

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 947**

51 Int. Cl.:

A61L 27/42 (2006.01)

A61L 27/46 (2006.01)

A61L 27/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2010** **E 10757729 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014** **EP 2477667**

54 Título: **Mezcla de granulado, que comprende dos granulados distintos, para la distracción artificial del callo**

30 Prioridad:

14.09.2009 DE 102009042493

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

13.02.2015

73 Titular/es:

CELGEN3D AG (100.0%)
c/o LacMont AG, Hofstrasse 1a
6300 Zug, CH

72 Inventor/es:

HORVATH, DOMONKOS

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 528 947 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

Mezcla de granulado, que comprende dos granulados distintos, para la distracción artificial del callo

La presente invención hace referencia a una mezcla de granulado para la regeneración de un hueso, en particular por medio de la distracción tridimensional, un método para la distracción tridimensional del callo y las aplicaciones de la mezcla de granulado mencionada.

- 5 Las pérdidas de hueso se resuelven actualmente con materiales sustitutivos del hueso o bien con hueso autógeno o alógeno.

10 Los materiales sustitutivos del hueso pueden ser materiales inorgánicos como fosfato potásico, hidroxiapatita o biovidrio. Estos materiales deberían ser sustituidos por el hueso tras una resorción lenta. Pero esto solamente es aplicable en caso de defectos pequeños, puesto que existe un peligro de infección debido a una vascularización insuficiente. Dichos materiales sustitutivos del hueso no proporcionan ningún impulso biomecánico y por lo tanto no desencadenan ninguna regeneración activa. Además existen materiales sustitutivos del hueso. Existen además materiales sustitutivos del hueso fabricados sintéticamente a base de materiales orgánicos, como el poliéster, los polifosfacenos, las polilactidas o poliglicolidas o bien a partir de materiales orgánicos alógenos, que son de origen bovino. Las pérdidas de sustancia ósea pueden resolverse con trasplantes microvasculares, autógenos o alógenos.

15 Desde el punto de vista biológico el mejor material sustitutivo de un hueso es el trasplante autólogo de esponjosa. Dichos trasplantes tienen una disponibilidad limitada y presentan un elevado índice de resorción después del trasplante.

20 Los materiales y las técnicas empleadas en la tecnología actual proporcionan frecuentemente una calidad ósea insuficiente, de manera que, por ejemplo, los soportes de los implantes no quedan bien anclados. Además, el sustituto óseo frecuentemente no se vasculariza lo suficiente, por lo que existe un riesgo de infección elevado. En los métodos de la tecnología actual se suelen emplear factores de crecimiento, que incrementan el coste del método.

25 Los materiales sustitutivos óseos se suelen emplear como granulados en la zona de la boca y de la mandíbula. Dicho granulado se ha descrito, por ejemplo, en la WO 2006/010507 A2. Un granulado comercializado es Bio-Oss® de la empresa Geistlich Pharma Ag, BONIT matrix® de la empresa DOT GmbH o cyclos® y Ceros® de la empresa Mathys AG.

30 La WO 2008/077257 A1 describe una composición que contiene partículas sólidas, no deformables así como partículas expandibles en aditivos líquidos. Esta composición se puede emplear para la regeneración de los huesos.

35 La patente americana 2002/169506 A1 describe una composición de un granulado a base de fosfato cálcico y de polisacáridos hinchables, en partículas, que se pueden emplear para la regeneración ósea.

40 En lugar de la utilización de un sustituto óseo, la sustancia ósea ausente puede ser rellenada mediante la regeneración ósea. Mediante el proceso de osteogénesis por distracción se pueden resolver las lagunas segmentarias de la continuidad ósea en los huesos largos.

45 La distracción del callo se conoce desde hace más de cien años. El estímulo biológico más importante para la formación del hueso es el esfuerzo mecánico. Mediante el mismo se liberan fuerzas piezoeléctricas que activan los osteoblastos y osteoclastos. La osteogénesis por distracción induce la regeneración ósea de manera que mediante la separación lenta de los segmentos óseos se desencadenan estímulos de crecimiento biológicos. Con este método se consigue la formación directa de hueso reticular por distracción. Una determinada tensión por tracción es esencial en la generación ósea. Cuando en los fragmentos óseos se aplica una determinada tensión por tracción, entonces el tejido mesenquimal presenta un potencial osteogenético en una hendidura y en los fragmentos colindantes. En caso de una potencia vascular suficiente se produce la metaplasia del hematoma organizado, conocido también como coágulo de sangre, bajo una distracción progresiva, en una zona de tejido fibroso, dispuesta longitudinalmente, que puede transformarse directamente en tejido reticular en unas condiciones internas y externas óptimas. Sin embargo, lo peligroso es que el tejido óseo en su regeneración se someta a un control muy complejo.

50 La WO 01/91663 describe una distracción ósea orientada bidimensionalmente por medio de una superficie límite artificial. En este tipo de método de distracción de la tecnología actual es frecuente, por ejemplo en la zona maxilar, que solamente sea posible una regeneración vertical.

55 Por tanto una regeneración ósea por distracción no siempre es aplicable en los defectos óseos. Además, los dispositivos empleados para una distracción son complejos y los métodos de distracción son comparativamente largos.

60

La DE 10 2006 047 248 A1 describe un andamiaje tridimensional, el cual mediante el cambio de volumen transmite impulsos directamente sobre los osteoblastos y estos se activan.

- 5 El problema técnico en que se basa la presente invención consiste en disponer de un dispositivo capaz de realizar un proceso de regeneración ósea, que no tenga los inconvenientes del actual. El problema técnico de la presente invención es también el de conseguir dispositivos, que mejoren los actuales y conocidos dispositivos para la regeneración ósea, y los mejoren de forma sencilla.
- 10 El problema técnico en que se basa la presente invención consiste también en disponer de dispositivos, cuyas aplicaciones y métodos permitan una regeneración ósea económica y simple.
- 15 El problema técnico en que se basa la presente invención consiste también en disponer de dispositivos, cuyas aplicaciones y métodos permitan regenerar los huesos que presentan una calidad mejorada y son vascularizados de forma suficiente.
- La presente invención resuelve el problema técnico en que se basa la presente invención mediante la disposición de dispositivos, aplicaciones y métodos conforme a las reivindicaciones de la patente.
- 20 Los dispositivos conforme a la invención son mezclas de granulado conforme a la invención.
- La presente invención resuelve el problema técnico planteado mediante la preparación de una mezcla de granulado conforme a la reivindicación 1, que es adecuada para la regeneración de un hueso, y que contiene al menos una partícula expandible y al menos una partícula no deformable.
- 25 La presente invención resuelve el problema técnico planteado mediante la preparación de una mezcla de granulado conforme a la invención, que es adecuada para la regeneración de un hueso, y que contiene al menos una partícula expandible y al menos una partícula no expandible.
- 30 La mezcla de granulado contiene preferiblemente conforme a la invención una multitud de partículas expandibles y una multitud de partículas no deformables.
- La mezcla de granulado contiene preferiblemente conforme a la invención una multitud de partículas expandibles y una multitud de partículas no expandibles.
- 35 En una configuración alternativa no se puede haber previsto conforme a la invención, que la mezcla de granulado conste de al menos una partícula deformable y al menos una partícula no deformable.
- La mezcla de granulado conforme a la invención se puede emplear en un método, preferiblemente un método conforme a la invención, para la regeneración ósea, en particular para la distracción tridimensional del callo.
- 40 La presente teoría comprende en particular unas mezclas de granulado y un procedimiento para la regeneración ósea, donde deben regenerarse preferiblemente los huesos de la zona maxilar y/o de la región periodontal.
- 45 En particular la presente invención entiende bajo el concepto de regeneración ósea también la regeneración de defectos óseos, por ejemplo, después de una cistectomía, de una cirugía tumoral o una cirugía traumática etc...independientemente de la topografía, y/o en particular la regeneración de pequeños defectos óseos, que se forman por ejemplo por periodontitis.
- 50 También se pueden regenerar huesos que no pertenezcan a la región maxilar y/o periodontal.
- De acuerdo con la invención se puede prever, según la necesidad, cualquier cociente de mezcla de partículas expandibles y de partículas no deformables en la mezcla de granulado.
- 55 De acuerdo con la invención se puede prever, según la necesidad, cualquier cociente de mezcla de partículas expandibles y de partículas no expandibles en la mezcla de granulado.
- De acuerdo con la invención es preferible que el cociente de mezcla de partículas expandibles y de partículas no deformables en la mezcla de granulado equivalga al número de partículas de 1 a 999 hasta 999 a 1. De acuerdo con la invención es preferible que el cociente de mezcla de las partículas expandibles y de las partículas no deformables en la mezcla de granulado equivalga al número de partículas de 1 a 99 hasta 99 a 1.
- 60 Por ejemplo se puede prever, que el cociente de mezcla de de las partículas expandibles y de las partículas no deformables en la mezcla de granulado equivalga al número de partículas de 1 a 9 hasta 9 a 1.
- 65 De acuerdo con la invención es preferible que el cociente de mezcla de partículas expandibles y de partículas no expandibles en la mezcla de granulado equivalga al número de partículas de 1 a 999 hasta 999 a 1. De acuerdo con

la invención es preferible que el cociente de mezcla de las partículas expandibles y de las partículas no expandibles en la mezcla de granulado equivalga al número de partículas de 1 a 99 hasta 99 a 1.

5 Por ejemplo se puede prever, que el cociente de mezcla de de las partículas expandibles y de las partículas no expandibles en la mezcla de granulado equivalga al número de partículas de 1 a 9 hasta 9 a 1.

En una configuración alternativa se puede prever que existan más partículas no deformables que partículas expandibles en la mezcla de granulado.

10 De acuerdo con la invención al menos una partícula expandible contiene un agente hinchante. Por ejemplo, se puede prever que al menos una partícula expandible contenga un agente hinchante.

15 En una alternativa conforme a la invención el agente hinchante puede ser sólido. En una alternativa conforme a la invención el agente hinchante puede ser semisólido. En una alternativa conforme a la invención el agente hinchante puede presentarse como espuma. En una alternativa conforme a la invención el agente hinchante puede presentarse como polvo, en particular si el agente hinchante está rodeado de un envoltorio o revestimiento. En una alternativa conforme a la invención el agente hinchante puede ser líquido, en particular si el agente hinchante está rodeado de un revestimiento.

