

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 587**

51 Int. Cl.:

A61L 27/28 (2006.01)

A61L 27/12 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2008 PCT/GB2008/000648**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2008 WO08104762**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2008 E 08709528 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2121056**

54 Título: **Materiales, métodos y dispositivos de reemplazo óseo**

30 Prioridad:

27.02.2007 GB 0703763

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

15.03.2017

73 Titular/es:

**APATECH LIMITED (100.0%)
370 Centennial Avenue Centennial Park
Elstree, Hertfordshire WD6 3TJ, GB**

72 Inventor/es:

**BUCKLAND, T;
CAMPION, C y
CASSIDY, JC**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 605 587 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

Materiales, métodos y dispositivos de reemplazo óseo

5 La presente invención se refiere a materiales, métodos y dispositivos de reemplazo óseo.

Los materiales de reemplazo óseo se usan en el reemplazo, reparación o aumento de huesos y articulaciones dañados. Como tal, el interés global en los materiales de reemplazo óseo es cada vez mayor como resultado del envejecimiento de la población en el mundo desarrollado y acompañado de población que aumenta sus expectativas de calidad de vida. Para satisfacer esta demanda, existe una necesidad de materiales de reemplazo óseo que son fiables en cuanto a sus propiedades y fáciles y convenientes de administrar a un paciente.

Tradicionalmente, el hueso trasplantado se ha usado cuando se requiere material de reemplazo óseo. Este hueso trasplantado se puede obtener tanto de un donante (cuando se denomina aloinjerto) como de otro lugar del paciente que se está tratando (cuando se denomina autoinjerto). Sin embargo, estas técnicas de trasplante se enfrentan a limitaciones de suministro y consistencia del producto trasplantado. Por lo tanto, se han desarrollado materiales de reemplazo óseo sintéticos.

Los materiales de reemplazo óseo sintéticos pueden usarse como reemplazo para el hueso trasplantado. Alternativamente, se puede usar, junto con técnicas de trasplante, llenando eficazmente los huecos entre el hueso trasplantado y el hueso ya presente en el lugar de tratamiento. El papel exacto del material de reemplazo óseo dependerá de su función. Por ejemplo, los materiales de reemplazo óseo pueden ser adecuados para su uso en el llenado tanto de defectos óseos que soportan carga como de los que no soportan carga, tal como en una reconstrucción de articulación y facial.

El hueso "natural" se puede describir como una matriz fabricada de un componente inorgánico y un componente orgánico. La matriz actúa como un almacén para el componente que vive en el hueso, que comprende células óseas. Como tal, la matriz se describe como osteoconductora, porque las propias células óseas se fijan a ella y crecen en ella. El componente inorgánico de la matriz es hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), que sirve como componente rígido de la matriz, dando fuerza a la estructura ósea. El componente orgánico es principalmente colágeno tipo I, que actúa para aumentar la elasticidad y resistencia a la fractura del hueso.

Los materiales de reemplazo óseo sintéticos tratan eficazmente de imitar algunas de las propiedades del material de matriz ósea natural. Para lograr esto, los materiales de reemplazo óseo sintéticos comprenden típicamente los siguientes componentes:

- (i) un material osteoconductor;
- (ii) opcionalmente un portador; y
- (iii) opcionalmente aditivos osteoconductores.

El material osteoconductor puede ser un material de cerámica. Tales materiales incluyen fosfatos de calcio, tal como minerales del grupo apatita, que son favorables por su similitud con el componente inorgánico óseo natural. Las apatitas son una clase de fosfato de calcio, con hidroxiapatita estequiométrica que tiene una relación molar de Ca/P de 1,67. Esta similitud entre estos materiales y el componente inorgánico óseo se acompaña de la alta biocompatibilidad de los materiales de apatita. Existen muchas formas de "polvo óseo" que incorporan fosfato de calcio actualmente en el mercado que se han usado en materiales sustitutos de hueso. Alternativamente, algunas formulaciones se basan principalmente en el componente orgánico óseo natural (por ejemplo, colágeno).

