

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 872**

51 Int. Cl.:

A61L 27/46 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2007 E 07801298 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2059269**

54 Título: **Preparado estable en fase y sedimentación, plásticamente deformable, con formación intrínseca de poros, destinado, por ejemplo, para rellenar defectos óseos o para uso como un material de sustitución ósea, y método para su producción.**

30 Prioridad:

06.09.2006 DE 102006042142

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

15.12.2014

73 Titular/es:

**CURASAN AG
LINDIGSTRASSE 4
63801 KLEINOSTHEIM, DE**

72 Inventor/es:

**PETERS, FABIAN;
HOFFMANN, CHRISTIANE y
HASANOVIC, KATHLEEN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 524 872 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

5 Preparado estable en fase y sedimentación, plásticamente deformable, con formación intrínseca de poros, destinado, por ejemplo, para rellenar defectos óseos o para uso como un material de sustitución ósea, y método para su producción.

10 La invención se refiere a un preparado estable en fase y sedimentación, plásticamente deformable (material de implante/material de sustitución del hueso) con formación intrínseca de poros, que puede ser utilizado, por ejemplo, para rellenar defectos óseos y de potenciación, y también se refiere a un método para su producción.

Materiales de implante reabsorbibles y no reabsorbibles a base de fosfatos de calcio se han conocido durante algún tiempo como un material de sustitución ósea para rellenar defectos óseos y para la potenciación. Además de cuerpos conformados y granulados son de interés, en particular, materiales de implante inyectables y maleables.

15 Un método y una composición para la reparación de huesos se describe en el documento WO 03/063686. La composición es un hidrogel que se forma a partir de ácido hialurónico y que se mezcla con componentes óseos de animales, polvo similar a hueso o hidroxiapatito. Igualmente un péptido inductor del crecimiento puede ser un componente de la mezcla.

20 En la publicación EP 1 477 176 A1 se describe una composición ósea maleable para rellenar defectos óseos. Esta composición puede configurarse como una pasta o un gel capaz de fluir, y puede comprender, entre otros, polvo de hueso en un soporte de hidrogel. De acuerdo con el documento EP 1 477 176 A1 el componente en polvo puede comprender 25 a 35% del material y puede tener un tamaño de partícula de 100-850 μm . El soporte de hidrogel puede comprender quitosano que tiene un peso molecular de 100.000 - 300.000 Dalton, y comprende 1 - 4,5% del material.

30 De la publicación US 5.258.028 se conocen micro-implantes inyectables que comprenden un hidrogel hecho de polivinilpirrolidona y un material plástico hecho de polidimetilsiloxano. Como alternativa a este polímero, también se pueden utilizar partículas hechas de sales de calcio tales como hidroxiapatito, materiales cerámicos biocompatibles o metales biocompatibles. El tamaño de las partículas biocompatibles puede oscilar entre 10 y 3000 micrómetros.

35 La publicación US 4.710.76 describe una composición de revestimiento que comprende partículas esféricas altamente porosas y un aglutinante resorbible. Las partículas comprenden fosfato tricálcico, y el aglutinante comprende gelatina, poliaminoácidos o colágeno.

40 La publicación US 4.780.450 sugiere una composición para el tratamiento de huesos que contiene material cerámico de fosfato de calcio policristalino en partículas, proteínas con contenido en fósforo y colágeno de tipo I. En el documento US 4.780.450 se listan como materiales cerámicos de fosfato de calcio hidroxiapatito, material cerámico de fosfato tricálcico β , o mezclas de los mismos.

45 La publicación EP 0 416 398 A1 también describe un material de sustitución ósea pastoso, formándose los materiales a partir de una disolución acuosa de pululano, glicol quitina, carboximetil quitina y pectina, en la que están suspendidas partículas de fosfato de calcio. Para fosfatos de calcio se utilizan hidroxiapatito, fluorapatito, fosfato tricálcico α , fosfato tricálcico β y fosfato tetracálcico.

50 El documento US 2002169506 también describe materiales de relleno maleables, consistiendo estos materiales en granulado de fosfato de calcio y en los llamados "pequeños chips". Estos chips están hechos de quitina, y después del contacto con agua se pretende que unan los gránulos del granulado de fosfato de calcio en el sentido de quedar adheridos entre sí.

55 La publicación WO 03/082365 describe una masa de sustitución ósea amasable y moldeable que comprende una mezcla de partículas de material cerámico que contienen calcio y un hidrogel o una sustancia que puede expandirse para formar un hidrogel, siendo las partículas de material cerámico de origen totalmente sintético y no siendo de forma redonda la mayoría de las partículas de material cerámico. Las partículas de material cerámico individuales tienen una estructura al menos parcialmente cohesiva y porosa. Las partículas de material cerámico pueden comprender fosfato dicálcico dihidrato, fosfato dicálcico, α -TCP, β -TCP, hidroxiapatito deficiente en calcio, hidroxiapatito, carbonato apatito, cloro apatito, whitlockita, tetra-fosfato de calcio, oxiapatito y pirofosfato de

octacalcio. Las sustancias que se pueden expandir para formar hidrogeles pueden contener poliaminoácidos, polisacáridos, polilípidos, nucleótidos o combinaciones de los mismos como componentes.

5 La solicitud de patente US 2003055512 describe un material de sustitución ósea biorreabsorbible e inyectable a base de calcio. El material es una mezcla de sulfato de calcio y un polvo de cemento de fosfato que se endurece después de mezclarlo con agua.

10 Una pasta para el tratamiento de huesos se conoce de la publicación WO 2004/011053. Esta pasta comprende un gel de soporte a base de ácido hialurónico y e hidroxiapatito suspendido en el mismo o comprende hidroxiapatito preparado a partir de material óseo.

15 La publicación "Bioresorbable composite bone paste using polysaccharide based nano hydroxyapatite" (R. Murugan, S. Ramakrishna, *Biomaterials* 2004, 25, 3829 - 3835) describe una pasta con forma hidroxiapatito precipitado, en nanopartículas. Soles hechos de quitosano, un polisacárido, se utilizan para aglutinantes y la matriz para las partículas de hidroxiapatito.

20 La publicación FR 28 52 249 describe un material de relleno óseo, especialmente para uso en unión con implantes orales, que comprende una fuente de fosfato y calcio y un estimulante para estimular la producción de colágeno utilizando osteoblastos, por ejemplo en forma de hidroxiprolina-mono- o di-palmitato. Como fuentes de fosfato de calcio se citan hidroxiapatito, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico α , fosfato tricálcico β , fosfato tetracálcico y fosfato octacálcico, que están destinados a estimular la formación de colágeno. La composición se puede producir en diferentes formas, entre otros, que tienen una viscosidad que permite la aplicación en una jeringa. La viscosidad de la composición se establece por medio de promotores de cohesión que pertenecen al grupo de las celulosas, amidonas, ciclodextrinas, alginatos, dextranosulfatos, polivinilpirrolidonas o ácido hialurónico. El tamaño de los granos del fosfato de calcio es menor que 100 μm y puede ser de 50, 20, 10 ó 5 μm . Es posible la combinación con plasma rico en plaquetas (PRP) y otros factores de crecimiento.

30 La publicación WO 03/035124 describe materiales bioactivos y métodos de producción y el uso de los mismos. Se describe en esta publicación, entre otros, una composición bioactiva hecha de una suspensión de fibroína y, opcionalmente, un material en partículas, formador de poros. La suspensión de fibroína puede tener la forma de una oclusión, un gel, una crema o una pasta. La fibroína puede derivarse de la sustancia fibrosa de los hilos de seda del gusano de seda *Bombyx mori*. El material en partículas, de formación de poros puede ser hidroxiapatito, fosfato tricálcico, Korable, quitosano o una combinación de estos materiales. Además, los materiales en partículas, formadores de poros, pueden ser un material compuesto en el que el núcleo puede comprender fosfatos de calcio o materiales cerámicos de vidrio y la envuelta que le rodea puede consistir en uno o una pluralidad de polímeros biodegradables tales como polilactida, poliglicolida, poli-alfa-hidroxi-ácidos, poliamidas, etc.

