de aguja. La fórmula química para esto es $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ y la relación Ca:P es 1.67.

[0030] Como los gránulos de injertos óseos, los gránulos de hidroxiapatita de tamaño de 2-4mm partículas se ponderan y se mezclan completamente con una cantidad de la primera pasta de fosfato de calcio (~14 w%) para dar una composición de relación 40:60 primera pasta de fosfato de calcio a la hidroxiapatita por peso.

[0031] Cuando la mezcla intermedia anterior se mezcla completamente, se añade entonces una cantidad de una segunda pasta de fosfato de calcio (~26 w%) a la mezcla intermedia para obtener una relación de 30:70 segunda pasta de fosfato de calcio a la hidroxiapatita por peso. Esto se mezcla entonces completamente para producir la composición final.

5 [0032] Los ensayos mecánicos de la cohesión de la composición final se describen a continuación. La composición se colocó en un molde cilíndrico con un diámetro interno de 17mm y una altura de 40 mm. Se dejó caer un peso de 1 kg, comparable con un martillo operativo, 20 veces desde una altura de 50 mm sobre un pistón para compactar la composición. El molde se vertió a lo largo para retirar cuidadosamente la muestra impactada. La altura de todas las muestras se midió después del impacto.

10 [0033] Las muestras cilíndricas se transfirieron a una máquina de pruebas servo-hidráulicas de 5 KN (fabricada por ESH Testing Ltd, Brierley Hill, Reino Unido). Las muestras se cargaron a una velocidad de deformación del 2,5% del peso de la muestra inicial por minuto, a un máximo del 15% de la altura de la muestra o hasta que se consiguió el fallo. Los diagramas de tensión-deformación se compilaron a partir de los resultados y desde estos, se determinó la resistencia total al fallo o a la deformación del 15% . El tamaño de la muestra, la tasa de carga y la definición del fallo, se eligieron según una norma internacional. La cohesión o la resistencia al cizallamiento al stress normal total a cero para cada muestra se calculó entonces como la mitad de la fuerza total. El procedimiento anterior se repitió tres veces para dar un valor de cohesión medio. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando Systat 11 (Systat Software Inc., Richmond, California). Los valores de cohesión de estos tres experimentos fueron 20, 20 y 25 dando un valor medio de 21,7 kPa.

15
20 [0034] Los anteriores valores de cohesión registrados para la presente invención son comparables con las muestras comparables formadas de aloinjerto y sangre coagulada. Por el contrario, sin embargo, las muestras comparativas de aloinjerto sin la sangre coagulada, el injerto y las mezclas sintéticas y los sintéticos alcanzan valores de cohesión mucho más bajos, tal y como se muestra en la Tabla 1 de más abajo.

Hueso (%)	Tipo de extensor	Sangre coagulada añadida	Cohesión (KPa)
100	-	No	11,9
100	-	Sí	23,7
50	HAP	No	0,9
50	HAP	Sí	0,5
50	HAP/TCP	No	3,5
50	HAP/TCP	Sí	10,6
0	HAP	No	0
0	HAP/TCP	Sí	0

25 TABLA 1: Valores medios de cohesión para cada grupo experimental separado. De Oakley J & Kuiper JH. JBJs Vol 88B (Núm. 6) Junio 2006, 828-831.

[0035] En consecuencia, con la presente invención, la pasta de fosfato de calcio permite que los injertos óseos particulados, como los gránulos sustitutos óseos sintéticos, se utilicen en el injerto óseo por impactación donde se exige la cohesión entre las partes.

30 [0036] Se ha hallado que este proceso de mezclado de dos fases empleado en la presente invención alcanza destacadas mejoras en la cohesión entre los gránulos de injertos óseos. Por el contrario, los ejemplos comparativos utilizando un procedimiento de mezcla de fase individual mostraron una cohesión muy inferior. Se cree que es debido a que el paso de mezclado primero, utilizando una concentración de pasta de fosfato de calcio, proporciona una fina capa sobre los gránulos, lo que evita la deshidratación excesiva cuando se añade la segunda pasta.

35 [0037] Además, como se indicó anteriormente, con la presente invención, las nano-partículas de fosfato de calcio son cristalinas. Como tal, la composición permanece similar a la pasta y fluida cuando se mezcla. Esto permite que las nano-partículas de fosfato de calcio y los gránulos de injerto óseo repartidos ahí para permanezcan móviles en la composición resultante, permitiendo el movimiento de las mismas y el crecimiento del hueso. Esto evita limitar la expresión de la función osteoinductiva de los componentes. Como resultado, la composición puede alcanzar altos niveles de osteoinducción.