20 En una alternativa conforme a la invención la partícula expandible puede ser sólida. En una alternativa conforme a la invención la partícula expandible puede ser semisólida. En una alternativa conforme a la invención la partícula expandible puede presentarse como espuma. La partícula expandible se puede presentar, en particular, en forma sólida, semisólida o en forma espumosa, cuando la partícula expandible consta de un agente hinchante.

25 De acuerdo con la invención es preferible que el agente hinchante sea biocompatible. De acuerdo con la invención es preferible que el agente hinchante sea biodegradable.

30 Por ejemplo, se puede prever que el agente hinchante no sea biogénico, en particular que el agente hinchante no contenga colágeno o bien esté libre de colágeno. Pero se puede prever que el agente hinchante sea biogénico.

35 Por un lado se puede prever que el agente hinchante de al menos una partícula expandible esté encerrado en una envoltura biodegradable. La envoltura puede estar formada por uno o varios materiales biodegradables. La envoltura intacta no degradable impide un contacto del agente hinchante con un líquido. Después de que la envoltura se haya degradado parcial o totalmente, el agente hinchante podrá entrar en contacto con un líquido.

40 Por tanto el experto puede determinar el tiempo que tarda en disolverse la cubierta en función del grosor de la envoltura. De este modo es posible determinar previamente el punto de partida del inicio de la distracción. Cuanto más gruesa se ha configurado la envoltura biodegradable, más tarde se inicia la expansión o el estiramiento del granulado envuelto y por tanto el inicio de los impulsos de distracción.

45 El grosor de la envoltura puede oscilar desde el grosor de una capa monomolecular hasta 5 mm. De acuerdo con la invención es preferible que la envoltura tenga al menos el grosor de una capa monomolecular. De acuerdo con la invención la envoltura tiene preferiblemente como máximo un grosor de 5 mm, en particular de 2 mm, en especial de 1mm. En una configuración conforme a la invención la envoltura tiene un grosor entre 0,1 μm y 1 mm. En una configuración conforme a la invención la envoltura tiene un grosor de al menos 10 μm y 100 μm como máximo.

50 En una configuración conforme a la invención la envoltura puede tener por ejemplo un periodo de resorción de al menos un día. En una configuración conforme a la invención la envoltura puede tener por ejemplo un periodo de resorción de al menos cinco días. En una configuración conforme a la invención la envoltura puede tener por ejemplo un periodo de resorción de aproximadamente una semana. En una configuración conforme a la invención la envoltura puede tener por ejemplo un periodo de resorción de 4 hasta 10 días. En una configuración conforme a la invención la envoltura puede tener por ejemplo un periodo de resorción de 6 hasta 8 días. En una configuración conforme a la invención la envoltura puede tener por ejemplo un periodo de resorción de al menos diez semanas, en particular de un máximo de 3 semanas. En una configuración conforme a la invención la envoltura puede tener por ejemplo un periodo de resorción de al menos un día y de como máximo diez semanas. En una configuración conforme a la invención la envoltura puede tener por ejemplo un periodo de resorción de al menos un día y como máximo una semana. En una configuración conforme a la invención la envoltura puede tener, por ejemplo, un periodo de resorción de al menos una semana y como máximo diez semanas.

60 En una configuración conforme con la invención la envoltura puede ser de gelatina, por ejemplo, o contener gelatina. En la configuración conforme a la invención la envoltura puede constar de sustancias o bien contenerlas, que sean similares a la gelatina o que tengan las propiedades de la gelatina. El experto conoce dichas sustancias de la galénica.

65 La utilización de gelatina o de sustancias similares a la gelatina tiene la ventaja de que al disgregarse la gelatina el valor del pH del entorno no disminuye porque no se forman productos disgregados ácidos.

En una configuración conforme a la invención la envolvente puede constar, por ejemplo, de al menos una capa de gelatina.

5 Alternativamente puede estar previsto que el agente hinchante de al menos una partícula expandible quede incluido o rodeado por un revestimiento biodegradable. Preferiblemente y de acuerdo con la invención el agente hinchante se encuentra dentro del revestimiento y rodeado por el mismo. De acuerdo con la invención el revestimiento forma también un espacio hueco, en el cual se encuentra el agente hinchante. De acuerdo con la invención es preferible que una parte del espacio hueco, en particular todo el espacio hueco, esté formado por el revestimiento, relleno por el agente hinchante. De acuerdo con la invención es preferible que todo el espacio hueco, que está formado por el revestimiento, se rellene con el agente hinchante. El espacio hueco está delimitado por el revestimiento, incluso cuando el revestimiento tiene orificios, por ejemplo, poros.

10 De acuerdo con la invención el revestimiento reacciona preferiblemente al cambio de volumen del agente hinchante mediante una expansión, deformación y/o contracción. De acuerdo con la invención el revestimiento reacciona preferiblemente al cambio de volumen del agente hinchante mediante una expansión. De acuerdo con la invención el revestimiento reacciona preferiblemente al cambio de volumen del agente hinchante mediante una deformación. De acuerdo con la invención el revestimiento reacciona preferiblemente al cambio de volumen del agente hinchante mediante una expansión y deformación.

20 De acuerdo con la invención el revestimiento contiene preferiblemente un material seleccionado del grupo compuesto por el ácido poliglicólico, ácido poliláctico, la poli(ε-caprolactona), poli(β-hidroxibutirato), poli((p-dioxanona), un polianhídrido o una mezcla de estos, por ejemplo, una mezcla de ácido poliláctico y ácido poliglicólico. De acuerdo con la invención, el revestimiento contiene preferiblemente poli(ε-caprolactona). De acuerdo con la invención, el revestimiento contiene una carbolactona.

25 De acuerdo con la invención el material del revestimiento contiene preferiblemente copolímeros, en particular de al menos dos de los materiales mencionados. Conforme a la invención el material del revestimiento contiene preferiblemente mezclas poliméricas.

30 De acuerdo con la invención el revestimiento contiene preferiblemente un material seleccionado del grupo compuesto por el ácido poliglicólico, ácido poliláctico, la poli(ε-caprolactona), poli(β-hidroxibutirato), poli((p-dioxanona), un polianhídrido o una mezcla de estos. De acuerdo con la invención, el material del revestimiento contiene preferiblemente copolímeros de al menos dos de los materiales mencionados.

35 De acuerdo con la invención el revestimiento consta preferiblemente de ácido poliláctico. Un revestimiento que contiene ácido poliláctico o que consta de ácido poliláctico tiene la ventaja de que el ácido poliláctico se desintegra en metabolitos de cadena corta. Además el ácido poliláctico confiere una cierta dureza al revestimiento.

40 De acuerdo con la invención el revestimiento consta preferiblemente de poli(ε-caprolactona). Un revestimiento que contiene poli(ε-caprolactona) o consta de poli(ε-caprolactona) tiene la ventaja de que la poli(ε-caprolactona) es especialmente biocompatible. También se pueden formar largas cadenas de poli(ε-caprolactona). En la disgregación de la poli(ε-caprolactona) se forman pocos hasta prácticamente ningún ácido libre.

45 De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento se componga de carbolactona.

De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento comprenda al menos un polímero o contenga este polímero, preferiblemente un polímero reticulado en el espacio.

50 De acuerdo con la invención el material del revestimiento consta preferiblemente de al menos un material compuesto de fibras o lo contiene. De acuerdo con la invención el material del revestimiento consta preferiblemente de fibras de un material compuesto de fibras o las contiene.

55 En una configuración conforme con la invención el revestimiento consta de gelatina o de sustancias similares a la gelatina, o bien la contiene.

De acuerdo con la invención el revestimiento tiene preferiblemente al menos una propiedad adhesiva celular, es decir, es capaz de enlazar o unir células, especialmente osteoblastos, fibroblastos y/o células endoteliales, de forma específica y selectiva. De acuerdo con la invención la propiedad adhesiva celular del revestimiento es determinada preferiblemente por su acabado superficial.

60 De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento antes de aplicarse en una zona defectuosa de un hueso se recubra de células, en particular células endoteliales y/o osteoblastos y/o fibroblastos.

65 De acuerdo con la invención es preferible que el material del revestimiento sea liso. De acuerdo con la invención es preferible que el recubrimiento del revestimiento sea liso. De acuerdo con la invención es preferible que el material del revestimiento sea rugoso o áspero. De acuerdo con la invención es preferible que el recubrimiento del

revestimiento sea rugoso o áspero. Mediante una superficie preferiblemente rugosa conforme a la invención se dispone de una mayor superficie para la unión de osteoblastos.

5 De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento esté recubierto de hidroxiapatita. Un revestimiento preferido conforme a la invención con hidroxiapatita facilita una adsorción de proteínas que estimula la unión.

De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento esté recubierto de un hidrogel. De acuerdo con la invención es preferible que la capa de hidrogel sea delgada.

10 De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento esté recubierto de al menos una proteína. De acuerdo con la invención al menos una proteína contiene la secuencia de aminoácidos Arg-Gly-Asp, es decir RGD. De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento esté recubierto de al menos un péptido. De acuerdo con la invención es preferible que al menos un péptido sea un péptido RGD. De acuerdo con la invención es preferible que al menos un péptido se haya fabricado sintéticamente. De acuerdo con la invención es preferible que al menos un péptido contenga la cadena de aminoácidos Arg-Gly-Asp, es decir RGD. De acuerdo con la invención es preferible que al menos un péptido conste de la secuencia de aminoácidos Arg-Gly-Asp, es decir RGD.

15 De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento esté recubierto de polímeros de polietileno-glicol en forma de estrella (Star-PEG).

20 De acuerdo con la invención es preferible que al menos una proteína esté unida al revestimiento de polietileno-glicol-polímero, especialmente en una unión covalente. De acuerdo con la invención es preferible que al menos un péptido esté unido al revestimiento de polietileno-glicol-polímero en una unión covalente.