40 De la publicación WO 03/028779 se conoce un material de relleno de defectos óseos inyectable que consiste en partículas de sal de calcio, un aglutinante orgánico con una afinidad por la sal de calcio, células del grupo de las células madre, células osteogénicas y células osteoprogenitoras y un tampón farmacéuticamente aceptable. En este material de relleno óseo se utilizan, para las sales de calcio, partículas de fosfato cálcico tales como, por ejemplo, monetita (CaHPO_4), brushita ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), pirofosfato de calcio, y también carbonato de calcio, y combinaciones de los mismos. Las sales de calcio también pueden comprender hidroxiapatito y β -TCP o sus mezclas. El diámetro de partícula de las sales de calcio está en el intervalo de 100 a 600 μm , preferiblemente en el intervalo de 200 a 400 μm . Como aglutinantes orgánicos se citan alginatos, dextranos, celulosas y sus derivados, plasma, aglutinantes biogénicos, ácido hialurónico y combinaciones de los mismos. Se prefieren ácido hialurónico, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, dextrano, goma de fibrina y transglutaminasa. La publicación WO 03/028779 establece que los mejores efectos se obtienen con alginato de sodio. De acuerdo con esta publicación, las cantidades de aglutinante están en el intervalo de 0,5 a 10% en peso, preferiblemente en el intervalo de 3 a 7% en peso. Para el tampón se utiliza un tampón fosfato (PBS). El contenido en sólidos está en el intervalo de 30 a 70, preferiblemente en el intervalo de 40 a 60% en peso. De acuerdo con el documento WO 03/028779, pastas con una viscosidad de 30.000 a 100.000 centipoises se pueden inyectar fácilmente. Las agujas utilizadas tienen un diámetro de 2 a 5 mm y una longitud de 5 a 20 mm. La información referente a la fuerza requerida para la inyección se proporciona como una función de diversos parámetros. Además de las células que colonizan la superficie de las partículas de fosfato de calcio, pueden estar presentes factores de crecimiento.

De la publicación WO 02/058755 se conoce un material de sustitución ósea, poroso e inyectable, que puede aumentar su porosidad in situ. Este material comprende un compuesto similar al hueso y un soporte hidrófobo. El

- compuesto similar al hueso puede comprender fosfatos de calcio, fosfato de potasio, sulfato de calcio, hidroxiapatito, vidrios bioactivos y combinaciones de los mismos. Las sustancias hidrófobas pueden comprender proteínas, glicoproteínas, poliésteres, polianhídridos, poliaminas, polímeros biodegradables cerosos tales como poliglicolida y combinaciones de los mismos. Además, de acuerdo con el documento WO 02/058755 se pueden utilizar componentes acuosos y mezclas de un componente degradable y las sustancias similares al hueso expuestas anteriormente. Los componentes biodegradables pueden comprender polihidroxipoliésteres, albúmina, colágeno, proteínas, polisacáridos, glicoproteínas y combinaciones de los mismos. Para producir la porosidad se sugiere un componente formador de gas, por ejemplo peróxido de hidrógeno y/o peroxidasa.
- La publicación WO 01/41821 describe una mezcla auto-endurecible e inyectable, que permite la formación de biomateriales curados con amplias variaciones de las propiedades. Esta mezcla consiste en un componente líquido basado en agua, al menos un polímero catiónico y una sal monofosfato con un pH en el intervalo de 6,5 a 7,4. De acuerdo con el documento WO 01/41821 la fase acuosa tiene propiedades de formación de gel endotérmicas. El segundo componente de la mezcla comprende al menos dos fosfatos de calcio hechos de apatitos, fosfatos de octacalcio, fosfatos de calcio amorfo, fosfatos de tetracalcio, fosfatos tricálcicos, fosfatos dicálcicos y fosfatos monocálcicos. El polímero catiónico está contenido en el primer componente en 0,1-5,0% en peso y puede comprender polisacáridos, polipéptidos o polímeros sintéticos, quitina o quitosano. La sal monofosfato puede constituir fosfatos de sodio-potasio, fosfatos de magnesio, fosfatos de manganeso o fosfatos de hierro de diferente estequiometría. Como polímeros solubles en agua se mencionan diversas celulosas modificadas, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), polioles orgánicos, oligómeros de glicol, azúcares y glicerol. La mezcla puede incluir, además, factores de crecimiento.
- La publicación EP 1 475 109 A1 describe una formulación para la administración inyectable de proteínas osteogénicas que comprende una mezcla farmacéuticamente aceptable de la proteína osteogénica y una pasta de espuma de gelatina hemostática. Esta formulación puede incluir también fosfato tricálcico. Las proteínas osteogénicas se pueden derivar de la familia BMP, preferiblemente BMP-2 y OP-1. Las partículas de TCP son microporosas y tienen un tamaño de partícula de 45 - 125 μm , que se pueden inyectar con una aguja de calibre 18 (equivalente a 1,2 mm de diámetro y 40 mm de longitud). Además, esta publicación describe también alginatos o celulosas como agentes para la liberación controlada de las proteínas.
- A partir de la publicación WO 01/41824 se conoce una brushita hidráulica que está estabilizada con sales de magnesio. El cemento de brushita se puede producir a partir de un fosfato de calcio básico, comprendiendo un segundo componente un fosfato de calcio ácido, comprendiendo un tercer componente agua, y comprendiendo un cuarto componente, para controlar la reacción de solidificación, una sal de magnesio. De acuerdo con la publicación WO 01/41824, los fosfatos de calcio básicos se pueden derivar de la clase de los fosfatos tricálcicos y apatitos. El componente fosfato ácido puede comprender fosfatos monocálcicos. El cuarto componente, contenido de 0,001 a 60% en peso, puede derivarse de diversos fosfatos de magnesio y sales de magnesio de compuestos orgánicos. Los componentes líquidos pueden contener también ácido sulfúrico o ácido fosfórico. De acuerdo con la publicación WO 01/41824 se pueden utilizar aditivos para controlar las propiedades de flujo de los cementos. Estos pueden comprender polisacáridos, preferiblemente ácido hialurónico y sus sales, dextrano, alginato, hidroxipropilmetilcelulosa, quitosano o xantano. El cemento puede contener gránulos con diámetros que oscilan entre 100 μm y 500 μm , preferiblemente que oscilan entre 200 μm y 350 μm . Los gránulos pueden comprender fosfato de calcio o yeso. La mezcla de cemento fraguado puede tener una relación Ca:P de 1,00 a 1,67.
- La publicación WO 00/07639 describe composiciones precursoras del hueso y métodos para producir las mismas. Estas composiciones pueden contener cementos de calcio inyectables hechos de fosfato monocálcico monohidrato y β -TCP y también pirofosfato de calcio y sulfato de calcio. Estos cementos de calcio pueden tener formas granulares que oscilan entre 1 y 500 μm . Para controlar la viscosidad pueden estar contenidos colágenos, metilcelulosa, biopolímeros, u otras sustancias farmacéuticamente aceptables. Para neutralizar el pH de la sustancia precursora del hueso se pueden utilizar, además, CAPS, trietanolamina, TES, tricina, HEPES, glicina, PBS, bis-tris-propano, TAPS, AMP y TRIS.
- La publicación WO 00/45867 describe un cemento hidráulico que tiene una fuente de calcio, agua y un líquido hidrófobo. Esta mezcla se compone de una fuente de calcio y agua que, cuando se mezclan entre sí, resulta una pasta de cemento auto-fraguado. Un tercer componente comprende un líquido hidrófobo que, cuando se lava in situ, resulta en un cemento con una macroporosidad abierta que permite un crecimiento rápido del hueso. El líquido hidrófobo puede derivarse del grupo de las grasas o aceites. La fuente de calcio puede derivarse de la clase de los fosfatos de calcio. La relación Ca:P de la fuente de calcio puede oscilar entre 1,0 y 1,67. A este respecto, la

publicación cita, entre otros, fosfato monocálcico monohidrato y fosfato monocálcico anhidro, fosfato dicálcico, fosfato octacálcico, fosfato tricálcico alfa y beta, tetrafosfato de calcio, hidroxiapatito. Como aditivos para controlar las propiedades de flujo del cemento se pueden utilizar aditivos de polímero. Estos aditivos pueden derivarse del grupo de los polisacáridos, y pueden incluir, por ejemplo, celulosas modificadas, tales como hidroxipropilmetil-celulosa, hidroxietil-celulosa, y ácido hialurónico. Además, se puede utilizar como estabilizador un agente emulsionante del grupo de los tensioactivos. Se pueden añadir sustancias farmacéutica y fisiológicamente activas.

