

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 701**

51 Int. Cl.:

**C04B 26/16** (2006.01)

**C04B 38/10** (2006.01)

**A61K 9/12** (2006.01)

**A61B 17/88** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2010 PCT/EP2010/067196**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2012 WO12062360**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2010 E 10773927 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 2637983**

54 Título: **Proceso para la preparación de una espuma ósea polimérica**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.05.2019**

73 Titular/es:

**STRYKER EUROPEAN HOLDINGS I, LLC (100.0%)**  
**2825 Airview Boulevard**  
**Kalamazoo, MI 49002, US**

72 Inventor/es:

**STECKEL, HARTWIG;**  
**KUHLI, MAREN;**  
**SÖRENSEN, TORBEN CHRISTIAN y**  
**REIMERS, NILS**

74 Agente/Representante:

**ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María**

ES 2 714 701 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

Proceso para la preparación de una espuma ósea polimérica

### 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para preparar nuevos biomateriales, en particular, espuma ósea.

### Antecedentes de la invención

10

La capacidad natural del cuerpo humano para regenerar defectos óseos no es suficiente. Por lo tanto, para el cuerpo humano típicamente no es posible restaurar una fractura por sí solo. Los implantes médicos son útiles para proporcionar suficiente estabilidad para la fractura y para soportar el proceso de curación.

15

En los casos en los que el daño óseo es demasiado grave, también pueden aplicarse cementos óseos para estabilizar los implantes y, por lo tanto, apoyar la curación del defecto.

Los cementos óseos pueden actuar como un "conector" artificial entre el hueso natural y el implante. Por lo general, los cementos óseos se clasifican en dos clases generales, denominados cementos óseos de PMMA (metacrilatos de polimetilo) y cementos a base de fosfato de calcio.

20

25

Desde el descubrimiento de los cementos a base de fosfato de calcio a mediados de la década de 1980, se han desarrollado diversas formulaciones. El principio subyacente de estos materiales es que una mezcla de una o más sales de calcio con agua o una solución acuosa forma un cemento que se debe a conjuntos de procesos de disolución y precipitación. El endurecimiento típicamente tiene lugar en condiciones fisiológicas. El producto de reacción final (después del endurecimiento) es típicamente una hidroxiapatita que es muy similar al material biológico en términos de cristalinidad y no estequiometría.

30

Una de las principales ventajas de las espumas de fosfato de calcio es su excelente biocompatibilidad y bioactividad. Además, la espuma es capaz de adaptarse a la geometría del defecto.

35

Las propiedades de la espuma de fosfato de calcio resultante (espuma ósea) se pueden ajustar modificando diversos parámetros, tal como la composición química del material de partida, la proporción relativa de los constituyentes, aditivos (tales como semillas, acelerantes, retardantes, etc.), tamaño de partícula, valor de pH, relación líquido-polvo, temperatura, humedad o similares.

40

La porosidad de la espuma ósea es otro parámetro importante y también es importante para la durabilidad de, por ejemplo, los implantes. Por un lado, se desea una alta porosidad para permitir espacio para el tejido óseo recién formado. Por otro lado, cuanto mayor es la porosidad del material resultante, menor es su resistencia a la rotura.

45

Además, la manipulación de los productos actuales está lejos de ser ideal. La aplicación de cementos óseos en un hueco, por ejemplo, de un hueso osteoporótico, es muy difícil ya que la pasta de cemento se fabrica fuera del sitio de aplicación y se aplica posteriormente en el hueso dañado. Por lo tanto, es muy difícil aplicar la espuma en cavidades pequeñas a las que no puede llegar el instrumento con el que se aplica la pasta al hueso dañado.

50

El documento EP 1 787 626 describe una espuma de fosfato de calcio autoendurecible para su uso como biomaterial. La espuma se prepara mediante agitación y batido mecánico y posteriormente se puede aplicar.

55

Las partículas para la incorporación de componentes en partículas en un cemento de fosfato de calcio se conocen, por ejemplo, por los documentos US 5.525.148 expedido a Chow et al., US 5.820.632 expedido a Constantz et al., o JP 5.023.387 expedido a Hirano et al.

60

El documento US 7.070.722 describe un proceso para producir una espuma estéril para uso médico o veterinario, comprendiendo dicho proceso las siguientes etapas: a) formar una espuma fisiológicamente aceptable para su aplicación a un cuerpo, comprendiendo dicha espuma un agente gelificante espumable, y en la que el agente gelificante se trata con un primer precipitante que es citrato de calcio, vidrio soluble en agua de liberación de calcio, o una combinación de los mismos, y en la que dicho primer precipitante se combina con dicho agente gelificante antes o durante la formación de espuma del agente gelificante y estabiliza el agente de gelificación; b) dejar curar la espuma obtenida de este modo; c) sumergir la espuma curada en un baño de un segundo precipitante que es citrato de calcio, vidrio soluble en agua de liberación de calcio, o una combinación de los mismos, para formar una espuma

tratada; d) secar la espuma tratada; y e) esterilizar dicha espuma tratada seca mediante exposición a irradiación gamma u óxido de etileno. Los precipitantes adecuados incluyen citrato de calcio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio ( $\text{CaHPO}_4$ ) y fosfato de bario.