25 La adherencia de osteoblastos es un contacto entre las moléculas de la matriz extracelular y las fibras de actina del citoesqueleto. Esta región se conoce también como zona de contacto focal. En los contactos focales son responsables tanto las moléculas que se ocupan de un enlace, como también las moléculas encargadas de la transducción de señales. La formación de la adherencia focal está condicionada principalmente por las integrinas. Las integrinas se diferencian de otros receptores de la superficie celular por su bioafinidad. Las proteínas adhesivas en forma de un revestimiento ultrafino sobre la capa de revestimiento facilitan la unión por adherencia de osteoblastos al dispositivo conforme a la invención. La fibronectina es una proteína de adherencia extracelular con varios puntos de unión específicos para los receptores y sirve por tanto para la unión de los osteoblastos a la matriz extracelular. La fibronectina es una glicoproteína grandes que existe como dímero de dos subunidades casi idénticas. La fibronectina consta de unos 90 aminoácidos. El lugar de unión celular de la fibronectina se ha identificado como secuencia tripeptídica Arg-Gly-Asp(RGD).

30 De acuerdo con la invención es preferible que la superficie del revestimiento haya sido modificada químicamente. De acuerdo con la invención es preferible que la superficie del revestimiento haya sido modificada químicamente por moléculas o grupos de moléculas reactivas. De acuerdo con la invención las moléculas o grupos de moléculas pueden preferiblemente reaccionar con las proteínas de la matriz extracelular de las células, con las cuales la superficie del revestimiento se ha modificado químicamente. De acuerdo con la invención es preferible que la superficie del revestimiento sea hidrófila. Las superficies hidrófilas permiten una mejor adherencia para las células hidrófobas.

35 De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento tenga un grosor de al menos 0,01 mm. De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento tenga un grosor de como máximo 1 mm. De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento tenga un grosor de al menos 0,05 mm y máximo 0,5 mm. De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento tenga un grosor de unos 0,1 mm.

40 De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento sea permeable para un líquido. De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento sea permeable al agua. De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento sea poroso. De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento tenga poros, que sean permeables para el agua y las sustancias sólidas, por ejemplo, proteínas y azúcar, con una masa inferior a 100 kDa, en particular inferior a 50 kDa. De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento tenga poros que no sean permeables para sustancias sólidas, por ejemplo proteínas y azúcar, con una masa superior a 50 kDa, en particular superior a 100 kDa, especialmente superior a 150 kDa. De acuerdo con la invención es preferible que los poros tengan un tamaño de 2 μm máximo, especialmente de 1 μm como máximo. De acuerdo con la invención los poros tiene preferiblemente un tamaño de 0,5 μm como máximo, en especial de 0,1 μm como máximo. De acuerdo con la invención los poros tienen preferiblemente un tamaño de al menos 0,01 μm , en especial de 0,05 μm como mínimo. De acuerdo con la invención los poros tienen un tamaño de al menos 0,1 μm , preferiblemente de al menos 0,5 μm . De acuerdo con la invención los poros tienen preferiblemente un tamaño de 1 μm .

De acuerdo con la invención al menos una parte del revestimiento tiene la forma de un fuelle.

60 De acuerdo con la invención al menos una parte del revestimiento tiene la forma de un tubo de fuelle o tubo extensible.

De acuerdo con la invención el revestimiento tiene la forma de un fuelle.

De acuerdo con la invención el revestimiento tiene la forma de un tubo de fuelle.

5 La parte del revestimiento con forma de fuelle o tubo de fuelle se puede distanciar o aproximar empujando al igual que la parte similar de una brizna de paja doblada.

El fuelle o tubo de fuelle consta preferiblemente de al menos uno, en particular al menos dos y muy especialmente varios pliegues.

10 Conforme a la invención los pliegues del fuelle o del tubo del fuelle tienen una longitud de 0,5 mm hasta 2 mm, calculada a partir del perímetro interior del revestimiento respecto al extremo distal del pliegue, que constituyen en cierto modo el perímetro exterior. De acuerdo con la invención, los pliegues del fuelle o del tubo del fuelle tienen una longitud de 1 mm.

15 De acuerdo con la invención es preferible que al menos se aproxime empujando una parte moldeada como fuelle o tubo de fuelle del revestimiento en un estado inicial, es decir antes de la utilización de las partículas. Mediante el cambio de volumen, en particular al incrementar el volumen del agente hinchante se aproxima empujando al menos una parte del revestimiento preferida, moldeada como un fuelle o tubo de fuelle.

20 De acuerdo con la invención es preferible que se incremente la cara externa del revestimiento, en particular mediante la disposición de los contornos. Este incremento aumenta no solo la superficie disponible para las células, sino que también influye en la organización del crecimiento celular.

25 De acuerdo con la invención es preferible incrementar la cara exterior del revestimiento mediante láminas. En una configuración preferida de la presente invención, las láminas se han dispuesto en forma de barritas, tiras, tubos. En otra configuración especialmente preferida las láminas son planas, en particular tipo alas, hojas, placas. En otra configuración preferida las láminas se extienden sobre la superficie, en particular por medio de unas estructuras bajo las láminas, estructuras en forma de red, protuberancias:

30 De acuerdo con la invención la cara exterior del revestimiento tiene al menos una lámina. De acuerdo con la invención la cara exterior del revestimiento soporta al menos dos láminas. De acuerdo con la invención la cara exterior del revestimiento soporta al menos varias láminas. De acuerdo con la invención la cara exterior del revestimiento soporta2 hasta 20 láminas.

35 De acuerdo con la invención al menos una lámina puede ser un componente del revestimiento. De acuerdo con la invención preferiblemente al menos una lámina consta del mismo material que el revestimiento.

40 De acuerdo con la invención es preferible que al menos una lámina no sea un componente del revestimiento. De acuerdo con la invención existe al menos una lámina con la misma composición que el revestimiento.

De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento sea biocompatible. De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento sea biodegradable. De acuerdo con la invención es preferible que el revestimiento y/o el agente hinchante sean biodegradables.

45 De acuerdo con la presente invención, "biodegradable" significa que el material puede ser degradado o reabsorbido por hidrólisis, disolución polimérica, degradación enzimática y/o disociación de los componentes del material, preferiblemente en un organismo, por ejemplo, en un organismo humano o animal. De acuerdo con la invención los productos de degradación de las partículas tienen preferiblemente un peso molecular de 50000 g/mol como máximo, en particular 40000 g/mol como máximo. Por tanto pueden ser eliminados por la vía normal.

50 De acuerdo con la invención las partículas deformables, biodegradables en un organismo se degradan preferiblemente en un periodo de resorción de dos años, en particular de un año, especialmente de un mes, principalmente en el periodo de dos meses.

55 De acuerdo con la invención la resorción empieza preferiblemente al cabo de 6 semanas de la introducción de las partículas en un organismo.

60 De acuerdo con la invención el periodo de resorción de las partículas expandibles, biodegradables, en particular del revestimiento y/o del agente hinchante, es de al menos cuatro semanas, en particular de al menos ocho semanas, especialmente de dieciséis semanas, como máximo preferiblemente de al menos treinta y dos semanas. De acuerdo con la invención el periodo de resorción de las partículas expandibles, biodegradables, es como máximo de cincuenta y dos semanas, en particular como máximo de treinta y ocho semanas, muy especialmente como máximo de dieciséis semanas, y preferiblemente como máximo de ocho semanas.

65

De acuerdo con la invención las partículas expandibles, biodegradables, son biodegradables. De acuerdo con la invención, los componentes del dispositivo, en particular el revestimiento y el agente hinchante, son biodegradables.

5 En una configuración alternativa conforme a la invención las partículas expandibles son porosas. En una configuración alternativa conforme a la invención las partículas expandibles no son porosas.

En una configuración se ha previsto que el agente hinchante sea un hidrogel.

10 De acuerdo con la invención el hidrogel es preferiblemente carboximetilcelulosa. De acuerdo con la invención el hidrogel contiene preferiblemente carboximetilcelulosa. De acuerdo con la invención el hidrogel consta preferiblemente de un polisacárido. De acuerdo con la invención el hidrogel contiene preferiblemente al menos un polisacárido. De acuerdo con la invención el hidrogel es preferiblemente ácido hialurónico. De acuerdo con la invención el hidrogel contiene preferiblemente ácido hialurónico. De acuerdo con la invención el agente hinchante
15 contiene distintos componentes, en particular mezclas de los componentes aquí expuestos como la carboximetilcelulosa, los polisacáridos y/o el ácido hialurónico.

En una configuración conforme a la invención, el hidrogel puede ser polietilenglicol (PEG). En una configuración conforme a la invención, el hidrogel puede contener polietilenglicol (PEG). En una configuración conforme a la invención, el hidrogel puede ser poliácridamida. En una configuración conforme a la invención, el hidrogel puede
20 contener poliácridamida.

En una configuración se puede prever que el agente hinchante conste de al menos una partícula expandible de un polisacárido.

25 En una configuración se puede prever especialmente que el agente hinchante conste de al menos una partícula expandible a base de una glucosamina.

En una configuración se puede prever en particular todas las partículas expandibles se compongan del mismo material o de materiales distintos.

30 De acuerdo con la invención se desencadena preferiblemente la deformación, en particular la expansión del agente hinchante a través de la absorción del líquido, preferiblemente de un líquido que contiene biomoléculas y/o células, en particular la sangre.

35 De acuerdo con la invención al menos una partícula expandible tiene un tamaño de partícula de 0,1 μm hasta 10 mm.

En una configuración alternativa conforme a la invención al menos una partícula expandible tiene un tamaño de partícula de 0,1 mm hasta 10 mm.

40 En una configuración alternativa conforme a la invención al menos una partícula expandible tiene un tamaño de partícula de al menos 0,1 μm . En una configuración alternativa conforme a la invención al menos una partícula expandible tiene un tamaño de partícula de al menos 1 μm . En una configuración alternativa conforme a la invención al menos una partícula expandible tiene un tamaño de partícula de al menos 10 μm . En una configuración alternativa conforme a la invención al menos una partícula expandible tiene un tamaño de partícula de al menos 100 μm . En una configuración alternativa conforme a la invención al menos una partícula expandible tiene un tamaño de
45 partícula de al menos 200 μm .

50 En una configuración alternativa conforme a la invención al menos una partícula expandible tiene un tamaño de partícula de como máximo 10 mm. En una configuración alternativa conforme a la invención al menos una partícula expandible tiene un tamaño de partícula de como máximo 5 mm. En una configuración alternativa conforme a la invención al menos una partícula expandible tiene un tamaño de partícula de como máximo 1 mm.