A partir de la publicación WO 95/21634 se conoce una composición de biomaterial y un método para su producción. La composición puede contener 40 a 75% en peso de fosfato β -tricálcico e hidroxiapatito en una relación de 20:80 a 70:30, así como fosfato de calcio y titanio ($\text{CaTi}_4(\text{PO}_4)_6$) y 60 a 25% en peso de una fase líquida, que comprende una disolución acuosa de un derivado de celulosa. Además, la publicación menciona también hidroxipropilmetil-celulosa. El tamaño de los gránulos es 80 a 200 μm . El material es estéril, listo para usar e inyectable.

El documento US 5.352.175 describe una composición para implantes inyectable que comprende una matriz de material cerámico biocompatible presente en un soporte fluido farmacéuticamente aceptable, en que las partículas de material cerámico se seleccionan en su tamaño de manera que tengan una distribución de tamaño en el intervalo de 50 a 250 μm .

La desventaja de muchas de estas mezclas conocidas es que no son homogéneas o estables durante un largo periodo de tiempo. Además, está el hecho de que algunas mezclas no pueden ser aplicadas utilizando cánulas debido a su naturaleza. En términos de las composiciones de la técnica anterior que contienen fosfato de calcio, existe el problema de que a lo largo de un período de tiempo prolongado se sedimenta una fase de fosfato de calcio relativamente sólida, ya no maleable, bajo una fase acuosa, lo que es particularmente desventajoso en la viabilidad comercial de mezclas pre-manufacturadas.

La presente invención pretende eliminar las deficiencias antes mencionadas de la técnica anterior de una manera simple y proporcionar un material de implante estable en fase y sedimentación, plásticamente deformable, con formación intrínseca de poros, que tenga una consistencia de pastosa a viscosa, que no sea complejo de crear y que puede ser insertado mediante inyección en un defecto óseo. Además, es el objeto de la invención proporcionar un método para producir este material.

El objeto anterior se logra utilizando las características de la primera y de la 18ª reivindicación. Realizaciones ventajosas pueden encontrarse en las reivindicaciones subordinadas.

La esencia de la invención es que las partículas que tienen un diámetro en un intervalo que es mayor que una partículas fagocitable (en la sección 2 de "Particle Size and Mechanical Properties", publicación de F. Peters, D. Reif, "Functional Materials for Bone Regeneration from Beta-Tricalcium Phosphate", Mat-Wiss. u. Werkstofftech. 2004, 35(4), 203-207 se establece que para biomateriales hechos de fosfato tricálcico beta, el tamaño medio de partícula debería estar en el intervalo de 7-10 μm con el fin de prevenir los fenómenos de la fagocitosis) y que está adaptado al diámetro de paso de las cánulas de inyección estándares, y estas partículas se mezclan íntimamente con una sustancia aglutinante, añadiéndose simultáneamente sustancias estabilizadoras supresoras de la sedimentación.

Las sustancias aglutinantes son de naturaleza orgánica y se seleccionan del grupo de los alginatos, almidones, polisacáridos, celulosas, celulosas modificadas, ácidos hialurónicos y sus sales, gelatina, colágenos, ácidos poliacrílicos, disoluciones acuosas o alcohólicas de los mismos, dextranos, polietilenglicoles o mezclas de los mismos. De acuerdo con la presente invención es posible producir suspensiones estables, capaces de fluir, utilizando mezclas anhidras de polietilenglicoles líquidos y partículas de fosfato cálcico. Del mismo modo, de acuerdo con la invención se pueden producir suspensiones estables con disoluciones acuosas de los polisacáridos, alginatos, almidones, celulosas modificadas, proteínas y mezclas de proteínas antes mencionados.

El deslizamiento de las partículas de material cerámico entre sí se efectúa utilizando la adición según la invención de promotores de cohesión, hidrogeles particularmente ventajosos, a la composición. Al mismo tiempo los promotores de cohesión añadidos según la invención impiden que se depositen (sedimentación) los componentes individuales en la composición, de modo que ésta se mantiene durante un periodo de tiempo prolongado en forma de una suspensión homogénea.

En el defecto, el componente de hidrogel fácilmente soluble actúa como un formador de poros intrínseco. Los espacios intermedios entre las partículas, cuyo tamaño es una función del tamaño de partícula y de la distribución del tamaño de partícula, fomentan el crecimiento de venas y tejido. La matriz de hidrogel más fácilmente soluble expande adicionalmente la aglomeración de las partículas y al mismo tiempo actúa como un promotor de la cohesión para garantizar una capacidad de inyección. La matriz de hidrogel está dispuesta entre las partículas. Cuando se inserta en el defecto, la sangre se coagula inducida por calcio en la superficie del material en partículas. El componente de hidrogel más fácilmente soluble se resorbe dentro de un corto período de tiempo; permanece la aglomeración de las partículas estabilizadas por el tejido fibroso. Esta aglomeración hecha de material biocerámico resorbible con grandes espacios intermedios entre partículas satisface ahora todos los requisitos de un material de sustitución ósea en términos de porosidad, liberas de desplazamiento de fases y capacidad de resorción.

Lo que sigue se entiende para la expresión no fácilmente soluble. La sustancia no fácilmente soluble se disuelve en agua a temperatura ambiente en una concentración máxima de 100 mg/L.

La adición según la invención de sustancias que son de fase pura, especialmente fosfato tricálcico beta de fase pura, a la composición causa una mayor estabilidad estructural, ya que no hay materiales con diferentes coeficientes de expansión térmica ni de diferente solubilidad que puedan causar una desintegración prematura de las partículas.

La composición de la invención tiene partículas con poros de interconexión (microporos $\leq 0,01$ a $50 \mu\text{m}$), de manera que las células pueden ser alimentadas *in vivo*, incluso dentro de la composición/del biomaterial. Además, los líquidos (por ejemplo, la sangre o el fluido corporal) disuelven un biomaterial reabsorbible/degradable (tal como, por ejemplo, fosfato beta-tricálcico) desde el interior hacia el exterior, de modo que la resorción rápida puede acompañar al crecimiento del hueso. Debido a la microporosidad de interconexión del biomaterial, las fuerzas capilares provocan también un efecto de taponamiento al alimentar el defecto. Los macroporos ($> 50 \mu\text{m}$) fomentan la vascularización y proporcionan guías para el crecimiento interno de hueso recién formado. Los diámetros de los poros en el intervalo de $50\text{-}100 \mu\text{m}$ mostraron buenos resultados. Poros largos y tortuosos no pueden ser llenados por completo con el hueso, si no hay contacto con los medios de suministro. Por lo tanto, es necesario diseñar los poros de manera que estén interconectados con poros pequeños. Para grandes bloques de biomaterial esta porosidad se consigue añadiendo formadores de poros, espumación o perforación. Con gránulos los espacios intermedios intergranulares satisfacen la función de los macroporos.

Además, debido a la adición de poros y debido a las pequeñas partículas, existe una menor cantidad de material por volumen de defecto con la misma función como marcador de posición en el defecto óseo. Una velocidad de resorción incrementada resulta de la menor cantidad de material y de la gran superficie específica para partículas más pequeñas.

La estabilidad de la estructura abierta se optimiza mediante la solución del invento, debido a que durante la resorción no se produce descomposición prematura alguna en las subpartículas fagocitables.

Es de acuerdo con la invención que las partículas porosas en el intervalo de tamaños de $0,1\text{-}150 \mu\text{m}$, con diámetros de poro de $0,01\text{-}50 \mu\text{m}$, consisten en fosfato tricálcico β , fosfato tricálcico α , whitlockita, fosfato tetracálcico, fosfato octacálcico, hidroxiapatito, carbonato apatito tipo A carbonato apatito tipo B, hidroxiapatito deficiente en calcio, fosfato de calcio amorfo y/o materiales cerámicos de vidrio reabsorbibles. Las partículas pueden tener una forma poligonalmente rota que se redondea por la abrasión y la sinterización térmica.

El material de implante plásticamente deformable con partículas configuradas de esta manera puede tener una forma similar a una pasta. La forma a modo de pasta del material de implante está configurada de manera que se puede aplicar al defecto óseo de una manera mínimamente invasiva por medio de una jeringa de inyección con una cánula recta o en ángulo. El diámetro de las partículas se optimiza para el diámetro de la cánula de una cánula de inyección. Los diámetros de las partículas se optimizan de manera que el material a modo de pasta también se pueda aplicar utilizando una cánula que forma un ángulo de hasta 60° , medido con respecto al eje longitudinal de la jeringa de inyección.

Las partículas de la invención no son fácilmente solubles en agua, son biológicamente activas y tienen una forma redondeada poligonalmente rota. Esta forma logra una cohesión óptima de la aglomeración estructural de las partículas.