- 5 El documento WO 2010/116321 A2 divulga un proceso para obtener una espuma compuesta de fosfato de calcio formando una espuma de biopolímero y posteriormente combinando el biopolímero espumado con polvo de cemento de fosfato de calcio.

Uno de los problemas asociados con las espumas óseas de fosfato cálcico de la técnica anterior es que se preparan de forma extracorpórea y solo después de que la preparación se aplique al sitio de aplicación correspondiente en el cuerpo mediante medios controlados manualmente, por ejemplo, una jeringa. Para sitios de aplicación pequeños o formas geométricas complejas, existe la necesidad de una aplicación mejorada de las espumas y/o espumas que se apliquen instantáneamente al sitio de aplicación después de la preparación ("directa a la aplicación del paciente").

## 15 Resumen de la invención

Sería deseable proporcionar un proceso para la preparación de una espuma de fosfato de calcio.

La invención proporciona un proceso para la preparación de una espuma de fosfato de calcio, según la materia  
20 objeto de la reivindicación 1. Se incorporan realizaciones adicionales en las reivindicaciones dependientes.

Según una realización ejemplar de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de una espuma de fosfato de calcio en la que la espuma se puede obtener mediante la mezcla de al menos dos fases, comprendiendo una primera fase agua y comprendiendo una segunda fase una o más fuentes para calcio y/o fosfato, y en el que la  
25 formación de espuma se realiza durante la mezcla de las al menos dos fases. La primera y/o la segunda fase pueden opcionalmente comprender además un propulsor. Por el término "durante la mezcla" de las al menos dos fases debe entenderse que la formación de espuma del cemento comienza justo antes, inmediatamente cuando, o sustancialmente de inmediato cuando la primera y la segunda fase están en contacto.

30 Por lo tanto, el proceso puede proporcionar una espuma ósea que se hace espuma *in situ* mientras se mezcla la primera y la segunda fase, de modo que ya no se requiere una formación de espuma secuencial de la pasta de cemento mezclada o de ninguno de sus precursores. El propulsor opcional se puede usar para formar la espuma de la primera y la segunda fase respectivas.

35 Se debe tener en cuenta que las características anteriores también pueden combinarse. La combinación de las características anteriores también puede conducir a efectos sinérgicos, incluso si no se describe explícitamente en detalle.

Estos y otros aspectos de la presente invención se harán evidentes y se aclararán con referencia a las realizaciones  
40 descritas en lo sucesivo en el presente documento.

## Breve descripción de los dibujos

Las realizaciones ejemplares de la presente invención se describirán a continuación, al menos una parte de estas,  
45 con referencia a los siguientes dibujos.

Figura 1. Ilustra un aplicador de espuma ósea en partes con un orificio de salida frontal según una realización de la invención

## 50 Descripción detallada de realizaciones ejemplares

Según una realización ejemplar de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de una espuma de fosfato de calcio en el que la espuma se puede obtener mediante la mezcla de al menos dos fases, según la reivindicación 1, y en el que la formación de espuma se realiza durante la mezcla de las al menos dos fases. La  
55 primera fase comprende un propulsor. La segunda fase también puede opcionalmente comprender, además, un propulsor.

La primera fase comprende un propulsor que permite la formación de espuma de la primera y la segunda fase cuando se mezclan las al menos dos fases. Tras mezclar las al menos dos fases, la pasta de cemento se forma  
60 mediante la reacción de la primera fase que comprende agua y la segunda fase que comprende una o más fuentes

de calcio y/o fosfato. La espumación *in situ* de la pasta de cemento formada a partir de las al menos dos fases permite la omisión de una etapa de formación de espuma adicional (por ejemplo, realizada por agitación mecánica) requerida por las pastas de cemento descritas en la técnica.

5 La primera fase comprende, además, un agente estabilizante. El agente estabilizante soporta las burbujas formadas durante la formación de espuma y permite de este modo una preparación de estructuras de estado sólido que presentan una macroporosidad más alta. Una alta macroporosidad de la estructura de estado sólido resultante es deseable para la regeneración ósea y otras condiciones de interés de la presente invención, ya que facilita la angiogénesis.

10 El agente estabilizante es preferiblemente biocompatible.

El agente estabilizante se selecciona preferiblemente de entre el grupo que consiste en un tensioactivo, agentes gelificantes, sales de fosfato solubles, ácidos orgánicos, y cualquier mezcla de los mismos, y más preferiblemente es un tensioactivo.