El segundo componente en el material de reemplazo óseo sintético es generalmente un portador. Esto se usa para administrar el material osteoconductor en el lugar de tratamiento. El portador entonces se disuelve bajo condiciones fisiológicas con el tiempo, dejando atrás un almacén inorgánico. El portador puede servir simplemente para transformar el material osteoconductor seco en una mezcla; también se puede proporcionar como un gel. Alternativamente, algunos materiales de reemplazo óseo se pueden suministrar sin un portador, por ejemplo, en forma de gránulo seco.

El tercer componente, que se añade opcionalmente, es un aditivo osteoinductor. Esta clase de aditivos sirven para estimular el crecimiento de las células óseas en el almacén. Los aditivos osteoinductores pueden incluir un factor de crecimiento, tales como factor de crecimiento $\text{PGF-}\beta$. El material osteoconductor puede también actuar como un aditivo osteoinductor.

Previamente, siempre ha habido un equilibrio entre, por un lado, la optimización de la composición del material de reemplazo óseo de manera que es fácil manejar y administrar a un paciente y, por otro lado, la optimización de la composición de manera que imita eficazmente el papel del hueso natural. Idealmente, un material de reemplazo óseo se administraría en un lugar de tratamiento sin el uso de un portador. Eso es porque un portador, cuando se disuelve con el tiempo en el cuerpo puede actuar para movilizar el componente osteoconductor, debilitando la estructura e incluso moverla lejos del lugar de tratamiento. Además, el tiempo tomado para retirarse el portador del

área de tratamiento puede ser significativo. Esto provoca un retraso en la cascada de crecimiento óseo, y puede conducir a una reducción del rendimiento del material de reemplazo óseo.

5 Sin embargo, administrar simplemente gránulos secos de un material osteoconductor en el lugar de tratamiento también es insatisfactorio. Los gránulos secos son difíciles de colocar en el lugar de tratamiento y pueden portar carga eléctrica, que tiene a provocar que se dispersen.

10 Un enfoque diferente es el uso de la propia sangre del paciente como portador en un material de reemplazo óseo. Esto, por ejemplo, se describe en el documento WO01/28448, que se refiere a un método para preservar el material óseo alrededor de un alveolo de raíz dental extraído. En este documento, se describe cómo la sangre, una vez extraída del paciente y mezclada con el material de reemplazo óseo, se le permite coagularse durante 2 a 4 minutos, en el momento en que la mezcla se administra en el área de tratamiento.

15 Los inventores de la presente invención han reconocido que este tipo de método puede ser ventajoso por una serie de razones. En primer lugar, la sangre coagulada no se disuelve en el cuerpo como otras formulaciones de portador; en su lugar, se descompone por la acción celular. Esto significa que hay menos problemas asociados con el portador que facilita la retirada del material osteoconductor desde el lugar activo. Además, la sangre contiene muchas proteínas apropiadas para la fijación celular ósea y reparación de heridas. Como tal, el portador también puede actuar como un componente osteoinductor. Esto se aprovecha de, por ejemplo, el documento
20 WO2006/015275. Además, se ha demostrado que la sangre contiene células madre mesenquimatosas, que son precursoras de células óseas. Por lo tanto, es posible que el crecimiento de tejido vivo en el almacén del material de reemplazo óseo además se mejore.

25 Sin embargo, existen algunos inconvenientes asociados con este simple método de extracción de sangre, mezclarla con el material de reemplazo óseo y permitirle coagularse durante un corto periodo de tiempo. En particular, las propiedades de la formulación resultante no son predecibles. Los presentes inventores han reconocido ahora la importancia de la viscosidad de la mezcla administrada al paciente. Por ejemplo, si la viscosidad es demasiado baja, el material de reemplazo óseo simplemente se drenará lejos del lugar del paciente. Es por lo tanto necesario que pueda producir de manera reproducible una solución con la viscosidad deseada. La cohesión, adherencia y
30 plasticidad de la formulación son importantes por razones similares.