Es esencial para la invención que se forme preferiblemente a partir de una mezcla de 60-98% en masa de partículas de fosfato de calcio y 1-30% en masa de una disolución acuosa o alcohólica de dextrano y/o carboximetil-dextrano y/o ácido hialurónico y/o sulfato de dermatán, carboximetilcelulosa y/o celulosa oxidada y/o gelatina y/o mezclas de los mismos. En el sentido de la invención está también el uso de derivados de polisacáridos tales como, por ejemplo, carboximetil-dextrano, ácido carboximetil-hialurónico y ácido hialurónico sulfatado. La ventaja particular de utilizar partículas de fosfato de calcio modificadas hidrófobamente es que, en particular polisacáridos aniónicos y derivados de polisacáridos tales como ácido hialurónico o carboximetil-dextrano pueden interactuar, a través de sus grupos carboxilo, con las superficies de fosfato de calcio de una manera sólo limitada. Esto tiene un efecto positivo sobre las propiedades reológicas.

También es de acuerdo con la invención que se forme preferiblemente a partir de una mezcla 80-98% en masa de partículas de fosfato de calcio, 1-20% en masa de polietilenglicol 400 anhidro y 1-20% en masa de polietilenglicol 600 anhidro. Además, polietilenglicol 400 y polietilenglicol 600 pueden contener también estabilizadores de oxidación.

El preparado plásticamente deformable para la construcción/sustitución del hueso basado en suspensiones de material cerámico es de la invención en una forma de pasta, de modo que se puede aplicar utilizando una cánula de inyección.

La forma de la partícula y el tamaño de partícula del componente en partículas que no es fácilmente soluble en agua se adaptan al diámetro de la cánula de inyección.

El diámetro medio de partícula de la sustancia biológicamente activa está de acuerdo con la invención optimizado de tal manera que la mezcla se puede aplicar utilizando una cánula en ángulo, siendo el ángulo de hasta 60°, preferiblemente de 45°, medido con respecto al eje longitudinal de la jeringa de inyección.

El tamaño de partícula de las partículas de material cerámico a inyectar tiene un límite superior (inclinación de las partículas justo antes y en la cánula), pero también está limitado en términos del diámetro más pequeño: a partir de una diversidad de trabajos es conocido que grandes cantidades de partículas en el intervalo de menos de 5 µm de diámetro pueden conducir a una reacción excesivo a cuerpos extraños. Las partículas son absorbidas y transportadas o metabolizadas (fagocitosis) por parte de macrófagos (células grandes comedoras de cuerpos extraños). Entre otros, esto se aborda en las siguientes publicaciones: S. Shimizu en *Biomed. Res.*, 1988, 9(2), 95 y J. van der Meulen y H.K. Koerten en *J. Biomed. Mater. Res.* 1994, 28, 1455. La consecuencia pueden ser reacciones excesivas asépticas de cuerpos extraños que puede causar una inflamación de los tejidos blandos circundantes. La reducción en el pH en la vecindad de los macrófagos fagocitarios (centro de inflamación) conduce a la descomposición de materiales cerámicos adicionales en pequeñas sub-partículas, que también son fagocitados. En los huecos resultantes puede crecer tejido blando y, así, interferir en la corrección con éxito del defecto.

Por lo tanto, es esencial para la invención que la mayoría de los diámetros medios de las partículas sean mayores que el tamaño fagocitable.

Los diámetros de partículas medios d_{10} , d_{50} y d_{90} de las sustancias/partículas biológicamente activas, que son esenciales para la invención, se comportan para el diámetro de cánula k como sigue:

$$k \geq 3/20 * d_{10} + 1/2, k \geq 2/25 * d_{50} \text{ y } k \geq 2/25 * d_{90} + 4/5.$$

Además del tamaño de partícula, la forma de las partículas tiene también una propiedad característica que es esencial para la invención. Para lograr una forma poligonalmente rota, unidades grandes del polvo cerámico son prensadas, sinterizadas (calcinadas) y rotas. Las partículas rotas se someten a una etapa de sinterización térmica, por lo que tienen una estructura sinterizada redondeada. Por lo tanto, en la superficie de las partículas no se puede detectar zonas de bordes cortantes alguna que pudiera a la irritación de los tejidos blandos circundantes después de la implantación.

Cuando está en forma de pasta, el preparado/mezcla de la invención se puede aplicar utilizando una cánula de inyección, teniendo la mezcla 60 - 80% en peso, preferiblemente 67 - 75% en peso de fosfato tricálcico β , 17 - 37% en peso, preferiblemente 25 - 35% en peso de agua y 0,3 - 3% en peso, preferiblemente 0,5 - 1,5% en peso de metilcelulosa de baja viscosidad.

Otra forma a modo de pasta del preparado de la invención que se puede aplicar utilizando una cánula de inyección, puede comprender una mezcla de 60 - 80% en peso, preferiblemente 68 - 76% en peso de fosfato tricálcico β , 15 - 35% en peso, preferiblemente 25 - 31% en peso de agua y 0,1 - 3% en peso, preferiblemente 0,2 - 0,9% en peso de metilcelulosa de baja viscosidad, y 0,01 - 2% en peso, preferiblemente 0,1 - 0,6% en peso de hialuronato sódico o ácido hialurónico.

Particularmente ventajoso es un preparado en forma de una mezcla hecha de 20 - 98% en masa de partículas de fosfato de calcio, 1 - 20% en masa de polietilenglicol 400 anhidro y 1 - 20% en masa de polietilenglicol 600 anhidro. Además de ello, son particularmente ventajosas las combinaciones HS + methocel + dextrano; HS + methocel + PEG o HS + methocel + PEG + dextrano.

La densidad del preparado de la invención oscila entre 1,3 g/cm³ y 2,1 g/cm³, preferiblemente entre 1,6 g/cm³ y 1,9 g/cm³, formando la sustancia aglutinante orgánica soluble en agua con la sustancia biológicamente activa en partículas una aglomeración porosa que es dimensionalmente estable cuando se aplica, intercambiándose el componente fácilmente soluble en el entorno del defecto por tejido fibroso y permaneciendo así dimensionalmente estable el empaquetamiento en partículas poroso y siendo lentamente integrado, vascularizado y resorbido.

Es particularmente ventajoso que la sustancia aglutinante orgánica soluble en agua esté prevista de manera que evite la sedimentación de la sustancia biológicamente activa en partículas en dos fases, específicamente una fase densa que comprende principalmente la sustancia en partículas y una fase acuosa.

Además, es particularmente ventajoso que los componentes formadores del hidrogel que son solubles en agua o en disolventes alcohólicos se deriven de sustancias del grupo de alginatos, almidones, polisacáridos, celulosas, celulosas modificadas, ácidos hialurónicos y sus sales, gelatinas, colágenos, goma laca, ácidos poliacrílicos, disoluciones acuosas o alcohólicas de los mismos, dextranos, polietilenglicoles y sus mezclas, y la sustancia biológicamente activa comprende fosfatos de calcio y/o ácido con contenido en sodio y/o con contenido en potasio y/o con contenido en calcio y/o con contenido en silicato y/o biovidrios neutros y/o alcalinos o mezclas de los anteriores.

La sustancia biológicamente activa comprende también particularmente, de manera ventajosa, fosfato monocálcico monohidrato, fosfato monocálcico anhidro, fosfato dicálcico dihidrato, fosfato dicálcico anhidro, fosfato tricálcico β , fosfato tricálcico α , fosfato tetracálcico, whitlockita, fosfato octacálcico, hidroxiapatito, oxiapatito, carbonato apatito de tipo A, carbonato apatito de tipo B, hidroxiapatito deficiente en calcio, fosfato de calcio amorfo, fosfato de calcio con contenido en carbonato amorfo o mezclas de los anteriores.

La ventaja de las composiciones inyectables a modo de pasta de la invención es que los componentes formadores del hidrogel que son solubles en agua o disolventes alcohólicos tienen una propiedad que inhibe la cristalización, de modo que por parte de este componente estabilizante se suprime por parte del agua la recristalización del sistema de fosfato de calcio o de los otros posibles componentes cerámicos en una fase diferente.