55 En una configuración alternativa conforme a la invención el tamaño de partícula de la partícula expandible y no deformable es al menos de 0,0001 mm. En una configuración alternativa conforme a la invención el tamaño de partícula de la partícula expandible y no deformable es al menos de 0,001 mm. En una configuración alternativa conforme a la invención el tamaño de partícula de la partícula expandible y no deformable es al menos de 0,01 mm.

60 En una configuración preferida las partículas expandibles y/o no deformables no están en forma de polvo sino de granulado. En una configuración preferida las partículas expandibles y/o no deformables no están en forma de polvo sino de granulado.

65 En una configuración conforme a la invención el tamaño de partícula es de 0,2 mm hasta 5 mm. En una configuración conforme a la invención el tamaño de partícula es de 0,5 mm hasta 5 mm. En una configuración conforme a la invención el tamaño de partícula es de 0,6 mm hasta 5 mm. En una configuración conforme a la invención el tamaño de partícula es de 0,5 mm hasta 4 mm.

En una configuración preferida el tamaño de partícula es al menos de 0,001 mm. En una configuración preferida el tamaño de partícula es al menos de 0,01 mm.

5 En una configuración preferida el tamaño de partícula es al menos de 0,0001 mm. En una configuración preferida el tamaño de partícula es al menos de 0,1 mm. En una configuración preferida el tamaño de partícula es al menos de 0,2 mm. En una configuración preferida el tamaño de partícula es al menos de 0,3 mm. En una configuración preferida el tamaño de partícula es al menos de 0,4 mm. En una configuración preferida el tamaño de partícula es al menos de 0,5 mm. En una configuración preferida el tamaño de partícula es al menos de 0,6 mm.

10 En una configuración preferida el tamaño de partícula es como máximo de 10 mm. En una configuración preferida el tamaño de partícula es como máximo de 5 mm. En una configuración preferida el tamaño de partícula es como máximo de 4 mm. En una configuración preferida el tamaño de partícula es como máximo de 2 mm. En una configuración preferida el tamaño de partícula es como máximo de 1 mm.

15 Los datos de los tamaños de partícula de las partículas expandibles se refieren al tamaño de las partículas en un estado inicial, es decir en un estado no expandido.

En una configuración alternativa se puede prever en particular que las partículas del conjunto de partículas expandibles se presenten en un único tamaño de partícula.

20 En una configuración alternativa se puede prever también que las partículas del conjunto de partículas expandibles se presenten al menos en dos tamaños distintos de partícula. En una configuración alternativa se puede prever también que las partículas del conjunto de partículas expandibles se presenten en dos tamaños distintos de partícula. En una configuración alternativa se puede prever también que las partículas del conjunto de partículas expandibles se presenten en tres tamaños distintos de partícula. En una configuración alternativa se puede prever también que las partículas del conjunto de partículas expandibles se presenten en cuatro tamaños distintos de partícula. En una configuración alternativa se puede prever también que las partículas del conjunto de partículas expandibles se presenten en cinco tamaños distintos de partícula.

30 En una configuración alternativa se puede prever también que las partículas del conjunto de partículas expandibles de la mezcla del granulado se presenten en uno hasta diez, en particular en uno hasta cinco, pero también en dos hasta diez, en particular en dos hasta cinco tamaños distintos de partícula.

35 En una configuración alternativa se puede prever también que las partículas del conjunto de partículas expandibles de la mezcla de granulado se presenten en una diversidad de tamaños de partícula diferentes.

40 De acuerdo con la invención al menos una partícula deformable es expandible.

De acuerdo con la invención se trata de una partícula expandible entre las partículas deformables.

45 De acuerdo con la invención son preferiblemente expandibles las partículas deformables que han sido predefinidas y controladas dependiendo de la acción de la fuerza.

De acuerdo con la invención la deformación de al menos una partícula deformable se realiza preferiblemente mediante un cambio de volumen de la partícula.

50 En relación con la presente invención, por el "volumen" de partícula deformable, y en especial del agente hinchante se entiende el volumen que está limitado por las caras exteriores de las partículas o del agente hinchante. Las partículas deformables se presentan preferiblemente en un volumen de partida, preferiblemente original, que puede variar a otro volumen por el contacto con un líquido, en particular por la absorción de líquido. Un cambio de volumen significa un cambio del volumen de partida, en particular un cambio significativo del volumen de partida, preferiblemente un incremento del volumen de partida. El cambio puede ser, por ejemplo, un cambio del volumen de partida de al menos un 1%, preferiblemente del 5%, preferiblemente del 10%, preferiblemente del 15%, preferiblemente del 20%, preferiblemente del 30%, preferiblemente del 40%, preferiblemente del 50%, preferiblemente del 60%, preferiblemente del 70%, preferiblemente del 80%, preferiblemente del 90%, en el caso de un incremento preferiblemente del 100%, preferiblemente del 150%, preferiblemente del 200%, o preferiblemente del 300%, por ejemplo por expansión de las partículas.

60 En una configuración conforme a la invención tiene lugar la expansión de una partícula deformable en las tres direcciones espaciales. En una configuración conforme a la invención alternativa tiene lugar la expansión en una o dos direcciones espaciales. En una configuración conforme a la invención alternativa tiene lugar la expansión en una dirección espacial. Una expansión dirigida se puede conseguir por medio de un revestimiento, en particular un revestimiento con un fuelle. La expansión dirigida puede realizarse también por medio de una envoltura que en distintos lugares tiene distinto grosor y se desencadena por tanto con diferente rapidez. Luego tiene lugar una

expansión en las zonas del agente hinchante, en las cuales la envoltura se desencadena rápidamente y no en aquellos lugares donde la envoltura no se desencadena.

5 De acuerdo con la invención es preferible que el cambio de volumen de las partículas deformables se realice por el contacto y la absorción de líquido, preferiblemente de un líquido que contenga biomoléculas y/o células, preferiblemente sangre, por las partículas, por ejemplo por el agente hinchante. De acuerdo con la invención es preferible que el líquido sea agua. De acuerdo con la invención es preferible que el líquido sea un fluido corporal. De acuerdo con la invención es preferible que el líquido sea un fluido intersticial. De acuerdo con la invención es preferible que el líquido sea sangre. De acuerdo con la invención el líquido absorbido no tiene más de 150 kDa en componentes sólidos, en particular no más de 100 kDa, especialmente no más de 50 kDa.

10 De acuerdo con la invención es preferible que el cambio de volumen de las partículas deformables sea un incremento de volumen.

15 Mediante la preparación de la mezcla de granulado conforme a la invención se consigue que ésta se introduzca en un defecto óseo, por ejemplo, se aplique quirúrgicamente. Tras la introducción en el defecto óseo se ha previsto de acuerdo con la invención, que el volumen de las partículas deformables debido a un contacto con un líquido y una migración del líquido, en particular una absorción del líquido, cambie, es decir se incremente o reduzca, pero en particular se expanda. Mediante el cambio de volumen de las partículas deformables, se modifican las partículas deformables en su forma y/o tamaño, en particular su superficie y por tanto aumenta el volumen encerrado en ellas. Esto hace que tras introducir la mezcla de granulado en el defecto óseo, las células o compuestos celulares osteogénicos adheridos de forma lenta y definida a las partículas, en especial a las partículas deformables y a las no deformables, siempre que exista una distancia eficaz para la distracción respecto a las partículas, estén expuestos a una tensión, es decir a un impulso biomecánico. Mediante la extensión o expansión definida de las partículas deformables en un defecto óseo y el movimiento unido a ellas de las partículas no deformables y la distracción correspondiente a las células adheridas a las partículas se alcanza una distracción del callo tridimensional. De este modo se forma en todo el defecto debido a la distracción, la etapa previa de un callo, que únicamente debe ser osificado. Preferiblemente este estímulo actúa sobre todas las células al mismo tiempo. De acuerdo con la invención es posible transmitir impulsos biomecánicos directamente sobre los osteoblastos sin que sea necesario en los fibroblastos. La distracción puede actuar sobre los osteoblastos con fuerzas comparativamente pequeñas. Los impulsos de la distracción son transmitidos a la mayoría de osteoblastos a través de las partículas no deformables, en particular cuando en la mezcla de granulado hay más partículas no deformables que deformables y/o cuando las partículas no deformables son más grandes que las partículas deformables.

35 La mezcla de granulado conforme a la invención se puede emplear preferiblemente en procedimientos, en particular procedimientos conforme a la invención, para la regeneración ósea, especialmente para la distracción tridimensional del callo.

40 De acuerdo con la invención la mezcla de granulado conforme a la invención transmite impulsos biomecánicos, especialmente impulsos de expansión o de presión sobre las células que rodean la mezcla de granulado, de manera que estas son distraídas o comprimidas a distancias de al menos 0,5 μm , en particular de 1 μm , más preferiblemente de 2 μm , máximo de 10 μm hasta 100 μm , en especial preferiblemente de 1000 μm , en particular de 1 cm, como máximo preferiblemente de hasta 10 cm. La mezcla de granulado conforme a la invención modifica de acuerdo con la invención, preferiblemente, la longitud y/o anchura de las partículas deformables con respecto a las dimensiones antes mencionadas. Mediante este cambio de dimensiones en longitud y/o anchura de las partículas deformables se transmiten los impulsos biomecánicos a las células de alrededor. Por ejemplo, las células que tienen al menos dos puntos de adherencia a las partículas, son expansionadas mediante el cambio de dimensiones. Las células que rodean las partículas pueden experimentar asimismo un impulso por el cambio de dimensiones. También es posible la transmisión de los impulsos a través de la red de fibrina propia del cuerpo. Sin embargo, los impulsos son transmitidos a las células a través de las partículas no deformables, puesto que las partículas no deformables que rodean las partículas deformables en la mezcla de granulado, son desplazadas por la deformación de las partículas deformables.

55 La deformación de las partículas deformables produce no solo una transmisión del impulso a los osteoblastos, sino que desplaza también las partículas no deformables que rodean las partículas deformables, de manera que las partículas no deformables asimismo por el movimiento pueden transmitir impulsos a los osteoblastos. Por tanto, las partículas no deformables pueden ampliar la superficie para adherirse a los osteoblastos y para transmitir los impulsos a los osteoblastos, que normalmente solo es perfilada por las partículas deformables. Esto puede conducir a una reducción de costes, en particular cuando las partículas deformables son más caras de fabricar que las no deformables.