35 Cuando se usa una sangre como portador, la viscosidad (y la cohesión, adherencia y plasticidad) depende del grado de coagulación de la sangre. El grado de coagulación de la sangre es, a su vez, dictado por la tasa de coagulación. Sin embargo, esto depende mucho del paciente particular: la sangre de algunos pacientes se coagula muy rápidamente, mientras que la de otros se coagula lentamente. Por lo tanto, cuando se usa sangre como portador de un material de reemplazo óseo, es difícil reproducir una viscosidad deseada del material de reemplazo óseo.

40 A la vista de este inconveniente, los materiales de reemplazo óseo más usados actualmente tienen su propio portador (normalmente sintético) para controlar la viscosidad del material. Cuando se contempla el uso de productos derivados de la sangre, como en el documento WO2006/058153, esto se acompaña del uso de un dispositivo de administración y mezcla especializado y complicado.

45 El documento WO2006/015275 divulga composiciones para facilitar la formación de hueso que comprende plasma rico en plaquetas (como producto sanguíneo), cloruro de calcio como agente coagulante y un material de formación ósea sintético en forma granulada.

50 La presente invención tiene por objeto abordar al menos algunos de los problemas asociados con la técnica anterior. En particular, los presentes inventores han descubierto modos de obtener de manera reproducible un material de reemplazo óseo con una viscosidad deseada y usar la sangre coagulada como portador del material de reemplazo óseo.

55 Como se usa en el presente documento, el material óseo sintético se refiere a materiales basados en fosfato de calcio donde el material óseo sintético de fosfato de calcio no se deriva directamente de un humano o fuente "viva". La presente invención contempla que esto puede mezclarse con o usarse junto con material de injerto óseo derivado de humanos o fuente "viva". Además, aunque los materiales de fosfato de calcio son materiales óseos sintéticos preferentes, la definición de material óseo sintético también incluye materiales sintéticos (es decir, materiales que no derivan directamente de una fuente viva) que replican el componente orgánico de hueso natural, por ejemplo, materiales basados en colágeno.

60 El fosfato de calcio se refiere a materiales que comprenden calcio y fosfato. La estequiometría de los dos componentes dentro de los materiales no se limita. Sin embargo, la estequiometría de calcio a fosfato es preferentemente de entre 1:1,5 a 1:2, y más preferentemente alrededor de 1,67. El término incluye dentro de su ámbito productos que contienen fosfato de calcio junto con otros componentes, por ejemplo, silicio. Este es el caso de hidroxiapatita sustituida con silicio.

65

Gránulo es un término general que simplemente se refiere a un producto que no se suministra como un producto uniforme, integral y único. Como tal, el tamaño de los gránulos individuales ni se limita ni es la distribución de tamaño de los gránulos. Sin embargo, preferentemente al menos el 90 % (más preferentemente el 95 %) de los gránulos tendrán un diámetro en el intervalo de entre 0,1 y 10 mm, preferentemente entre 0,5 y 5 mm. (El diámetro es por medio de métodos convencionales, por ejemplo, midiendo la dimensión máxima de (por ejemplo) 100 partículas por microscopía óptica (si procede) y tomando la media de los resultados).

Los gránulos pueden ser porosos o sólidos. Sin embargo, cuando se usan materiales de fosfato de calcio, se esperará normalmente que los gránulos sean porosos. Las partículas también pueden ser aproximadamente esféricas.

Los agentes coagulantes sanguíneos se refieren a todos los materiales, tanto naturales como sintéticos, que juegan un papel en la coagulación sanguínea. Como tal, la definición de agentes coagulantes sanguíneos incluye materiales que inician y/o están implicados en la hemostasia primaria y en la hemostasia secundaria. La definición de agentes coagulantes sanguíneos también incluye dentro sus cofactores (tal como iones de calcio) que juegan un papel en la coagulación sanguínea.

Un material de injerto óseo es un material precursor para un material de reemplazo óseo. En la presente invención, es preferente que el material de injerto óseo puede se pueda mezclar simplemente con un producto sanguíneo (por ejemplo, sangre entera) para producir un material de reemplazo óseo.