Además de ello, el preparado puede contener proteínas inductoras del crecimiento y, de esta forma, puede fomentar eficazmente la regeneración ósea y tisular. Estos factores de crecimiento pueden derivarse de la familia de los factores de crecimiento (GF) o de las proteínas morfogenéticas del hueso. Factores de crecimiento utilizados son BMP-1 a BMP-12, de manera particularmente ventajosa BMP-2 y BMP-7, y/o FGF, TGF- β , PDGF, VEGF, IGF, HGF, PTH y/o mezclas de los mismos. Además de ello, también pueden estar contenidos en el preparado mezclas de factores de crecimiento obtenidas directamente a partir de la sangre del paciente tal como, p. ej., plasma rico en plaquetas (PRP).

La invención se explica en lo que sigue utilizando las figuras y realizaciones ilustrativas. Muestran:

Fig. 1 es una realización del preparado de la invención en forma de una partícula embebida en una matriz de hidrogel;

Fig. 2 es la realización de acuerdo con Fig. 1 con sangre coagulada sobre la superficie y poros que resultan de la matriz de hidrogel liberada;

Fig. 3 es una representación gráfica de los resultados de medición (difractogramas de rayos X de polvo) para la

estabilidad frente a la conversión o recristalización de la realización del preparado de la invención de acuerdo con la Fig. 1 en diversos medios de almacenamiento;

5 Fig. 4 es una representación gráfica de los resultados de medición en términos de estabilidad de fases de la realización del preparado de la invención de acuerdo con Fig. 1;

10 Fig. 5 es una representación gráfica de una medición de porosimetría por presión de mercurio para determinar la distribución de los poros en el componente en partículas de la realización del preparado de la invención de acuerdo con la Fig. 1, componente que es difícil de disolver.

El componente hidrogel se disuelve más fácilmente en agua como un formador de poros intrínseco en el defecto óseo.

15 Los espacios intermedios entre las partículas del preparado, cuyo tamaño es una función del tamaño de la partícula y de la distribución del tamaño de partícula, fomentan el crecimiento de venas y tejido.

La matriz de hidrogel que se disuelve más fácilmente expande también la aglomeración de las partículas y fomenta simultáneamente la cohesión con el fin de asegurar una capacidad de inyección.

20 Tal como representa la Fig. 1, la matriz de hidrogel (1) está situada entre las partículas (2).

Cuando el preparado de la invención se inserta en el defecto, la sangre (3) se coagula, inducida por el calcio, sobre la superficie de la aglomeración de las partículas que se representa esquemáticamente en la Fig. 2.

25 El componente hidrogel que se disuelve más fácilmente se resorbe dentro de un corto período de tiempo, de modo que permanece la aglomeración de las partículas estabilizada por tejido fibroso. Esta aglomeración, hecha de material biocerámico resorbible con grandes espacios intermedios entre partículas, satisface ahora todos los requisitos de un material de sustitución del hueso en términos de porosidad, libertad de desplazamiento de fase y capacidad de resorción.

30 Lo que sigue se entiende por la expresión no fácilmente soluble. La sustancia no fácilmente soluble se disuelve en agua a temperatura ambiente en una concentración máxima de 100 mg/L.

35 De acuerdo con la invención, las partículas en el preparado tienen un tamaño en el intervalo de 0,1 a 150 μm , los poros tienen un diámetro de 0,01 - 50 μm y pueden consistir en fosfato tricálcico β , fosfato tricálcico α , whitlockita, fosfato octacálcico, hidroxapatito, carbonato apatito de tipo A, carbonato apatito de tipo B, hidroxapatito deficiente en calcio, fosfato de calcio amorfo y/o materiales cerámicos de vidrio resorbibles.

40 Las partículas de fosfato de calcio tienen una forma poligonalmente rota que se redondea por la abrasión y la sinterización térmica.

Las partículas antes mencionadas en el intervalo de tamaños de 0,1 a 150 μm tienen diámetros de poros de 0,01 - 50 μm .

45 El preparado de la invención plásticamente deformable, está en una forma a modo de pasta.

La forma a modo de pasta del preparado se diseña de tal manera que se pueda aplicar a un defecto del hueso de una manera mínimamente invasiva por medio de una jeringa de inyección que tiene una cánula recta o en ángulo.

50 Los diámetros de las partículas se optimizan para el diámetro de la cánula de una cánula de inyección. Los diámetros de las partículas se optimizan de modo que el material a modo de pasta también pueda aplicarse utilizando una cánula que forma un ángulo de hasta 60°, medido con respecto al eje longitudinal de la jeringa de inyección.

55 Es esencial para la invención que el preparado esté compuesto por una mezcla de 60 - 90% en masa de partículas de fosfato de calcio y 1 - 30% en masa de una disolución acuosa o alcohólica de dextrano y/o carboximetil-dextrano y/o ácido hialurónico y/o sulfato de dermatán, carboximetilcelulosa y/o celulosa oxidada y/o gelatinas y/o mezclas de los mismos. El uso de derivados de polisacáridos tales como, por ejemplo, carboximetil-dextrano,

ácido carboximetil-hialurónico y ácido hialurónico sulfatado está también dentro del sentido de la invención.

5 Está igualmente dentro de la invención que el preparado se componga preferiblemente de una mezcla de 80 - 98% en masa de partículas de fosfato de calcio, 1 - 20% en masa de polietilenglicol 400 anhidro y 1 - 20% en masa de polietilenglicol 600 anhidro. Además, polietilenglicol 400 y polietilenglicol 600 también pueden contener estabilizadores de la oxidación.

10 La Figura 3 proporciona imágenes detalladas de los difractogramas de rayos X de polvo de
(1) la tanda inicial de un material cerámico de β -TCP
(2) β -TCP en disolución de ácido hialurónico
(3) β -TCP en disolución de dextrano
(4) β -TCP en disolución de metilcelulosa después de almacenamiento durante 12 semanas en agua.

15 Como se puede ver a partir de esta documentación, en la formulación del invento no existe conversión alguna en una fase diferente de la familia de fosfato de calcio.

20 La Figura 4 proporciona imágenes detalladas de los difractogramas de rayos X de polvo de
(1) la tanda inicial de un material cerámico de β -TCP
(2) el mismo material cerámico después de almacenamiento durante 12 semanas en agua.

Como se puede ver de esta documentación, en la suspensión acuosa existía una conversión/recristalización parcial de β -TCP en hidroxipatito.

25 El preparado de la invención se puede esterilizar con calor seco o utilizando rayos gamma a una dosis de 8 a 30 kGy (= kilograys).

30 El ácido hialurónico utilizado para el preparado de la invención o las sales de ácido hialurónico se pueden tratar mediante ingeniería genética, teniendo el ácido hialurónico un peso molecular de 1.500.000 a 4.500.000 Dalton y reduciendo la esterilización este valor a 700.000 a 2.500.000 Dalton.

Realizaciones ilustrativas

35 La invención se explicará utilizando los ejemplos en lo que sigue, pero la invención no ha de limitarse a estos ejemplos.

Los componentes A a K se pueden utilizar para producir el material de implante plásticamente deformable.

40 Componente A:
Hialuronato sódico, tratado mediante ingeniería genética con un peso molecular de 2,5 MDa

45 Componente B:
99% de fosfato tricálcico β de fase pura, poligonalmente roto, estando los bordes rotos redondeados cerámicamente por la abrasión y la subsiguiente calcinación, que tienen una porosidad de $20 \pm 5\%$ y una distribución del tamaño de poros de 0,1 - 50 μm , densidad aparente de $1,1 \pm 0,1 \text{ g/cm}^3$ y un tamaño de granos de $< 63 \mu\text{m}$ ($d_{50} = 15 \pm 5 \mu\text{m}$).

Componente C:
Agua caliente para inyección (30°C)

50 Componente D:
Metilcelulosa de baja viscosidad

Componente E:
Metilcelulosa de elevada viscosidad

55 Componente F:
Hidroxipropilcelulosa de elevada viscosidad

Componente G:
Hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad

5 Componente H:
Polietilenglicol 400

Componente I:
Polietilenglicol 20.000

10 Componente K:
Dextrano

Realización ilustrativa 1

15 0,3 g de Componente A se añaden a 20,05 g de Componente C. Después de un tiempo de expansión de 4 horas, el gel se filtra en condiciones estériles, se añade lentamente a un total de 50 g de Componente B y se mezcla íntimamente. La mezcla se esteriliza en un recipiente a 121°C utilizando calor seco.

20 El resultado es una mezcla homogénea con una consistencia a modo de pasta que se extrude fácilmente a través de una cánula, se conforma a un defecto debido al flujo plástico, y ese aire endurece fácilmente de manera superficial, siendo posible acelerar este proceso utilizando un flujo de aire suave procedente de una pistola de aire comprimido. Después de la esterilización térmica, el material tiene un peso molecular de $1,7 \pm 0,5$ MDa.