60 Los impulsos pueden por tanto de un modo sorprendente y preferido, ser controlados por las dimensiones o mezcla de dimensiones de las partículas deformables y/o no deformables, por ejemplo, en lo que se refiere a su intensidad, duración y/o velocidad.

65

Por tanto el experto puede elegir la composición de las partículas en una mezcla de granulado conforme a la invención, de manera que se realice la transmisión del impulso a las células en los parámetros por él deseados, por ejemplo, en lo que se refiere a la duración de la distracción, la velocidad de la distracción y/o la intensidad de la distracción.

Por tanto el experto puede influir fácilmente en estos parámetros, es decir mediante un simple cambio de magnitudes y/o del porcentaje de mezcla de las partículas en la mezcla de granulado. Además, una mezcla de granulado conforme a la invención se fabrica de forma simple y económica. Por ejemplo, se pueden mezclar partículas no deformables convencionales de la tecnología actual con las partículas deformables sin gran gasto.

De acuerdo con la invención se transmiten preferiblemente los impulsos biomecánicos con una frecuencia de distracción de 1 mm/día como máximo. De acuerdo con la invención se transmiten preferiblemente los impulsos de expansión con una frecuencia de distracción de 1mm/día como máximo. De acuerdo con la invención se transmiten preferiblemente los impulsos de presión con una frecuencia de distracción de 1mm/día como máximo

De acuerdo con la invención se adapta preferiblemente la cinética de degradación de las partículas deformables al esquema de tiempo de una distracción realizada con la mezcla de granulado conforme a la invención. De acuerdo con la invención el material de la partícula deformable es deformable y/o expandible, contraíble de un modo predefinido y controlado, en función de una fuerza externa. El material puede tener propiedades plásticas o elásticas. Estas propiedades del material permiten modificar de forma predefinida y controlada, de un modo reversible o irreversible la capacidad prevista conforme a la invención de las partículas deformables,

De acuerdo con la invención el volumen de partida de las partículas deformables varía con una velocidad predeterminada. De acuerdo con la invención, la velocidad, con la que el volumen de partida de las partículas deformables puede cambiar, es preferiblemente tan grande, que las células adheridas a las partículas, es decir a las partículas deformables y/o a las partículas no deformables, y/o las células que rodean las partículas son distraídas y comprimidas como máximo a 1,5 mm/día, en particular a 1,2 mm/día, especialmente a 1mm/día, como máximo preferiblemente a 0,9 mm/día.

En una configuración preferida el volumen de las partículas deformables puede variar de forma predefinida y controlada con una velocidad, a la cual se consiga una expansión o contracción de un volumen de $1000 \mu\text{m}^3$ hasta $216000 \mu\text{m}^3$, de máximo 0,6 mm por día en al menos una coordenada espacial, en particular de cómo máximo 0,577 mm por día, especialmente de máximo 0,55 mm por día, especialmente de cómo máximo 0,5 mm por día. En una configuración preferida el volumen puede variar de forma predefinida y controlada con una velocidad, a la cual se consiga una expansión o contracción de un volumen de $1000 \mu\text{m}^3$ hasta $216000 \mu\text{m}^3$, en al menos una coordenada espacial de al menos 0,01mm por día, preferiblemente de al menos 0,1 mm por día, especialmente de al menos 0,2 mm por día, como máximo preferiblemente de al menos 0,5 mm por día.

En una configuración preferida el volumen de las partículas deformables puede variar de forma predefinida y controlada con una velocidad, a la cual tenga lugar una expansión o contracción de entre $10 \mu\text{m}$ y $60 \mu\text{m}$ de longitud de la diagonal espacial del volumen de agente hinchante de cómo máximo 0,6 mm por día, preferiblemente de cómo máximo 0,577 mm por día, especialmente de máximo 0,55 mm por día, especialmente de cómo máximo 0,5 mm por día. En una configuración preferida el volumen puede variar de forma predefinida y controlada con una velocidad, a la cual se consiga una expansión o contracción de entre $10 \mu\text{m}$ y $60 \mu\text{m}$ de longitud de la diagonal espacial del volumen de agente hinchante de al menos 0,01 mm por día, preferiblemente de al menos 0,1 mm por día, especialmente de al menos 0,2 mm por día, de cómo máximo al menos 0,5 mm por día.

De acuerdo con la invención las partículas deformables se han configurado preferiblemente de tal manera que el cambio del volumen de partida de la partícula deformable se puede realizar de forma continuada. De acuerdo con la invención las partículas deformables se han configurado preferiblemente de tal manera que el cambio del volumen de partida de la partícula deformable se puede realizar de forma discontinua.

En relación con la presente invención se entiende por "predefinido y controlado" aquel cambio del volumen de partida, en particular una expansión o una contracción, que transcurre por un determinado recorrido y/o por un predeterminado volumen y su velocidad, es decir la velocidad de expansión, la velocidad de contracción o la velocidad de cambio de volumen se ha predeterminado asimismo, es decir se ha elegido conscientemente. De acuerdo con la invención un cambio de volumen puede ser únicamente un cambio de la forma del volumen. De acuerdo con la invención se puede elegir también el momento del inicio de la expansión, de la contracción o del cambio de volumen de forma predeterminada, es decir conscientemente.

En relación con la presente invención se entiende por "expansión" un incremento de las partículas deformables a lo largo de al menos un eje espacial. De acuerdo con la invención el incremento tiene lugar preferiblemente a lo largo de un eje espacial. De acuerdo con la invención el incremento tiene lugar preferiblemente a lo largo de dos ejes espaciales. De acuerdo con la invención el incremento tiene lugar preferiblemente a lo largo de los tres ejes espaciales.

En relación con la presente invención se entiende por “contracción” una disminución de las partículas deformables a lo largo de al menos un eje espacial. De acuerdo con la invención el incremento tiene lugar preferiblemente a lo largo de al menos un eje espacial, preferiblemente a lo largo de un eje espacial, dos ejes espaciales o los tres ejes espaciales.

5 Al menos una partícula deformable se mezcla conforme a la invención con al menos una partícula no deformable.

10 En una configuración en particular se puede prever, que al menos una partícula no deformable contenga un material sustitutivo óseo.

En una configuración en particular se puede prever, que al menos una partícula no expandible contenga un material sustitutivo óseo.

15 En una configuración en particular se puede prever, que el material sustitutivo óseo sea un material sustitutivo óseo orgánico o inorgánico.

En una configuración en particular se puede prever, que el material sustitutivo óseo sea alógeno o autógeno.

20 En una configuración en particular se puede prever, que al menos una partícula no expandible contenga hidroxilapatita y/o fosfato de tricalcio.

25 En una configuración en particular se puede prever, que al menos una partícula no deformable contenga hidroxilapatita. En una configuración en particular se puede prever que al menos una partícula no deformable contenga fosfato tricálcico. En una configuración en particular se puede prever que al menos una partícula no deformable comprenda hidroxilapatita. En una configuración en particular también se puede prever que al menos una partícula no deformable comprenda fosfato de tricalcio.

30 En una configuración en particular se puede prever, que al menos una partícula no expandible contenga hidroxilapatita. En una configuración en particular se puede prever, que al menos una partícula no expandible contenga fosfato de tricalcio. En una configuración en particular se puede prever, que al menos una partícula no expandible se componga de hidroxilapatita. En una configuración en particular se puede prever, que al menos una partícula no expandible se componga de fosfato de tricalcio.

35 En una configuración en particular se puede prever, que la mayoría de partículas no deformables, en particular no expandibles se compongan del mismo o de diferentes materiales.

En una configuración alternativa conforme a la invención, las partículas no deformables son porosas. En una configuración alternativa conforme a la invención las partículas no deformables no son porosas.

40 De acuerdo con la invención es preferible que al menos una partícula no deformable sea fabricada in vitro.

45 En una configuración alternativa conforme a la invención se trata de partículas no deformables que se comercializan en el mercado como partículas conocidas como Bio-Oss® de la empresa Geistlich Pharma AG, BONIT matrix® de la empresa DOT GmbH o cydOS® y Ceros® de la empresa Mathys AG.

De acuerdo con la invención una partícula no deformable tiene preferiblemente un tamaño de partícula de 0,1 µm a 50 mm. De acuerdo con la invención una partícula no expandible tiene preferiblemente un tamaño de partícula de 0,1µm hasta 50 mm.

50 En una configuración conforme a la invención al menos una partícula no deformable tiene una tamaño de partícula de 1µm hasta 50 mm.

55 En una configuración conforme a la invención al menos una partícula no deformable tiene un tamaño de partícula de 0,01mm hasta 10 mm.

En una configuración conforme a la invención al menos una partícula no expandible tiene un tamaño de partícula de 0,01mm hasta 10 mm.

60 En una configuración conforme a la invención el tamaño de partícula es de 0,2 mm hasta 5 mm. En una configuración conforme a la invención el tamaño de partícula es de 0,5 mm hasta 5 mm. En una configuración conforme a la invención el tamaño de partícula es de 0,6 mm hasta 5 mm. En una configuración conforme a la invención el tamaño de partícula es de 0,5mm hasta 4 mm.

65 En una configuración conforme a la invención el tamaño de partícula es de al menos 0,1 mm. En una configuración conforme a la invención el tamaño de partícula es de al menos 0,2 mm. En una configuración conforme a la invención el tamaño de partícula es de al menos 0,3 mm. En una configuración conforme a la invención el tamaño de

partícula es de al menos 0,4 mm. En una configuración conforme a la invención el tamaño de partícula es de al menos 0,5 mm. En una configuración conforme a la invención el tamaño de partícula es de al menos 0,6 mm.

5 En una configuración conforme a la invención el tamaño de partícula es de al menos 10 mm. En una configuración conforme a la invención el tamaño de partícula es como máximo de 5 mm. En una configuración conforme a la invención el tamaño de partícula es como máximo de 4 mm. En una configuración conforme a la invención el tamaño de partícula es como máximo de 2 mm. En una configuración conforme a la invención el tamaño de partícula es como máximo de 1 mm.