40

5 [0038] Además, en la aplicación del injerto por impactación, otra propiedad más importante de la composición junto con la cohesión, es la capacidad del cemento óseo para penetrar en la composición de la reparación ósea. Esto puede medirse en mm y afecta la estabilidad de un implante tras la implantación. Esto es, antes de que se produzca el crecimiento interno, el cemento óseo utilizado para estabilizar la articulación entre el implante y los injertos óseos recién impactados. Si el cemento óseo no es capaz de penetrar en la composición de la reparación del hueso, la adhesión efectiva entre el implante y el hueso no se producirá. En cambio, si la penetración del cemento óseo es demasiado alta, la composición de la reparación del hueso puede no ser capaz de trabajar eficazmente para promover el crecimiento interno del hueso. En consecuencia, para el injerto por impactación, es preferible que la composición de la reparación ósea tenga valores de penetración de aproximadamente entre 10 1mm-2mm junto con el valor de cohesión de 5-25 KPa.

[0039] A modo de ilustración, los siguiente resultados se consiguieron con ejemplos específicos de la presente invención.

Primera suspensión acuosa de fosfato de calcio		Segunda suspensión acuosa de fosfato de calcio		Cohesión (KPa)	Penetración (mm)
Concentración {% w/w}	Relación de la mezcla con Hidroxiapatita gránulos	Concentración (% w/w)	Relación de la mezcla con Hidroxiapatita gránulos		
13%	30:70	30%	30:70	10	2
13%	50:50	25%	30:70	10	1.5
15%	30:70	25%	30:70	8	2
15%	30:70	30%	30:70	20	1
15%	50:50	20%	30:70	12	1.25
17%	50:50	25%	30:70	10	1.5

TABLA 2: Valores de cohesión y penetración para aplicación del injerto por impactación.

15 [0040] Aunque la presente invención se ha descrito en la realización ilustrada anteriormente, no se limita únicamente a esta realización concreta.

[0041] Por ejemplo, en la realización anterior, la hidroxiapatita se utilizó como los gránulos de injerto óseo, aunque podría entenderse que otros materiales también podrían utilizarse o podrían utilizarse mezclas de gránulos. Por ejemplo, los materiales como los gránulos de fosfato de tricalcio, otros sustitutos de hueso sintéticos, o hueso cosechado como el autoinjerto, aloinjerto o hueso xenoinjerto.

20 [0042] La matriz ósea desmineralizada (en lo sucesivo DBM) también podría utilizarse como los gránulos de injerto óseo. En este sentido, la DBM se proporciona normalmente en la forma de un polvo fino, con tamaños de partículas de 74-420 µm. Sin embargo, como consecuencia de esto, la DBM puede resultar extremadamente difícil de manejar en aplicaciones clínicas. La presente invención permite que el fosfato de calcio se utilice como transportador para fomentar la cohesión entre las partículas de DBM y, por tanto, proporcionar mejores propiedades de manipulación de la DBM.

25 [0043] En este sentido, por ejemplo, una primera suspensión acuosa de fosfato de calcio cristalina de 14% w/w se mezcla primero con DBM para formar una mezcla intermedia. Después de esto, una segunda suspensión acuosa de fosfato de calcio cristalina del 25% w/w se mezcla en la mezcla intermedia. Preferentemente, los componentes acuosos primero y segundo del fosfato de calcio se mezclan con la DBM para dar una relación de composición de 40-60:20-40:10-30, por peso, primer componente del fosfato de calcio acuoso cristalino al segundo componente del fosfato de calcio acuoso cristalino a la DMB, respectivamente. En una realización particularmente preferida, los componentes primero y segundo de fosfato de calcio cristalinos acuosos se mezclan con la DBM para dar una relación de composición de 50:30:20, en peso, primer componente de fosfato de calcio cristalino acuosos al segundo componente de fosfato de calcio cristalino acuoso a la DBM, respectivamente.

35 [0044] Además, se podrían utilizar diferentes tamaños de gránulo de injerto de hueso para optimizar las propiedades de manipulación y características dependiendo de la preferencia del cirujano o la aplicación clínica concreta. Del mismo modo, las concentraciones y las cantidades de las suspensiones primera y segunda de fosfato de calcio se pueden variar para alterar las propiedades de la composición final.