25 Incluso después de 4 horas de centrifugación, no se sedimenta sólido o líquido alguno. Una pasta extrudida se adhiere bien al tejido circundante. Un cuerpo extrudido y superficialmente secado conserva su forma en el entorno del cuerpo simulado (cámara húmeda bajo condiciones fisiológicas).

Realización ilustrativa 2

30 225 mg de Componente D se añaden a 38 mg de Componente A y luego se añaden, al tiempo que se agita, 9,7 g de Componente C. Después de un tiempo de expansión de 1 hora, el gel expandido se filtra en condiciones estériles, se añade lentamente a un total de 22 g de Componente B al tiempo que se agita y se mezcla íntimamente. La mezcla se esteriliza en un recipiente cerrado a 121°C utilizando calor seco.

35 El resultado es una mezcla homogénea con una consistencia a modo de pasta que se extrude fácilmente a través de una cánula, se conforma a un defecto debido al flujo plástico, y ese aire endurece fácilmente de manera superficial, siendo posible acelerar este proceso utilizando un flujo de aire suave procedente de una pistola de aire comprimido. Incluso después de 4 horas de centrifugación, no se sedimenta sólido o líquido alguno. Una gran cantidad del material no resulta en una disolución acuosa que se sedimenta sobre la superficie, incluso después de
40 reposar durante un cierto número de semanas. Una pasta extrudida se adhiere bien al tejido circundante. Un cuerpo extrudido y superficialmente secado conserva su forma en el entorno del cuerpo simulado (cámara húmeda bajo condiciones fisiológicas).

Realización ilustrativa 3

45 500 mg de Componente G se mezclan con el Componente C para producir 10,0 g. Después de un tiempo de expansión de 4 horas, el gel expandido se filtra en condiciones estériles, se añade lentamente a un total de 22 g de Componente B al tiempo que se agita y se mezcla íntimamente. La mezcla se esteriliza en un recipiente cerrado a
50 121°C utilizando calor seco.

El resultado es una mezcla homogénea a modo de pasta que se extrude fácilmente a través de una cánula, se conforma a un defecto debido al flujo plástico, y ese aire endurece fácilmente de manera superficial, siendo posible acelerar este proceso utilizando un flujo de aire suave procedente de una pistola de aire comprimido. Incluso después de 4 horas de centrifugación, no se sedimenta sólido o líquido alguno. Una pasta extrudida se adhiere
55 bien al tejido circundante. Un cuerpo extrudido y superficialmente secado conserva su forma en el entorno del cuerpo simulado (cámara húmeda bajo condiciones fisiológicas).

Realización ilustrativa 4

La filtración en condiciones estériles se realiza en 1,9 g de Componente H. Luego se añaden 5 g de Componente B lentamente, al tiempo que se agita.

5 El resultado es una pasta que puede fluir plásticamente y que se extrude fácilmente a través de una jeringa. El material puede fluir fácilmente de modo plástico en los espacios intermedios de un defecto.

10 Incluso después de múltiples horas de centrifugación, las partículas de TCP permanecen en suspensión. El material es muy adecuado para un material de construcción de los huesos, especialmente para defectos complicados.

Realización ilustrativa 5

15 2,0 g de Componente I se mezclan con el Componente C para producir 10,0 g y después de la homogeneización se filtran en condiciones estériles. Después de añadir 25 g de Componente B, el material se mezcla intensamente.

20 El resultado es una pasta que tiene un buen flujo plástico y que se extrude fácilmente a través de una jeringa. El material tiene un flujo plástico y, por lo tanto, es ideal para rellenar espacios intermedios de un defecto y se adhiere al tejido circundante.

Incluso después de múltiples horas de centrifugación, las partículas de TCP permanecen en suspensión. El material es muy adecuado para un material de construcción de los huesos, especialmente para defectos complicados.

Realización ilustrativa 6

3,0 g de Componente K se mezclan con el Componente C para producir 10,0 g. Una vez que el Componente K se ha disuelto, el material se filtra en condiciones estériles y se añaden 26,3 g de Componente B.

30 El resultado es una pasta que se extrude bien a través de una jeringa y que es conformable y que no gotea de la cánula. Debido a su capacidad de conformación, el material puede ser adaptado bien a diferentes defectos y permanece temporalmente en el defecto como un marcador de posición.

35 Incluso después de múltiples horas de centrifugación, las partículas de TCP permanecen en suspensión. El material es muy adecuado para un material de construcción de los huesos, especialmente para aplicaciones mínimamente invasivas.

Realización ilustrativa 7

40 300 g de Componente D se mezclan con el Componente C para producir 10,0 g. Después de un tiempo de expansión de 1 hora, 25 g de Componente B, que tiene los tamaños de grano medios de acuerdo con la tabla que figura más adelante, se añaden y se mezclan íntimamente. El resultado es una masa a modo de pasta, cuya capacidad de extrusión se somete a ensayo utilizando diferentes diámetros de cánulas.

45 La capacidad de extrusión se documenta en la tabla que figura a continuación e indica la idoneidad de diversos diámetros de partículas para producir una pasta extrudible.

Muestra	D ₁₀ [µm]	D ₅₀ [µm]	D ₉₀ [µm]	Capacidad de extrusión a través de cánula con ø 0,8 mm	Capacidad de extrusión a través de cánula con ø 2,0 mm
1	1,60	9,65	20,28	++	+++
2	2,20	15,23	35,77	+	+++
3	10,14	27,15	44,42	--	++
4	14,89	35,52	63,60	---	+
5	19,35	44,48	78,15	---	-

+++ = muy buena (capacidad de extrusión buena y homogénea)

++ = buena a muy buena (capacidad de extrusión buena)

50 + = buena a moderada (capacidad de extrusión satisfactoria, se puede detectar una ligera resistencia por la

inclinación de partículas individuales)

- = moderada (capacidad de extrusión adecuada, resistencia significativa debida a la inclinación de las partículas)

-- = difícil (capacidad de extrusión deficiente, las partículas se inclinan rápidamente)

--- = muy difícil (no extrudible en absoluto, inclinación significativa).

5 La ventaja de la composición de la invención es que se proporciona un material de implante estable en fase y sedimentación, plásticamente deformable, con una formación intrínseca de poros que no es complejo de crear y que puede insertarse mediante inyección en un defecto óseo.

10 En la composición de la invención, los componentes líquidos o en forma de pasta que son solubles en agua estabilizan las partículas redondeadas, poligonalmente rotas y biológicamente activas que son difíciles de disolver en agua y que tienen un intervalo de tamaños de 0,1 - 150 μm con un poros en un intervalo de tamaños de 0,01 - 50 μm , de manera que se no se convierten en otras fases o sustancias debido a un proceso de disolución/recristalización.

15 Además de ello, cuando el material de implante a modo de pasta/la composición de la invención se aplica de acuerdo con la invención, la sustancia aglutinante orgánica soluble en agua forma con la sustancia biológicamente activa en partículas una aglomeración porosa que es dimensionalmente estable cuando se aplica, siendo intercambiado el componente fácilmente soluble en el entorno del defecto por tejido fibroso y permaneciendo el
20 empaquetamiento de partículas porosas dimensionalmente estable y siendo lentamente integrado, vascularizado y resorbido.

Todas las características descritas en las siguientes reivindicaciones y en los dibujos pueden ser esenciales para la invención, pero individualmente y en combinación una con otra.