Las referencias a "sangre" se refieren tanto a productos sanguíneos como a productos derivados de la sangre. Las referencias a "sangre entera" se refieren solo a la sangre que no se ha procesado. En la presente invención, la sangre entera se extrae preferentemente de un paciente que necesita tratamiento de reemplazo óseo y se mezcla con el material de injerto óseo para formar el material de reemplazo óseo. La sangre propia del paciente se puede extraer y mezclar con el material de injerto óseo tanto inmediatamente como habiéndola dejado almacenada en condiciones normales durante un periodo de tiempo.

La presente invención se describirá ahora. En los siguientes pasos, los diferentes aspectos de la invención se describirán en detalle. Cada aspecto definido pues se puede combinar con cualquier otro aspecto a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferente o ventajosa se puede combinar con cualquier otra característica o características indicadas como preferentes o ventajosas.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un material de injerto óseo de acuerdo con la reivindicación 1.

Revisando los gránulos óseos sintéticos con un agente coagulante sanguíneo, tanto parcial como completamente, un material de reemplazo óseo se puede obtener con propiedades de viscosidad predecibles cuando el material de injerto óseo de la presente invención se mezcla con sangre. En particular, no existe la necesidad de determinar cuánto agente coagulante sanguíneo debería mezclarse con los gránulos óseos sintéticos en el punto de uso porque el material de injerto óseo se provee del agente coagulante sanguíneo cargado previamente en el material óseo sintético. Esto significa que el uso de material de injerto óseo es más conveniente y más predecible en comparación con un material de injerto óseo y un agente coagulante sanguíneo proporcionados por separado.

Además, ya que el agente coagulante sanguíneo se recubre en los gránulos óseos sintéticos, la coagulación se inicia en la superficie del material óseo sintético. Los presentes inventores han descubierto que esto podría ser ventajoso porque los componentes osteoinductores de la sangre coagulada se proporcionan directamente en la superficie del material óseo sintético. En cambio, en materiales de injerto óseo en los que se han proporcionado por separado el agente coagulante sanguíneo y el material óseo sintético, la coagulación sanguínea no se inicia en la superficie del material óseo sintético y los componentes osteoinductores contenidos en la sangre coagulada pueden no asociarse tan estrechamente con el material óseo sintético. Por lo tanto, en realidad el agente coagulante sanguíneo en los gránulos óseos sintéticos puede ayudar a inducir el crecimiento óseo en la superficie del material óseo sintético cuando se administra en un lugar de tratamiento en un paciente. Esto puede conducir a un reemplazo óseo más "natural" o "fuerte".

Los métodos para recubrir el agente coagulante sanguíneo en los gránulos óseos sintéticos incluyen adherir químicamente un agente coagulante en la superficie de los gránulos; absorber el agente coagulante en los poros de los gránulos (si los gránulos son porosos) o adherir un revestimiento superficial que contiene el agente coagulante en las superficies de los gránulos.

Las cantidades relativas del material óseo sintético y del agente coagulante se seleccionan de acuerdo con las propiedades preferentes del material de reemplazo óseo final. Por ejemplo, si se requiere un material de reemplazo óseo denso, hay un equilibrio entre maximizar la cantidad de material óseo sintético en el material de injerto óseo y que tiene suficiente agente coagulante presente de manera que el material de injerto óseo se puede humedecer con un mínimo de sangre.

Los inventores han descubierto que debería haber una cantidad mínima de material óseo sintético en el material de injerto óseo de manera que es eficaz ya como material de reemplazo óseo. La masa del material óseo sintético es 90 % o más de la masa combinada del agente coagulante sanguíneo y el material óseo sintético.

5 Los inventores han descubierto también que debería haber una cantidad mínima de agente coagulante sanguíneo presente. Si hay muy poco, el agente coagulante sanguíneo tendrá un efecto sobre la tasa de coagulación sanguínea, y el proceso de coagulación devendrá más dependiente de las propiedades sanguíneas propias en lugar de en las propiedades del material de injerto óseo que contiene el agente coagulante sanguíneo. Por lo tanto, una
10 cantidad mínima de agente coagulante sanguíneo está presente de manera que las propiedades de coagulación sanguínea del material de injerto óseo son más predecibles.