10 En una configuración alternativa se ha previsto que las partículas no deformables, en particular las partículas no expandibles se presenten en un único tamaño de partícula.

15 En una configuración alternativa también se puede prever que las partículas del grupo de partículas no deformables, en particular de las partículas no expandibles, se presenten al menos en dos tamaños de partícula distintos. En una configuración alternativa también se puede prever que las partículas del grupo de partículas no deformables, en particular de las partículas no expandibles, se presenten en dos tamaños de partícula distintos. En una configuración alternativa también se puede prever que las partículas del grupo de partículas no deformables, en particular de las partículas no expandibles, se presenten en tres tamaños de partícula distintos. En una configuración alternativa también se puede prever que las partículas del grupo de partículas no deformables, en particular de las partículas no expandibles, se presenten en cuatro tamaños de partícula distintos. En una configuración alternativa también se puede prever que las partículas del grupo de partículas no deformables, en particular de las partículas no expandibles, se presenten en cinco tamaños de partícula distintos.

25 En una configuración alternativa también se puede prever que las partículas del grupo de partículas no deformables, en particular de las partículas no expandibles de la mezcla de granulado se presenten en uno hasta diez, en particular en uno hasta cinco, pero también en dos hasta diez, especialmente en dos hasta cinco distintos tamaños de partícula.

30 En una configuración alternativa también se puede prever que las partículas del grupo de partículas no deformables, en particular de las partículas no expandibles, se presenten en una multitud de tamaños de partícula distintos.

35 En una configuración alternativa conforme a la invención las partículas no deformables en la mezcla de granulado son mayores que las partículas deformables. En una configuración alternativa conforme a la invención las partículas no deformables en la mezcla de granulado son hasta 10 veces mayores, en particular hasta 100 veces mayores que las partículas deformables.

40 De acuerdo con la invención es preferible que al menos una partícula no deformable, no expandible, no contraíble no modifique su forma de algún otro modo, por ejemplo, mediante el cambio del contorno superficial. De acuerdo con la invención es preferible que al menos una partícula no deformable sea no expandible y/o no contraíble. De acuerdo con la invención es preferible que al menos una partícula no deformable sea no expandible y no contraíble.

De acuerdo con la invención es preferible que al menos una partícula no deformable sea no expandible.

45 De acuerdo con la invención es preferible que en el caso de partículas no deformables se trate de partículas no expandibles y no contraíbles.

50 De acuerdo con la invención es preferible que en el caso de partículas no deformables se trate de partículas rígidas. De acuerdo con la invención es preferible que en el caso de partículas no deformables no se produzca un cambio de volumen, por ejemplo por contacto de las partículas con un líquido.

De acuerdo con la invención es preferible que la mezcla de granulado, en particular antes de su uso, no se incruste en una matriz polimérica no expandible, en particular en una matriz.

55 En una configuración alternativa conforme a la invención la mezcla de granulado contiene además de partículas deformables y no deformables incluso células, por ejemplo, células madre.

60 En una configuración alternativa conforme a la invención la mezcla de granulado contiene además de partículas deformables y no deformables incluso factores de crecimiento. Los factores de crecimiento se pueden unir o bien a las partículas, por ejemplo, a las partículas deformables y/o a las partículas no deformables. Sin embargo puede ocurrir que los factores de crecimiento no estén unidos a las partículas .

65 La presente invención se refiere también a un método para la fabricación de una mezcla de granulado conforme a la invención, donde al menos una partícula deformable, en especial expandible, en particular una multitud de partículas deformables, en particular expandibles, y al menos una partícula no deformable, especialmente no expandible, especialmente una multitud de partículas no deformables, especialmente no expandibles, se mezclan.

La presente invención se refiere también a un método para la regeneración de un hueso, donde al menos una mezcla de granulado conforme a la invención se introduce en una zona defectuosa de un hueso.

5 La presente invención se refiere también al método medicinal donde se emplea una mezcla de granulado conforme a la invención.

10 La invención se refiere también a la primera indicación medicinal de una mezcla de granulado de partículas deformables, especialmente expandibles y no deformables, en particular partículas no expandibles, especialmente de una mezcla de granulado conforme a la invención.

En una configuración conforme a la invención la mezcla de granulado se introduce en una zona defectuosa de un hueso de manera que al menos una partícula deformable, en particular expandible entre en contacto con un líquido.

15 En una configuración conforme a la invención el defecto óseo se regenera antes de introducir la mezcla de granulado.

20 En el ámbito del método conforme a la invención para la regeneración ósea se introduce en una configuración preferida una mezcla de granulado de partículas deformables y no deformables, en particular una mezcla de granulado conforme a la invención, en una zona defectuosa de un hueso. En esta zona la mezcla de granulado contiene un coágulo de sangre, es decir las superficies de las partículas están en contacto con las células autólogas contenidas en el coágulo de sangre. Tras introducir la mezcla de granulado en la zona defectuosa de un hueso se produce un cambio de volumen, es decir una reducción de volumen o un incremento de volumen debido a un líquido. Esto conduce a una expansión y/o cambio de forma y por tanto al impulso biomecánico deseado de las células osteogénicas depositadas en las partículas no deformables y así a la distracción y con ello regeneración ósea. De acuerdo con la invención se realiza la acción de la fuerza dentro del cuerpo, en particular dentro del defecto óseo.

25 De acuerdo con la invención el cambio de volumen de las partículas deformables puede tener lugar en distintos tamaños. Preferiblemente se produce en aproximadamente un 10% de la expansión longitudinal de las células adheridas a las partículas deformables o bien de los grupos de células.

30 De acuerdo con la invención el cambio del recorrido de expansión es al menos de 0,5 μm , en particular de al menos 1 μm , más preferiblemente de al menos 10 μm , todavía más preferible de al menos 100 μm , en especial de al menos 1000 μm , muy especialmente de al menos 10 mm, y preferiblemente de al menos 100 mm.

35 De acuerdo con la invención el cambio del recorrido de expansión es como máximo de 100 mm, en particular de como máximo 10 mm, muy especialmente de máximo 1000 μm , muy especialmente de como máximo 10 μm , en particular de máximo 1 μm y preferiblemente como máximo de 0,5 μm .

40 De acuerdo con la invención el recorrido de distracción es preferiblemente de 5 mm hasta 10 mm.

De acuerdo con la invención la fuerza de distracción de las partículas deformables debe ser mayor que la fuerza de contracción del andamiaje de fibrina o del coágulo de sangre.

45 De acuerdo con la invención la distracción empieza mediante la deformación, expansión o contracción de las partículas deformables un día después de la introducción de la mezcla de granulado en el defecto óseo. De acuerdo con la invención la distracción empieza mediante la deformación, expansión o contracción de las partículas deformables una semana después de la introducción de la mezcla de granulado en el defecto óseo. El inicio de la distracción puede determinarse mediante una envoltura de las partículas deformables, en particular por el grosor de la envoltura.

50 En una configuración conforme a la invención la distracción tiene lugar durante un periodo de tiempo de varios días o semanas. En una configuración conforme a la invención la distracción tiene lugar durante un periodo de tiempo de varios días. En una configuración conforme a la invención la distracción tiene lugar durante un periodo de tiempo de varias semanas.

55 En una configuración conforme a la invención la distracción tiene lugar durante un periodo de tiempo de al menos un día, en particular al menos 2 días y como máximo 300 días, especialmente un máximo de 100 días.

60 En una configuración conforme a la invención la distracción tiene lugar durante un periodo de tiempo de al menos un día. En una configuración conforme a la invención la distracción tiene lugar durante un periodo de tiempo de al menos 2 días. En una configuración conforme a la invención la distracción tiene lugar durante un periodo de tiempo de al menos 5 días. En una configuración conforme a la invención la distracción tiene lugar durante un periodo de tiempo de al menos 10 días.

65 En una configuración conforme a la invención la distracción tiene lugar durante un periodo de tiempo de máximo 300 días. En una configuración conforme a la invención la distracción tiene lugar durante un periodo de tiempo de

máximo 100 días. En una configuración conforme a la invención la distracción tiene lugar durante un periodo de tiempo de máximo 50 días.

5 En una configuración conforme a la invención la distracción tiene lugar durante un periodo de tiempo de varios días, en particular durante un periodo de tiempo de 5 hasta 20 días, especialmente durante un periodo de tiempo de unos 10 días, en particular de 10 días.

10 De acuerdo con la invención la velocidad del cambio de volumen es preferiblemente de al menos tanto, que las células adheridas a las partículas son distraídas al menos 1 $\mu\text{m}/\text{día}$. De acuerdo con la invención la velocidad del cambio de volumen es preferiblemente de al menos tanto, que las células adheridas a las partículas son distraídas entre 0,4 mm/día y 1 mm/día. De acuerdo con la invención la velocidad del cambio de volumen es preferiblemente como máximo tan alta, que las células adheridas a las partículas o bien al tejido osteogénico son distraídas como máximo 1 mm/día. Una frecuencia de distracción más rápida de 1 mm/día conduce a la diferenciación del tejido conjunto en lugar de los huesos. Mediante el cambio de volumen las partículas deformables transmiten impulsos biomecánicos a las partículas deformables y no deformables contenidas en el coágulo de sangre y a las células adheridas a las partículas deformables y no deformables, que desencadenan fuerzas de regeneración propias del cuerpo, por lo que se forma nuevo material óseo autólogo. Este no se diferencia del material óseo original, que rodea el defecto. Mediante el cambio de volumen de las partículas deformables, se produce una transmisión de impulsos biomecánicos por todo el espacio, que se puede tomar de la mezcla de granulado, de manera que básicamente se transfiera a más células un impulso biomecánico que en una osteogénesis de distracción normal. De acuerdo con la invención se transmite preferiblemente el impulso biomecánico tanto de las partículas deformables directamente a los osteoblastos como también de las partículas no deformables a los osteoblastos.

25 En una configuración conforme a la invención la distracción tiene lugar en las tres direcciones espaciales. En una configuración alternativa conforme a la invención la distracción tiene lugar en una o dos direcciones espaciales. En una configuración alternativa conforme a la invención la distracción tiene lugar en una dirección espacial. Sin estar enlazada con la teoría, en muchas situaciones puede ser preferible que la distracción se oriente en una dirección espacial, para que la distracción realice un posible enderezamiento de las fibras.