25 **Lista de signos de referencia**

1 - matriz de hidrogel

2 - partículas

3 - sangre coagulada

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un preparado a modo de pasta, plásticamente deformable, para la construcción / sustitución de huesos, basado en suspensiones de material cerámico, que se puede aplicar utilizando una cánula de inyección, que comprende un componente en partículas, poroso, que no es fácilmente soluble en agua, y al menos un componente líquido, céreo o de gel que está disuelto en agua o alcohol, caracterizado por que el componente en partículas que no es fácilmente soluble en agua es fosfato de calcio y/o un material cerámico vítreo bioactivo; el componente líquido, céreo o de gel que es soluble en agua consiste en una disolución acuosa o alcohólica de una sustancia aglutinante orgánica, seleccionada del grupo de alginatos, almidones, polisacáridos, celulosas, celulosas modificadas, ácidos hialurónicos y sus sales, gelatinas, colágenos, goma laca, ácidos poliacrílicos, disoluciones acuosas o alcohólicas de los mismos, dextranos, polietilenglicoles o mezclas de los mismos; el componente que no es fácilmente soluble en agua constituye el 60-98% en peso, y el componente disuelto en agua o alcohol constituye el 1-30% en peso, en donde las partículas del componente en partículas que tienen un diámetro en un intervalo de tamaños que es esencialmente mayor que una partícula fagocitable y menor que el diámetro de paso de cánulas de inyección estándares y la porción del componente disuelto en el agua o alcohol es de 0,1-3% en peso, caracterizado por que las partículas tienen un tamaño en el intervalo de 0,1 a 150 μm , poros en el intervalo de 0,01-50 μm y una forma poligonalmente rota con una estructura sinterizada redondeada.
- 10 2. El preparado de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que las partículas consisten en fosfatos de calcio y/o en ácido con contenido en sodio y/o con contenido en potasio y/o con contenido en calcio y/o con contenido en silicatos y/o biovidrios neutros y/o alcalinos o mezclas de los anteriores.
- 15 3. El preparado de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que las partículas consisten en fosfato monocálcico monohidrato, fosfato monocálcico anhidro, fosfato dicálcico dihidrato, fosfato dicálcico anhidro, fosfato tricálcico β , fosfato tricálcico α , tetra-fosfato de calcio, whitlockita, fosfato de octacalcio, hidroxiapatito, oxiapatito, carbonato apatito tipo A, carbonato apatito tipo B, hidroxiapatito deficiente en calcio, fosfato de calcio amorfo, fosfato de calcio con contenido en carbonato amorfo, o mezclas de los anteriores.
- 20 4. El preparado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que las partículas consisten en fosfato tricálcico β de fase pura.
- 25 5. El preparado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que se puede esterilizar con calor seco o con rayos gamma a una dosificación de 8 a 30 gGy.
- 30 6. El preparado de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el ácido hialurónico o por que las sales del ácido hialurónico se tratan mediante ingeniería genética.
- 35 7. El preparado de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por que el ácido hialurónico tiene un peso molecular de 1.500.000 a 4.500.000 Dalton y se reduce mediante esterilización a 700.000 hasta 2.500.000 Dalton.
- 40 8. El preparado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que el preparado comprende una mezcla de 60 - 98% en masa de partículas de fosfato de calcio y 1 - 30% en masa de una disolución acuosa o alcohólica de dextrano y/o carboximetil-dextrano y/o ácido hialurónico y/o sulfato de dermatán, carboximetilcelulosa y/o celulosa oxidada y/o gelatinas y/o mezclas de los mismos, o derivados de polisacáridos.
- 45 9. El preparado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que los diámetros de partículas medios d_{10} , d_{50} y d_{90} de las partículas se comportan para el diámetro de cánula k como sigue:
- 50 $k \geq 3/20 * d_{10} + 1/2$, $k \geq 2/25 * d_{50}$ y $k \geq 2/25 * d_{90} + 4/5$.
- 55 10. El preparado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que el preparado consiste en una mezcla de 60 - 80% en peso, preferiblemente 67 - 75% en peso de fosfato tricálcico β , 17 - 37% en peso, preferiblemente 25 - 35% en peso de agua y 0,3 - 3% en peso, preferiblemente 0,5 - 1,5% en peso de metilcelulosa de baja viscosidad.
11. El preparado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que el preparado consiste en una mezcla de 60 - 80% en peso, preferiblemente 68 - 76% en peso de fosfato tricálcico β , 15 - 35% en peso, preferiblemente 25 - 31% en peso de agua y 0,1 - 3% en peso, preferiblemente 0,2 - 0,9% en peso de

metilcelulosa de baja viscosidad, y 0,01 - 2% en peso, preferiblemente 0,1 - 0,6% en peso de hialuronato sódico o ácido hialurónico.

5 12. El preparado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que el preparado consiste en una mezcla de 80 - 98% en masa de partículas de fosfato de calcio, 1 - 20% en masa de polietilenglicol 400 anhidro y 1 - 20% en masa de polietilenglicol 600 anhidro.

13. El preparado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que el preparado tiene una densidad entre $1,3 \text{ g/cm}^3$ y $2,1 \text{ g/cm}^3$, preferiblemente entre $1,6 \text{ g/cm}^3$ y $1,9 \text{ g/cm}^3$.

10 14. El preparado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que contiene proteínas inductoras del crecimiento.

15 15. El preparado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado por que contiene factores de crecimiento de la familia de los factores de crecimiento (GF) o de las proteínas morfogenéticas del hueso.

20 16. El preparado de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado por que los factores de crecimiento son BMP-1 a BMP-12, de manera particularmente ventajosa BMP-2 y BMP-7, y/o FGF, TGF- β , PDGF, VEGF, IGF, HGF, PTH y/o mezclas de los mismos.

17. El preparado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado por que contiene plasma rico en plaquetas (PRP).

25 18. Un método para producir un preparado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado por que se utilizan partículas que tienen un diámetro en un intervalo que es predominantemente mayor que una partícula fagocitable y que se corresponde con el diámetro de paso de las cánulas de paso comunes, y estas partículas se mezclan íntimamente con una o más sustancias aglutinantes, añadiéndose simultáneamente sustancias estabilizantes que suprimen la sedimentación.

30 19. El método para producir un preparado de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado por que se mezclan 80 - 98% en masa de partículas de fosfato de calcio, 1 - 20% en masa de polietilenglicol 400 anhidro y 1 - 20% en masa de polietilenglicol 600 anhidro.

35 20. El método para producir un preparado de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado por que el polietilenglicol 400 y el polietilenglicol 600 contienen estabilizadores de la oxidación.

40 21. El método de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado por que uno o más componentes formadores de hidrogel que son solubles en agua o que son solubles en disolventes alcohólicos se añaden a un disolvente, se lleva a cabo una filtración en condiciones estériles después de un tiempo de expansión, luego se mezclan con una sustancia biológicamente activa al tiempo que se agita, después de múltiples horas de agitación se cargan en sistemas de aplicación sellados de manera estanca, y la esterilización se lleva a cabo con calor durante 10 - 60 min a 100 - 130°C.