Preferentemente, la masa de la coagulación sanguínea es 2 % o más de la masa combinada del agente coagulante sanguíneo y el material óseo sintético. Más preferentemente, es 5 % o más. En esta realización de la presente invención, los gránulos óseos sintéticos se revisten con un agente coagulante sanguíneo. El revestimiento sobre el
15 camino de los gránulos óseos puede cubrir completamente los gránulos, como se ilustra en la Figura 1C, o puede estar presente solo sobre partes de la superficie de los gránulos, como se ilustra en las Figuras 1A y 1B. Por ejemplo, cuando se usan gránulos que son porosos en el agente coagulante sanguíneo, los gránulos pueden absorber el agente coagulante sanguíneo, provocando que la capa de revestimiento se forme sobre los poros de los gránulos, como se ilustra en la Figura 1A. El agente coagulante sanguíneo puede pues seguir formándose sobre las
20 superficies sólidas de los gránulos.

Sin embargo, para ganar los efectos beneficiosos de tener el agente coagulante sanguíneo contenido en una capa de revestimiento en el material óseo sintético, preferentemente el revestimiento sólido cubre el 50 % o más de la capa exterior del material óseo sintético. Más preferentemente, el revestimiento sólido cubre el 90% o más de la
25 superficie exterior del material óseo sintético. La magnitud de la absorción del agente coagulante sanguíneo sobre la superficie de los gránulos se puede medir por microscopía de luz reflectante óptica de los gránulos revestidos incrustados y pulidos.

El material de injerto óseo de la presente invención se puede mezclar con sangre entera (autóloga o alogénica) o cualquier producto derivado de la sangre, tal como plasma rico en plaquetas. El producto derivado de la sangre es cualquier producto que contiene extractos sanguíneos purificados. Como tal, puede ser uno o más entre plasma rico en plaquetas, glóbulos rojos envasados, concentrados de granulocitos, plasma fresco congelado, plasma deshidratado congelado, cualquier otra forma de plasma humano, fracción de proteína plasmática, albumina humana
30 25 % y crioprecipitado. Sin embargo, el material de injerto óseo es preferentemente para mezclar con sangre entera (es decir, sangre sin procesar). La sangre autóloga es preferente sobre la sangre donada. La sangre autóloga puede tener la ventaja sobre la sangre donada (alogénica) porque no existe la preocupación sobre infectar a un paciente con virus, patógenos y similares no detectados. Además, normalmente es conveniente extraer sangre de un paciente justo antes del tratamiento con el material de reemplazo óseo. Además, puede haber un riesgo menor cuando se usa sangre autóloga de que el material de reemplazo óseo sea rechazado por el cuerpo. Sin embargo,
40 también se puede usar sangre donada cuando se considere apropiado.

Aunque es preferente usar solo sangre entera en la mayoría de las situaciones, también es posible usar productos sanguíneos procesados (es decir, productos derivados de la sangre) tanto ellos mismos como en combinación con "toda" la sangre. Esto es porque no siempre es conveniente usar sangre entera. Además, cuando se trata a
45 pacientes frágiles, puede no ser deseable extraer mucha sangre del paciente.

Por lo tanto, una cantidad pequeña de sangre autóloga (o, según sea apropiado, alogénica) puede a veces "recargarse" con un producto sanguíneo procesado. Por ejemplo, la sangre puede recargarse con un componente que permite un comportamiento de coagulación más predecible o un comportamiento de formación ósea más
50 beneficioso.

Preferentemente, el material óseo sintético comprende fosfato de calcio. El material óseo sintético puede ser, por ejemplo, cualquier tipo de minerales del grupo apatita que incluye hidroxiapatita. Esto incluye el uso de apatitas/hidroxiapatitas sustituidas.
55

El agente coagulante es uno o ambos entre cloruro de calcio y una zeolita. Estos son agentes coagulantes preferentes porque son agentes no farmacéuticos que no necesitan derivarse ni del paciente ni de fuentes animales o mediante métodos de recombinantes (inconvenientes). Preferentemente, un agente de deshidratación se incluye en el material de injerto óseo. La presencia de un agente de deshidratación, que retira el agua de la fase de líquido del material sustituto óseo, aumenta la tasa de coagulación durante el proceso de coagulación. En algunos casos, por ejemplo, cuando se usa zeolita, el agente de deshidratación puede actuar como un agente coagulante.
60