30 En una distracción conforme a la invención los impulsos biomecánicos pueden ser transmitidos conforme a la invención preferiblemente no solo directamente sobre los osteoblastos, que se adhieren a las partículas, sino que también de forma indirecta a través de los fibroblastos. Los fibroblastos adheridos a las partículas transmiten preferiblemente conforme a la invención el impulso de distracción de forma dosificada sobre los osteoblastos. Sin que ello esté relacionado con la teoría, una vez concluida la distracción, también los fibroblastos en la denominada zona nula se conectarán con los osteoblastos y formarán asimismo huesos. En caso de una velocidad de distracción reducida se modifica el número de fibroblastos que interconectan con los osteoblastos.

35 Una osteogénesis por distracción a nivel técnico transfiere por el contrario los impulsos biomecánicos a través de una superficie límite bidimensional de huesos u otro material solamente en aquellas células que contactan directamente con esta superficie límite bidimensional. Sin que esté relacionado con la teoría, con el método conforme a la invención se puede conseguir tanto una distracción celular como una distracción del tejido.

40 En relación con esta invención se entiende por una distracción celular la distracción de algunas células, en particular los osteoblastos. Estas células se depositan en las partículas deformables o no deformables y experimentan mediante la deformación de las partículas deformables directa o indirectamente, unos impulsos de distracción. En una configuración conforme a la invención un impulso de distracción que experimenta una célula, en particular un osteoblasto, es de 1 μm hasta 200 μm . En una configuración conforme a la invención el recorrido de la distracción correspondiente a una célula, en particular a un osteoblasto, es al menos de 1 μm hasta como máximo de 10 μm . En una configuración conforme a la invención el recorrido de la distracción correspondiente a una célula, en particular a un osteoblasto, es al menos de 10 μm hasta como máximo de 200 μm .

En una configuración conforme a la invención la velocidad con la cual una célula es arrastrada, en particular un osteoblasto, es al menos de 1 $\mu\text{m}/\text{día}$.

55 En relación con esta invención se entiende por distracción de un tejido la distracción de un tejido, por ejemplo un tejido óseo, en particular un callo. El tejido consta de una multitud de células, en particular de osteoblastos. El tejido, en particular un callo, descansa sobre las partículas deformables o no deformables y experimenta los impulsos de la distracción directa o indirectamente, a través de la deformación de las partículas deformables. En una configuración conforme a la invención un impulso de distracción que experimenta un tejido, en especial un callo, equivale a 1 μm hasta 1000 μm . En una configuración conforme a la invención el recorrido de la distracción que experimenta un tejido, en especial un callo, es de 10 μm hasta 30 μm . En una configuración conforme a la invención el recorrido de la distracción que experimenta un tejido, en especial un callo, equivale a 10 μm hasta 3 cm. En una configuración conforme a la invención el recorrido de la distracción que experimenta un tejido, en especial un callo, es de 10 μm hasta 10 mm. En una configuración conforme a la invención el recorrido de la distracción que experimenta un tejido, en especial un callo, equivale al menos a 0,2 mm hasta un máximo de 5 mm.

- En una configuración conforme a la invención el recorrido de la distracción que experimenta un tejido, en especial un callo, es de al menos 10 μm . En una configuración conforme a la invención el recorrido de la distracción que experimenta un tejido, en especial un callo, es de al menos 100 μm . En una configuración conforme a la invención el recorrido de la distracción que experimenta un tejido, en especial un callo, es de al menos 1 mm. En una configuración conforme a la invención el recorrido de la distracción que experimenta un tejido, en especial un callo, es como máximo de 30 cm. En una configuración conforme a la invención el recorrido de la distracción que experimenta un tejido, en especial un callo, es como máximo de 10 cm. En una configuración conforme a la invención el recorrido de la distracción que experimenta un tejido, en especial un callo, es como máximo de 3 cm. En una configuración conforme a la invención el recorrido de la distracción que experimenta un tejido, en especial un callo, es como máximo de 1 cm. En una configuración conforme a la invención el recorrido de la distracción que experimenta un tejido, en especial un callo, es como máximo de 0,5 cm.
- En una configuración conforme a la invención la velocidad con la que un tejido, en especial un callo es retirado, es al menos de 10 $\mu\text{m}/\text{día}$. En una configuración conforme a la invención la velocidad con la que un tejido, en especial un callo es retirado, es al menos de 0,1 mm/día. En una configuración conforme a la invención la velocidad con la que un tejido, en especial un callo es retirado, es al menos de 0,25 mm/día. En una configuración conforme a la invención la velocidad con la que un tejido, en especial un callo es retirado, es como máximo de 1 mm/día. En una configuración conforme a la invención la velocidad con la que un tejido, en especial un callo es retirado, es aproximadamente de 1mm/día.
- En una configuración conforme a la invención la velocidad con la que un tejido, en especial un callo es retirado, es al menos de 0,25 mm/día y como máximo de 2 mm/día. En una configuración conforme a la invención la velocidad con la que un tejido, en especial un callo es retirado, es al menos de 0,5 mm/día y como máximo de 1 mm/día. En una configuración conforme a la invención la velocidad con la que un tejido, en especial un callo es retirado, es al menos de 0,5 mm/día y como máximo de 1,5 mm/día.
- La invención plantea por tanto un procedimiento en el que una mezcla de granulado de partículas deformables y no deformables se introduce en un defecto óseo y las partículas deformables modifican su volumen y/o su forma en el defecto óseo. Mediante el cambio de volumen y/o de forma se transmiten impulsos biomecánicos a las células, en particular a los osteoblastos que se encuentran en la cara exterior de las partículas deformables y no deformables, por lo que las células son estimuladas para la formación de huesos. Las partículas transmiten por tanto los impulsos biomecánicos para aprovechar las fuerzas de regeneración propias del organismo.
- El método conforme a la invención es por tanto una distracción tridimensional. Por una "distracción tridimensional" se entiende una regeneración ósea distractiva de acuerdo con la invención, en la que los estímulos biomecánicos no solo son transmitidos a la superficie límite de un fragmento óseo, es decir en un plano bidimensional, sino que tiene lugar una transmisión de estímulos a través de un volumen determinado, es decir tridimensionalmente.
- De acuerdo con la invención puede preverse que se lleva a cabo la distracción a lo largo de un eje espacial. Por ejemplo mediante el uso de una configuración alternativa de las partículas deformables, donde la longitud de las partículas se modifica, por ejemplo, por un fuelle.
- El método conforme a la invención utiliza como bioreactor el mecanismo de curación de heridas propio del organismo. La formación ósea tiene lugar por tanto en condiciones naturales, de manera que se tienen en cuenta aspectos necesarios como los factores de crecimiento, las hormonas, la composición celular, todo ello de una manera implícita. Por tanto el método conforme a la invención vence o supera tanto problemas que se pueden formar por la gestión altamente compleja de una regeneración ósea, así como también por los problemas de una lenta y complicada regeneración ósea mediante el método de distracción de la tecnología actual.
- De acuerdo con la invención el defecto óseo se regenera antes de introducir el dispositivo conforme a la invención. De acuerdo con la invención el defecto óseo es regenerado preferiblemente en el método conforme a la invención mediante cirugía antes de introducir el dispositivo conforme a la invención, y en particular se produce una hemorragia. Mediante la regeneración quirúrgica y la hemorragia creada se forma un coágulo de sangre en el defecto óseo.
- Tras la regeneración quirúrgica del defecto óseo, se introduce preferiblemente de acuerdo con la invención una mezcla de granulado conforme a la invención en el defecto óseo. Las partículas son rodeadas por el coágulo de sangre formado, en particular, totalmente rodeadas y encerradas. Por lo que las partículas deformables y también el agente hinchante entran en contacto con un líquido, es decir con la sangre del coágulo de sangre.
- De acuerdo con la invención la mezcla de granulado se introduce en una zona del defecto óseo de manera que el agente hinchante de las partículas deformables entra en contacto con un líquido.
- De acuerdo con la invención las partículas deformables modifican preferiblemente su volumen a partir de un momento determinado. De acuerdo con la invención las partículas deformables modifican preferiblemente su volumen a partir de un día. De acuerdo con la invención las partículas deformables modifican preferiblemente su