ES 2 428 263 T3

[0045] Por otra parte, se entenderá que se podrían introducir otras fases de mezcla, por ejemplo, para introducir agentes adicionales, tales como factores de crecimiento y agentes terapéuticos.

5 [0046] Por último, aunque el ejemplo anterior describe la fabricación de una composición para el tratamiento del hueso para injerto óseo por impactación en la cirugía de sustitución de articulaciones, también se entenderá que la presente invención podría utilizarse para otras aplicaciones de reparación de hueso, por ejemplo para reparar quistes óseos o huecos óseos.

REIVINDICACIONES

- 1 - Un método para fabricar la composición para la reparación ósea que incluye los pasos de:
- Mezclar una primera suspensión acuosa de fosfato de calcio con gránulos de injerto óseo para formar una mezcla intermedia; y
- 5 Mezclar la mezcla intermedia con una segunda suspensión acuosa de fosfato de calcio,
- En donde dichas primera y segunda suspensiones de fosfato de calcio incluyen nano-partículas de fosfato de calcio cristalinas, y
- En donde dicha primera suspensión de fosfato de calcio acuosa contiene una concentración de menor peso de fosfato de calcio que la segunda suspensión acuosa de fosfato de calcio.
- 10 2. Un método según la reivindicación 1, en donde los gránulos de injerto de hueso incluyen al menos uno seleccionado del grupo de: un sustituto de hueso sintético, hidroxiapatita (HAP), fosfato de tricalcio (TCP), autoinjerto, aloinjerto y hueso senoinjerto.
3. Un método según la reivindicación 1 en donde los gránulos de injerto óseos incluyen una matriz de hueso desmineralizada (DBM).
- 15 4. Un método según cualquier reivindicación anterior en donde la primera suspensión acuosa de fosfato de calcio se mezcla con los gránulos del injerto de hueso para dar una composición de relación 30-50: 50-70 primera suspensión de acuosa de fosfato de calcio a los gránulos de injerto de hueso por peso.
5. Un método según cualquier reivindicación anterior en donde la primera suspensión acuosa de fosfato de calcio se mezcla con los gránulos del injerto de hueso para dar una composición de relación 30:50 primera suspensión acuosa de fosfato de calcio a los gránulos de injerto óseo por peso.
- 20 6. Un método según cualquier reivindicación anterior en donde la primera suspensión acuosa de fosfato de calcio se mezcla con los gránulos del injerto de hueso para dar una composición de relación 40:60 primera suspensión acuosa de fosfato de calcio a los gránulos de injerto óseo por peso.
7. Un método según cualquier reivindicación anterior en donde la segunda suspensión acuosa de fosfato de calcio se mezcla con la mezcla intermedia a una composición de relación 20-40 : 60-80 segunda suspensión de acuosa de fosfato de calcio a los gránulos de injerto de hueso por peso.
- 25 8. Un método según cualquier reivindicación anterior en donde la segunda suspensión acuosa de fosfato de calcio se mezcla con la mezcla intermedia a una composición de relación 30 : 70 segunda suspensión de acuosa de fosfato de calcio a los gránulos de injerto de hueso por peso.
- 30 9. Un método según cualquier reivindicación anterior en donde el fosfato de calcio está presente a una concentración de 5 wt% a 20 wt% en dicha primera suspensión acuosa de fosfato de calcio.
10. Un método según cualquier reivindicación anterior en donde el fosfato de calcio está presente a una concentración de 12 wt% a 18 wt% en dicha primera suspensión acuosa de fosfato de calcio.
- 35 11. Un método según cualquier reivindicación anterior en donde el fosfato de calcio está presente a una concentración de 20 wt% a 40 wt% en dicha segunda suspensión acuosa de fosfato de calcio.
12. Un método según cualquier reivindicación anterior en donde el fosfato de calcio está presente a una concentración de 20 wt% a 30 wt% en dicha segunda suspensión acuosa de fosfato de calcio.
13. Un método según cualquier reivindicación anterior, en donde las partículas cristalinas de fosfato de calcio son completamente cristalinas.
- 40 14. Un método según cualquier reivindicación anterior que incluyen además el paso de mezclar factores de crecimiento interno y/o agentes terapéuticos.
15. Un método según cualquier reivindicación anterior en donde la composición resultante incluye más del 35w% de agua.