En un segundo aspecto, la presente invención también se refiere a un método para formar un material de reemplazo óseo, así como el material de reemplazo óseo producido por este método. En particular la presente invención también se refiere a un método de formar el material de reemplazo óseo, comprendiendo el método un método de acuerdo con la reivindicación 8.
65

Como se señaló en relación con el primer aspecto de la presente invención, es más conveniente proporcionar conjuntamente un material óseo sintético y un agente coagulante sanguíneo porque esto puede conducir a una mayor reproducibilidad en la formación del material de reemplazo óseo. Existen beneficios adicionales, como se describen en relación con el primer aspecto de la presente invención, cuando el agente coagulante sanguíneo se proporciona como un revestimiento sobre el material óseo sintético. Por lo tanto, el material de injerto óseo usado en el método descrito anteriormente es el material de injerto óseo descrito en relación con el primer aspecto de la presente invención. Preferentemente, se añade un agente de deshidratación en el material de injerto óseo usado en este segundo aspecto. Los agentes de deshidratación descritos en relación con el primer aspecto de la presente invención se aplican igualmente en este segundo aspecto.

Además, los agentes coagulantes sanguíneos y los materiales óseos sintéticos descritos en relación con el primer aspecto de la presente invención se aplican igualmente en este segundo aspecto.

1 parte en volumen del material de injerto de hueso se añade de 0,05 a 25 partes en peso de sangre entera. Si el material de injerto óseo se añade en menos de 0,05 partes de volumen sanguíneo, el material de reemplazo óseo puede no exhibir las propiedades de viscosidad preferentes. Si el material de injerto óseo se añade en más de 25 partes de volumen sanguíneo, el material de reemplazo óseo puede ser demasiado fluido y no suficientemente denso. Más preferentemente, 1 parte en volumen del material de injerto óseo se añade de 0,1 a 10 partes en volumen de sangre entera, más preferentemente de 0,5 a 1,5, más preferentemente alrededor de 1. El volumen del material de injerto óseo se puede medir vertiendo el material de injerto óseo en un recipiente, permitiendo que el material se sedimente en el recipiente durante varios minutos (por ejemplo, 30 minutos) y midiendo el volumen del polvo.

Preferentemente, el producto del método de este segundo aspecto es cohesivo, moldeable, capaz de ser cortado en bloques sin romperse y capaz de soportar su propio peso cuando se recoge. Preferentemente, el producto se forma en 10 minutos de mezcla del material de injerto óseo y la sangre, más preferentemente en 5 minutos, por ejemplo, en 2 minutos. El producto se administra seguidamente en el área que se tratará.

También se describe en el presente documento un dispositivo que se puede usar en el tratamiento de huesos y articulaciones dañados y también en la preparación de un material sustituto óseo. El dispositivo comprende:

una cámara para contener el material de reemplazo óseo, en el que la cámara se cara previamente y/o reviste previamente sobre una superficie interior de la misma con un agente coagulante sanguíneo; medios para introducir el material de reemplazo óseo en la cámara para entrar en contacto con el agente coagulante sanguíneo; y medios para administrar el material sustituto óseo desde la cámara hasta el área que se tratará.

Así, se proporciona un dispositivo que puede permitir la coagulación sanguínea predecible y reproducible antes de administrarlo en un área que se tratará.

Preferentemente, el dispositivo es una jeringa que comprende una cámara revestida con un agente coagulante sanguíneo, que se puede usar para administrar material sustituto óseo en un paciente.

El dispositivo se diseña para su uso en un método *in situ* de coagulación sanguínea contenido en un material de reemplazo óseo. Como tal, es ideal para su uso junto con un material de reemplazo óseo que comprende sangre autóloga como portador (es decir, sangre del paciente en tratamiento). Como se describe en relación con el primer aspecto de la presente invención, es preferente usar sangre entera (tanto autóloga como alogénica) en sí misma. Sin embargo, cuando se considera apropiado, la sangre entera "recargada" con productos sanguíneos procesados, o se pueden usar productos sanguíneos en sí mismos.