El tensioactivo puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en un tensioactivo catiónico, aniónico o no iónico, y es preferiblemente un tensioactivo no iónico. En una realización preferida alternativa de la presente invención, el tensioactivo es un tensioactivo polimérico.

20 El tensioactivo que puede aplicarse en la presente invención se selecciona de entre el grupo que consiste en polietilenglicoles sustituidos, derivados de ácido graso PEGilado, derivados de ácido graso de glicerol PEGilado, ácido graso de sorbitán PEGilado y derivados de copolímeros de bloque de polipropilenglicol-PEG y preferiblemente se selecciona de entre el grupo que consiste en PEG-35-glicerol rizinoleato, PEG-40-glicerol-hidroxiestearato, copolímero de bloque de polipropilenglicol-PEG, PEG-15-hidroxiestearato y PEG-20-sorbitán-monooleato. En particular, se prefieren PEG-35-glicerol rizinoleatos, PEG-40-glicerol-hidroxiestearatos, PEG-15-hidroxiestearatos, PEG-20-sorbitán-monooleatos. Los tensioactivos adecuados que pueden aplicarse en la presente invención son, por ejemplo, Cremophor EL®, Cremophor RH40®, Poloxamer 188®, Solutol HS 15® o Tween 80®.

30 En caso de que esté presente un agente estabilizante en la primera composición, el agente estabilizante está presente entre el 0,1 % y el 10 % en peso, el 0,5 % y el 7,5 % o el 0,5 % y el 3 % basado en la primera fase. En una realización preferida, en la que el agente estabilizante es un tensioactivo, el tensioactivo está presente entre el 0,1 % y el 10 % en peso, el 0,5 % y el 7,5 % o el 0,5 % y el 3 % basado en la primera fase.

35 La primera fase comprende un propulsor. El propulsor puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en propano, butano, iso-butano, heptafluoropropano, pentafluorobutano y tetrafluoroetano, y cualquier mezcla de los anteriores. El propulsor está presente entre el 5 % y el 25 % en peso/peso en base a la primera fase.

Las propiedades de la espuma también pueden ajustarse por la presión de vapor del propulsor en la primera fase. En una realización preferida de la invención, la presión de vapor del propulsor es de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 8 bar, preferiblemente de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 6 bar, y más preferiblemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5 bar.

45 Las composiciones de la presente invención pueden comprender, además, componentes seleccionados de entre el grupo que consiste en aglutinantes, aceleradores, promotores de cohesión y cualquier mezcla de los anteriores.

Los aglutinantes adecuados para su uso en la presente invención se seleccionan de entre el grupo que consiste en alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietil almidón, almidón soluble, ciclodextrina, sulfato de dextrano, polivinilpirrolidona, almidón soluble, ciclodextrina, sulfato de dextrano, polivinilpirrolidona, quitosano, ácido hialurónico y cualquier mezcla de los anteriores. Los aglutinantes están presentes preferiblemente en el intervalo del 0,1 % al 10 % en peso, más preferiblemente del 0,5 % al 5 % en peso basado en la primera fase. Se prefiere polivinilpirrolidona.

Los aceleradores de la reacción de endurecimiento pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , citrato de tri-sodio dihidrato,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , o  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  o cualquier mezcla de los mismos. Preferiblemente, el acelerador está presente en el intervalo del 0,1 al 10 % (en peso), preferiblemente en el intervalo del 0,5 % al 5 % basado en la primera composición.

Los reactivos de la segunda fase del cemento incluyen una fuente de calcio y una fuente de fosfato, que puede estar presente como un solo componente o como dos o más componentes. En el caso de una única fuente, tanto el calcio

como el fosfato se incluyen en la misma. En caso de que se apliquen dos o más componentes como fuente de calcio y/o fosfato, cada uno de ellos comprende calcio y fosfato o las fuentes de calcio y fosfato están presentes en componentes separados. La segunda fase comprende una fuente de calcio y/o fosfato seleccionada de entre el grupo que consiste en