- volumen al cabo de una semana. Sin que tenga relación con la teoría, el coágulo de sangre no se contrae sino que se incrementa en función del aumento de volumen de las partículas deformables. Las células activadas por la mezcla de granulado pueden transformarse en osteoblastos proliferantes, que producen una matriz extracelular, y se puede formar un callo, que seguidamente se osifica. Si las partículas deformables son preferiblemente biodegradables conforme a la invención, estas serán resorbidas y/o metabolizadas. Por tanto el defecto óseo se puede rellenar de tejido óseo, y ello ocurre preferiblemente gracias a los impulsos biomecánicos descritos de la mezcla de granulado. Por tanto se puede prescindir de acuerdo con la invención, de factores de crecimiento y otras sustancias además de la mezcla de granulado. El material óseo recién formado se distingue preferiblemente de acuerdo con la invención tanto en su valor histológico como biológico o medicinal del hueso original que lo rodea.
- De acuerdo con la invención el tiempo de resorción de las partículas deformables es preferiblemente de uno hasta 2 años, en particular preferiblemente de alrededor de 1,5 años, especialmente de 1,5 años.
- Puesto que las partículas deformables son biodegradables conforme a la invención, se puede aprovechar el espacio que se forma al desintegrarse el dispositivo, para la matriz extracelular. La degradación de las partículas deformables se puede ajustar preferiblemente conforme a la invención de manera que, incluso después de pocas semanas se degraden las partículas, después de que se hayan disparado los estímulos biomecánicos, y el espacio formado haya sido ocupado por la matriz extracelular.
- En una alternativa conforme a la invención se pueden emplear partículas deformables en el entorno del método conforme a la invención, cuyo revestimiento tenga propiedades adhesivas celulares. La superficie del revestimiento tiene preferiblemente propiedades adhesivas celulares. La superficie del revestimiento tiene un papel en el crecimiento de las células del coágulo de sangre. Una adherencia preferida conforme a la invención de las células al revestimiento se puede ver influida por su química superficial y por la física superficial así como por la topografía superficial. De acuerdo con la invención la superficie del revestimiento es preferiblemente hidrófila. Para las células que crecen se prefiere conforme a la invención la interacción entre la membrana celular cargada negativamente y las propiedades eléctricas de la superficie del revestimiento.
- La presente invención hace referencia también a la utilización de una mezcla de granulado conforme a la invención para la regeneración de un hueso, donde la mezcla de granulado se inserta en una región defectuosa del hueso.
- La presente invención se refiere también al uso de partículas deformables, en particular partículas expandibles y no deformables, para la fabricación de una mezcla de granulado, especialmente de una mezcla de granulado conforme a la invención, para la regeneración de un hueso, donde la mezcla de granulado se introduce en una zona defectuosa de un hueso.
- La presente invención se refiere también a una mezcla de granulado que contiene al menos una partícula deformable, especialmente expandible y al menos una partícula no deformable, en particular no expandible, especialmente una mezcla de granulado conforme a la invención, para su uso en la regeneración de un hueso.
- La invención se refiere también a la segunda indicación medicinal de una mezcla de granulado de partículas deformables, especialmente expandibles y no deformables, en especial no expandibles, especialmente a una mezcla de granulado conforme a la invención, para la regeneración de un hueso, en particular de un hueso en la zona de la mandíbula.
- La invención se refiere también al empleo de una mezcla de granulado conforme a la invención para la fabricación de un kit para la regeneración ósea.
- La invención se refiere también a un kit para la regeneración ósea, que contiene una multitud de partículas deformables, en particular expandibles y una multitud de partículas no deformables, en particular no expandibles. Especialmente la invención se refiere a un kit para la regeneración ósea, que contiene una mezcla de granulado conforme a la invención.
- De acuerdo con la invención los kits mencionados contienen preferiblemente al menos un instrumento quirúrgico, en particular al menos un aplicador, por ejemplo una jeringa, y una cápsula para el alojamiento de la mezcla de granulado. El kit contiene preferiblemente conforme a la invención un envase que permite un almacenamiento estéril de la mezcla de granulado.
- Los componentes del kit de la mezcla de granulado se han clasificado preferiblemente de acuerdo con la invención.
- A la mezcla de granulado se pueden añadir otros dispositivos como un instrumento quirúrgico, un manual de uso y/o un envase.
- Las configuraciones preferidas conforme a la invención y alternativas de la mezcla de granulado se entienden también como configuraciones preferidas conforme a la invención y alternativas de un empleo conforme a la

invención y como configuraciones preferidas conforme a la invención y alternativas de la mezcla de granulado conforme a la invención.

5 Otras configuraciones preferidas de la invención se deducen de las subreivindicaciones. La invención se aclara con ayuda del ejemplo y de las figuras siguientes.

La figura 1 muestra esquemáticamente un kit que comprende una mezcla de granulado en un aplicador en forma de una jeringa.

10 La figura 2 muestra esquemáticamente una mezcla de granulado introducida en un defecto óseo antes y después del cambio de volumen de las partículas expandibles contenidas en la mezcla.

Ejemplo

15 La figura 1 muestra un kit 100, que contiene una jeringa de aplicación 10 de metal estéril, en cuyo extremo abierto se ha colocado una cápsula desechable 30, por ejemplo de plástico. La cápsula desechable 30 está provista de una tapa protectora 40. En la cápsula desechable 30 se encuentra una mezcla de granulado conforme a la invención 50 a base de partículas deformables y no deformables. La mezcla de granulado se inyecta en un defecto óseo no representado, por ejemplo de la región maxilar.

20 El kit 100 conforme a la invención sirve para inyectar la mezcla de granulado 50 en un defecto óseo. Una vez introducida en el defecto óseo varía el volumen del agente hinchante de las partículas deformables debido a la estructura y composición de las partículas deformables y por el contacto con el líquido, lo que conduce a una expansión, contracción y/o alteración de la forma de las partículas deformables. De este modo son distraídas las partículas no deformables y las células óseas depositadas mientras tanto en las partículas deformables y no deformables para la regeneración ósea.

25 La figura 2 muestra dos partículas 51 deformables y varias partículas 52 no deformables de una mezcla de granulado 50 en un defecto óseo 200, y justo después de la introducción de la mezcla de granulado 50 en el defecto óseo 200, por ejemplo mediante un kit 100. Las partículas deformables 51 están rodeadas de envolturas 60. Las partículas deformables 51 pueden constar, por ejemplo, de un agente hinchante. Tras introducir la mezcla en el defecto 200, se descompone biológicamente y se degrada la envoltura, que puede ser por ejemplo de gelatina. La figura 2B muestra la situación tras la disgregación de las envolturas 60. Las partículas deformables 51 entran ahora en contacto directo con el líquido que se encuentra en el defecto óseo, en particular sangre, de manera que tal como se representa esquemáticamente mediante una doble flecha en la figura 2B, el volumen de las partículas deformables 51 se incrementa en el eje longitudinal. Este incremento de volumen de las partículas deformables 51 conduce a partículas expandibles 51, tal como se puede ver en la figura 2C. La expansión conduce a un desplazamiento de las partículas no deformables 52 y por tanto a una distracción de las células 80 adheridas y depositadas en las partículas deformables y no deformables 51/52.

40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Mezcla de granulado adecuada para la regeneración de un hueso, que contiene al menos una partícula expandible y al menos una partícula no deformable, en la que al menos una partícula expandible contiene un agente hinchante y donde el agente hinchante de al menos una partícula expandible está recubierto por un revestimiento biodegradable o por un envoltorio biodegradable.
- 10 2. Mezcla de granulado conforme a la reivindicación 1, donde la mezcla de granulado contiene una multitud de partículas expandibles y una multitud de partículas no deformables.
3. Mezcla de granulado conforme a una de las anteriores reivindicaciones, donde la mezcla de granulado contiene al menos una partícula expandible y al menos una partícula no deformable.
- 15 4. Mezcla de granulado conforme a una de las anteriores reivindicaciones, donde el porcentaje de mezcla de las partículas expandibles frente a las partículas no deformables en la mezcla de granulado es de 1:99 a 99:1, en base a o respecto al número de partículas.
- 20 5. Mezcla de granulado conforme a una de las anteriores reivindicaciones, donde al menos una partícula expandible está compuesta por un agente hinchante.
6. Mezcla de granulado conforme a una de las anteriores reivindicaciones, donde el agente hinchante es un hidrogel.
- 25 7. Mezcla de granulado conforme a una de las anteriores reivindicaciones, donde la expansión del agente hinchante como resultado de la absorción de líquido, preferiblemente un líquido que contiene biomoléculas y/o células, en particular sangre, es desencadenada por el agente hinchante.
- 30 8. Mezcla de granulado conforme a una de las anteriores reivindicaciones, donde el agente hinchante de al menos una partícula expandible está compuesto por un polisacárido.
9. Mezcla de granulado conforme a una de las anteriores reivindicaciones, donde al menos una partícula expandible tiene un tamaño de partícula de 0,0001 mm hasta 10 mm, en particular de 0,1 mm hasta 10 mm.
- 35 10. Mezcla de granulado conforme a una de las anteriores reivindicaciones, donde las partículas de la pluralidad de partículas expandibles están presentes en al menos dos tamaños de partículas distintos.
11. Mezcla de granulado conforme a una de las anteriores reivindicaciones, donde al menos una partícula no deformable contiene un material sustitutivo del hueso.
- 40 12. Mezcla de granulado conforme a una de las anteriores reivindicaciones, donde al menos una partícula no deformable contiene hidroxiapatita y/o fosfato tricálcico.
13. Mezcla de granulado conforme a una de las anteriores reivindicaciones, donde al menos una partícula no deformable tiene un tamaño de partícula de 0,01 mm a 10 mm; en particular de 0,1 mm a 10 mm.
- 45 14. Método para fabricar una mezcla de granulado conforme a una de las reivindicaciones 1 a 13, donde se mezclan al menos una partícula expandible, en particular una pluralidad de partículas expandibles, y al menos una partícula no deformable, en particular una pluralidad de partículas no deformables.
- 50 15. Mezcla de granulado conforme a una de las reivindicaciones 1 a 13, que contiene al menos una partícula expandible y al menos una partícula no deformable para utilizar en la regeneración de un hueso.
- 55 16. Kit o estuche para la regeneración ósea, que contiene una pluralidad de partículas expandibles conforme a la reivindicación 1 y una pluralidad de partículas no expandibles conforme a la reivindicación 1.

Figura 1

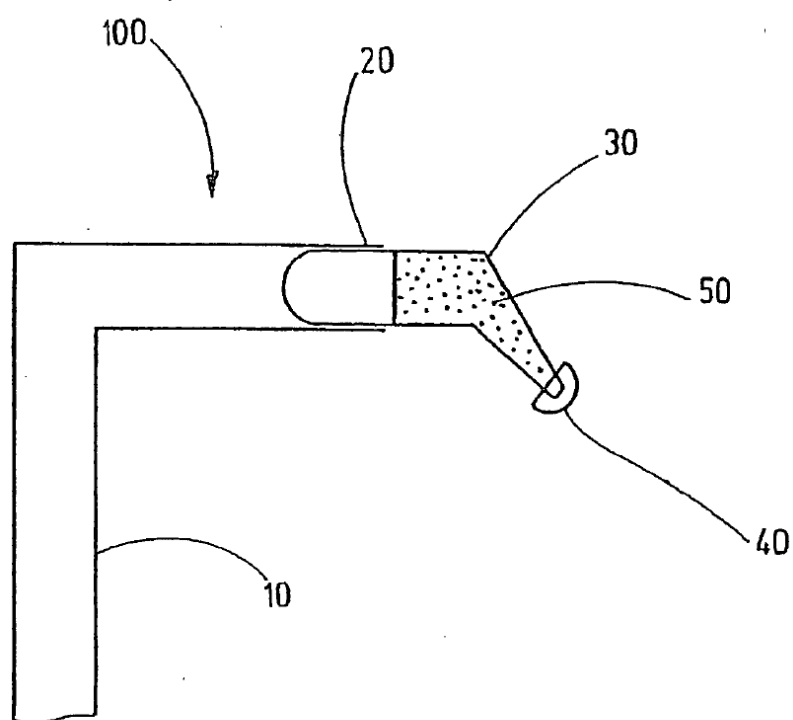


Figura 2