Los medios para introducir el material de reemplazo óseo en la cámara comprenderán típicamente una entrada simplemente, preferentemente una entrada que se puede sellar.

Los medios para administrar el material sustituto óseo desde la cámara hasta el área que se tratará comprenderán típicamente una salida simplemente, preferentemente una salida que se puede sellar. Se prevé que la entrada también pueda servir como la salida. También se pueden proporcionar medios de bombeo para facilitar la administración del material sustituto óseo desde la cámara hasta el área que se tratará.

Preferentemente, también se puede añadir un agente de deshidratación, tanto antes como durante del proceso de coagulación. El agente de deshidratación puede cargarse previamente en la cámara o recubrirse previamente en el interior de la cámara del dispositivo de la presente invención, junto con el agente coagulante. Los agentes de deshidratación descritos en relación con el primer aspecto de la presente invención se aplican igualmente en este tercer aspecto.

Además, los agentes coagulantes sanguíneos y los materiales óseos sintéticos descritos en relación con el primer aspecto de la presente invención se aplican igualmente en este segundo aspecto. Preferentemente, el agente coagulante es cloruro de calcio porque los presentes inventores han descubierto que esto se puede revestir

convenientemente en el interior de un dispositivo de acuerdo con la presente invención. Por razones similares, otra sustancia conveniente es una zeolita.

5 La cámara en el dispositivo de la presente invención se puede revestir parcial o totalmente con el agente coagulante sanguíneo y opcionalmente el agente de deshidratación. Esto permite el control de la cantidad de agente coagulante sanguíneo que se expone en el material de reemplazo óseo.

10 Este dispositivo está preferentemente en forma de una jeringa. Como tal, el área superficial del agente coagulante expuesto en el material de reemplazo óseo depende directamente del volumen de material de reemplazo óseo cargado en la jeringa. Esto permite un mayor control de la cantidad de agente coagulante sanguíneo al que el material de reemplazo óseo se expone. El dispositivo de la presente invención puede comprender además un medio asociado con la cámara del dispositivo. Esto se puede usar para calentar el material de reemplazo óseo hasta la temperatura fisiológica; al mismo tiempo, la tasa de coagulación sanguínea aumenta. También es posible calentar el material de reemplazo óseo hasta una temperatura superior a la temperatura fisiológica para promover la coagulación sanguínea y seguidamente enfriarlo tanto antes como durante la administración del material de reemplazo óseo de la cámara.

20 También se describe en el presente documento un método para producir un material de reemplazo óseo, comprendiendo el método:

- (i) proporcionar un material sólido que comprende fosfato de calcio;
- (ii) añadir un líquido que comprende sangre y/o producto sanguíneo procesado en el material sólido para producir una mezcla sólida/líquida;
- 25 (iii) colocar la mezcla sólida/líquida en la cámara de un dispositivo como se describe en el presente documento en relación con el tercer aspecto de la presente invención para entrar en contacto con el agente coagulante sanguíneo cargado previamente en la cámara y/o revestido previamente sobre una superficie interior de la misma;
- (iv) permitir que la sangre en la mezcla sólida/líquida se coagule para producir un material de reemplazo óseo; y
- 30 (v) retirar el material de reemplazo óseo del dispositivo.

Como se deduce del análisis anterior, los modos posibles descritos previamente que el dispositivo puede usar son igualmente aplicables en este método (y viceversa).

35 En dicho método, se puede permitir a la sangre que se coagule de manera que el material de reemplazo óseo exhiba un comportamiento reológico de tipo gel a temperatura fisiológica.

Ejemplos

40 Se mezclaron 10 cm³ de gránulos de Actifuse® de 2 a 5 mm y un agente coagulante en un tupo de ensayo con 10 cm³ de sangre ovina fresca extraída de la vena yugular. El tubo se agitó seguidamente suavemente para mezclar los componentes y luego apartarlos para que coagulara. El tiempo de coagulación se midió como el tiempo que la sangre tomó para dejar de fluir alrededor y a través de los gránulos. Los agentes coagulantes usados y los resultados de cada agente coagulante se muestran en la Tabla 1. El % en peso del agente coagulante se da como un porcentaje del peso del peso combinado de los gránulos de Actifuse® y el agente coagulante. Los ejemplos 1-3 y 45 5-6 no forman parte de la invención.