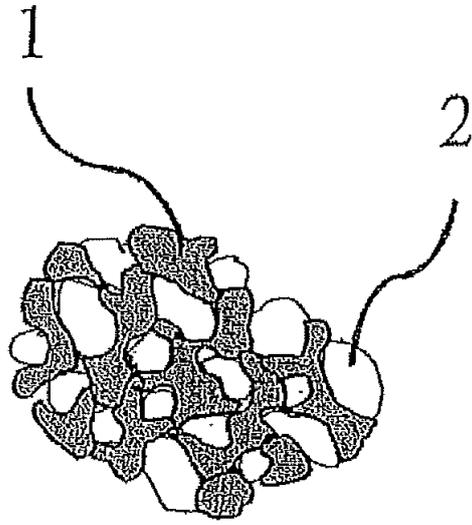


Fig. 1

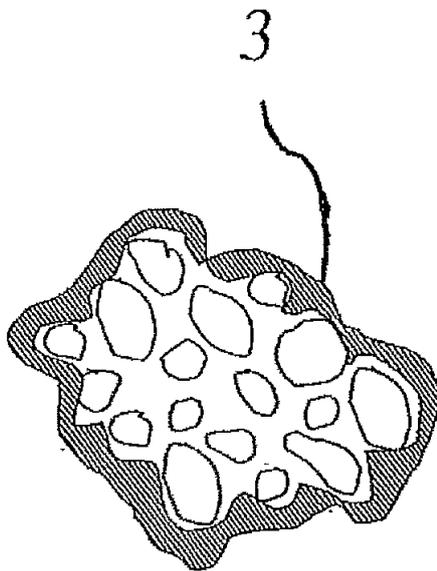


Fig. 2

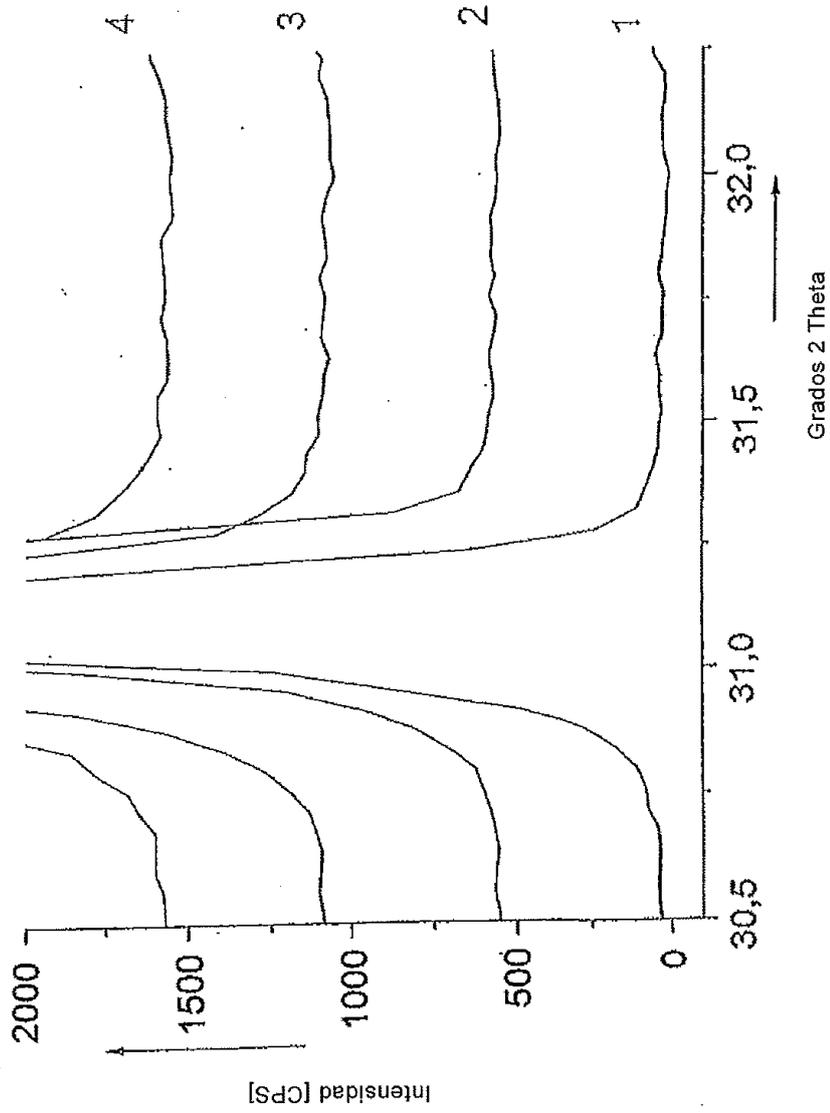


Fig. 3

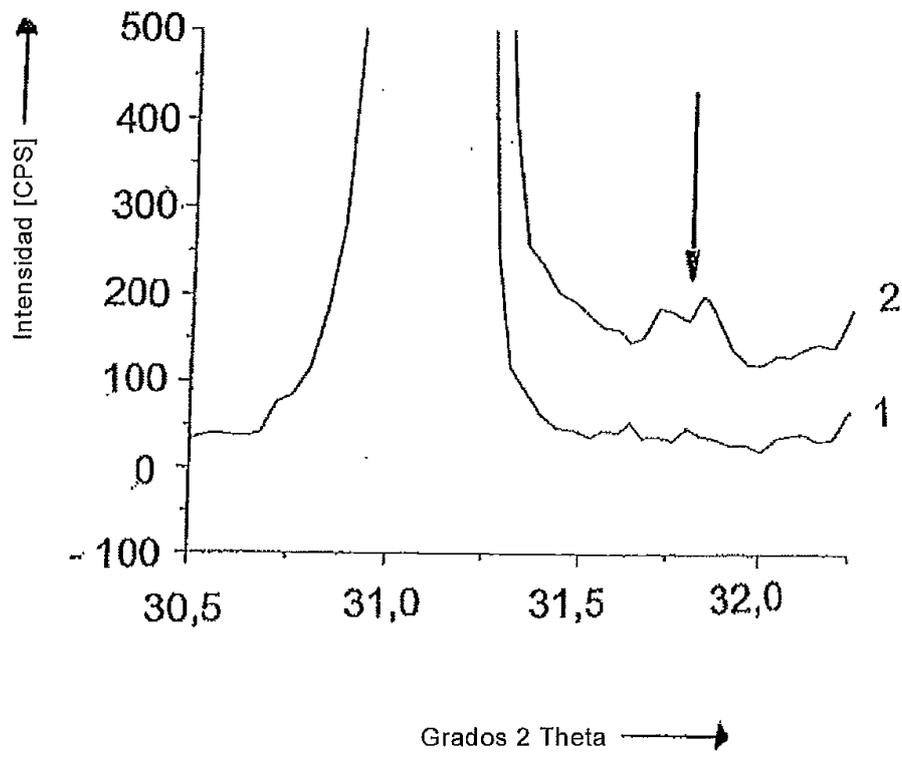


Fig. 4

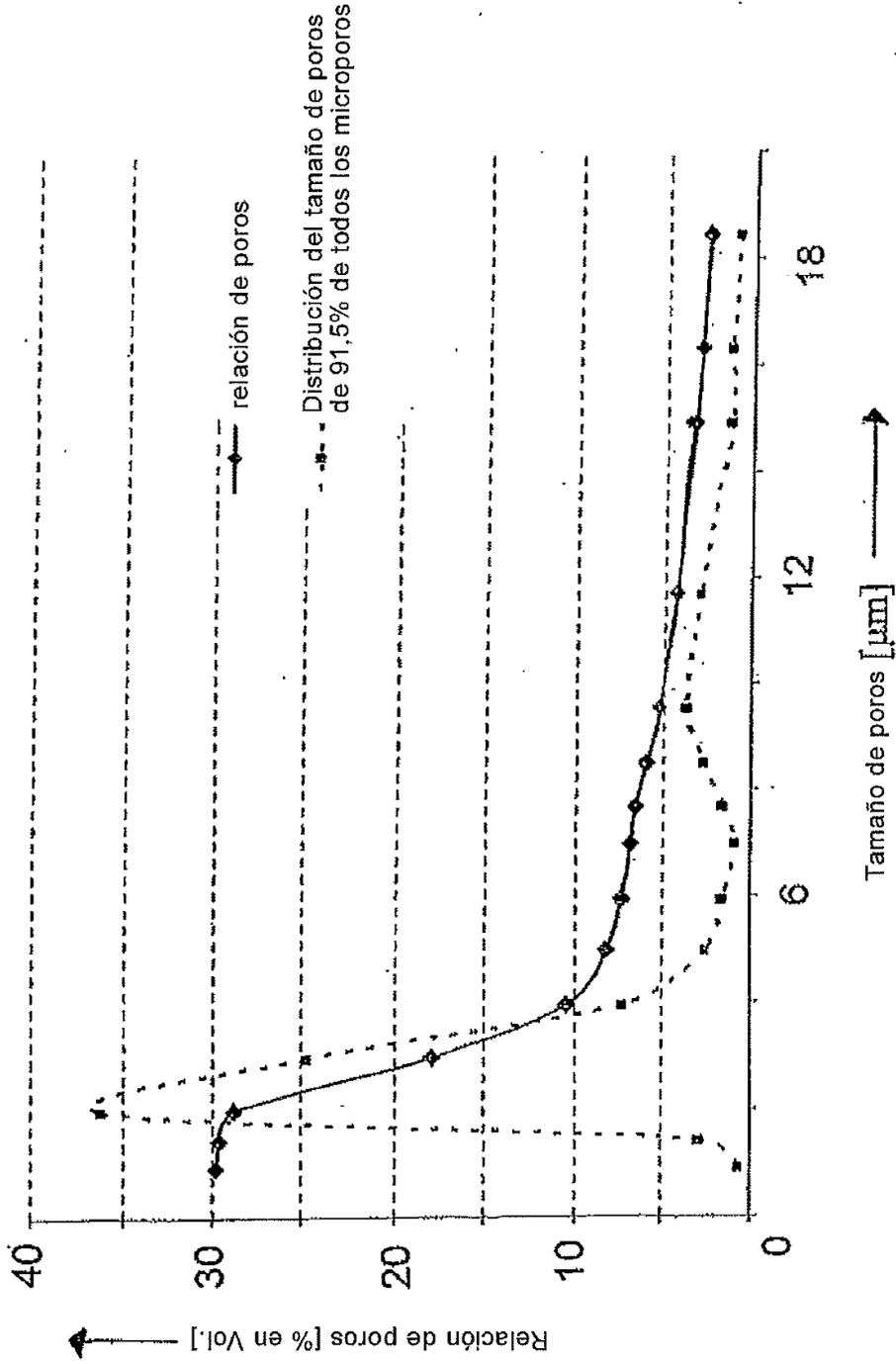


Fig. 5