Ejemplo	Agente coagulante	% en peso de agente coagulante	Tiempo de coagulación (minutos)
1	Ninguno	N/A	> 20
2	Cloruro de calcio	39,39 %	8
3	Cloruro de calcio	19,06 %	4:20
4	Cloruro de calcio	5,68 %	1
5	Zeolita en polvo	39,45%	2:13
6	Zeolita en polvo	20,28 %	2:05
7	Zeolita en polvo	4,90 %	1:34

REIVINDICACIONES

1. Un material de injerto óseo para mezclarlo con un producto sanguíneo para producir un material de reemplazo óseo, comprendiendo el material de injerto óseo gránulos de material óseo sintético, al menos alguno de los cuales
5 tiene un revestimiento sólido que comprende un agente coagulante sanguíneo, donde:
- la masa del agente coagulante sanguíneo en el material de injerto óseo es el 2 % o más de la masa combinada del agente coagulante sanguíneo y el material óseo sintético;
10 la masa del material óseo sintético en el material de injerto óseo es el 90 % o más de la masa combinada del agente coagulante sanguíneo y el material óseo sintético; y el agente coagulante sanguíneo es al menos uno de zeolita y cloruro de calcio.
2. Un material de injerto óseo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el revestimiento sólido cubre el 50 % o más de la superficie exterior del material óseo sintético.
15
3. Un material de injerto óseo de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde el material de injerto óseo se destina a mezclarse con sangre entera.
4. Un material de injerto óseo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el material óseo sintético comprende fosfato de calcio, preferentemente hidroxiapatita.
20
5. Un material de injerto óseo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el material óseo sintético es poroso.
- 25 6. Un material de injerto óseo de acuerdo con la reivindicación 5, donde el agente coagulante sanguíneo se absorbe en los poros del material óseo sintético.
7. Un material de injerto óseo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que incluye un agente de deshidratación.
30
8. Un método de formación de material de reemplazo óseo, comprendiendo el método el mezclado de:
- (a) sangre entera; y
35 (b) un material de injerto óseo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
- donde 1 parte en volumen del material de injerto óseo se añade a de 0,05 a 25 partes en peso de sangre entera.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 9, donde el material óseo sintético comprende fosfato de calcio.
- 40 10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, donde 1 parte en peso del material de injerto óseo se añade a de 0,1 a 10 partes en volumen de sangre entera.

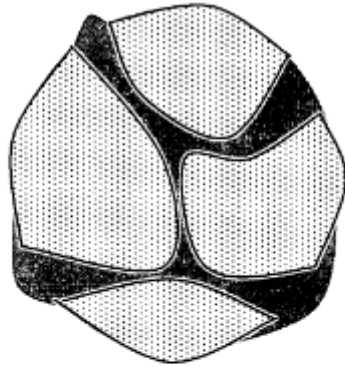


Figura 1A

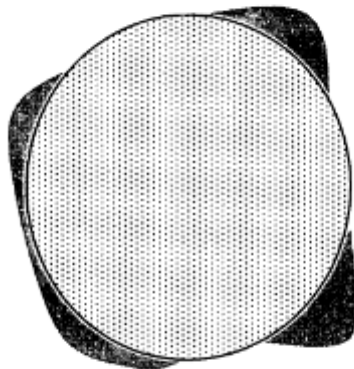


Figura 1B

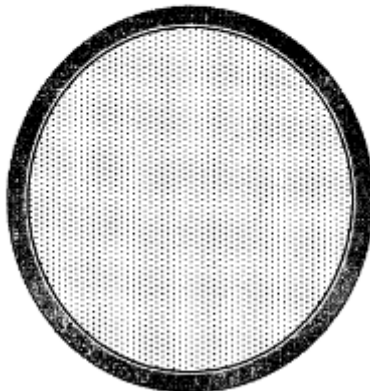


Figura 1C