- 5
- a) al menos una fuente de calcio y/o fosfato seleccionada de entre fosfato tetracálcico, anhídrido de fosfato dicálcico, fosfato dicálcico dihidrato, fosfato alfa tricálcico, fosfato beta tricálcico, fosfato monocalcico monohidrato, hidroxiapatita, hidroxiapatita deficiente en calcio, fluorapatita, fosfato de calcio amorfo, fosfato de calcio, sodio y potasio, fosfato de calcio y sodio, fosfato de calcio y potasio, y pirofosfato de calcio; o como alternativa,
- 10 b) al menos un compuesto de calcio seleccionado de entre carbonato de calcio, sulfato de calcio, sulfato de calcio hemihidrato, óxido de calcio e hidróxido de calcio, y al menos un compuesto de fosfato seleccionado de entre ácido fosfórico y todos los fosfatos solubles; o como alternativa
- c) una mezcla de al menos un compuesto definido en la opción a) y al menos un compuesto definido en la opción b).
- 15 A partir de estas fuentes de calcio y/o fosfato se refieren fosfato tetracálcico, anhídrido de fosfato dicálcico, fosfato dicálcico dihidrato, fosfato alfa tricálcico, fosfato beta tricálcico, fosfato monocalcico monohidrato, hidroxiapatita, hidroxiapatita deficiente en calcio, fluorapatita, fosfato de calcio amorfo, fosfato de calcio, sodio y potasio, fosfato de calcio y sodio, fosfato de calcio y potasio, y pirofosfato de calcio.
- 20 Incluso más preferiblemente, la segunda fase comprende fosfato de tetra-calcio, fosfato de di-calcio o mezclas de los mismos, y preferiblemente la relación de fosfato de tetra-calcio con respecto a fosfato de di-calcio está entre 1:5 y 5:1 y más preferiblemente entre 1:3 y 3:1. Una fuente adecuada de calcio y/o fosfato es, por ejemplo, la mezcla de fosfato dicálcico dihidrato, fosfato de tetracalcio que comprende citrato de tri-sodio vendido con el nombre comercial "HydroSet®" de Stryker®.
- 25 En una realización preferida adicional de la invención, el tamaño de partícula de la fuente de calcio y/o fosfato está en el intervalo de 0,05 a 100 µm, y preferiblemente está entre 0,1 y 75 µm, más preferiblemente está entre 0,2 y 50 µm, e incluso más preferiblemente entre 0,5 y 10 µm.
- 30 La distribución del tamaño de partícula se determina mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como difracción láser o espectroscopia de correlación de fotones. En general, la difracción láser se utiliza para determinar la distribución del tamaño de partícula de partículas de aproximadamente 0,5 µm o más. Por ejemplo, se pueden usar aparatos adecuados, como un difractómetro láser "Helos" de la empresa Sympatec. La espectroscopia de correlación de fotones se aplica para una distribución de tamaño de partícula de 5 µm o menos. Un aparato
- 35 adecuado para la espectroscopia de correlación de fotones es el Malvern Zetasizer Nano-ZS. Las distribuciones de tamaño de partícula entre 0,5 µm y 5 µm pueden analizarse por cualquiera de los dos métodos descritos anteriormente.
- En una realización ejemplar adicional de la invención, la segunda fase puede comprender preferiblemente un
- 40 componente adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en un alcohol, un propulsor y cualquier mezcla de los mismos.
- La espuma preparada por el proceso de la presente invención puede comprender un agente activo (tal como agentes anticancerosos, antibióticos y/o antioxidantes), una célula viable, o un factor de crecimiento o una
- 45 combinación de los anteriores. Preferiblemente, estos componentes adicionales se añaden en forma de una solución o suspensión. Se prefiere el uso de una suspensión de osteoblastos.
- El proceso de la presente invención permite una preparación *in situ* de la espuma ósea. Por lo tanto, la formación de espuma comienza inmediatamente cuando se mezclan la primera y la segunda fase. Después de la formación de la
- 50 espuma, se endurece en menos de 60 minutos, menos de 50 minutos, menos de 40 minutos, menos de 30 minutos, menos de 15 minutos, menos de 10 minutos, menos de 8 min, o menos de 5 min a 37 °C.
- En una realización ejemplar de la presente invención, la relación de la primera fase y la segunda fase está entre 10:1 y 1:10, y preferiblemente entre 8:1 y 1:8, e incluso más preferiblemente 5:1 y 1:5.
- 55 La espuma de fosfato de calcio preparada por el proceso según la presente invención comprende cemento de fosfato de calcio y al menos un agente estabilizante.
- El agente estabilizante se selecciona preferiblemente de entre el grupo que consiste en un tensioactivo, agentes
- 60 gellificantes, sales de fosfato solubles, ácidos orgánicos, y cualquier mezcla de los mismos, y más preferiblemente es

un tensioactivo.

Las sales de fosfato solubles adecuadas se seleccionan preferiblemente de entre el grupo que consiste en fosfatos primarios (fosfatos de hidrógeno), fosfatos secundarios (fosfatos de hidrógeno) y fosfatos terciarios, preferiblemente fosfatos alcalinotérreos o alcalinos tales como  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ , o  $\text{K}_3\text{PO}_4$ .

Los ácidos orgánicos adecuados se seleccionan preferiblemente de entre el grupo que consiste en un ácido orgánico seleccionado de entre ácido oxálico, ácido acético, ácido fórmico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido ascórbico, ácidos grasos y similares. Se prefiere el ácido cítrico. El tensioactivo puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en un tensioactivo catiónico, aniónico o no iónico, y es preferiblemente un tensioactivo no iónico. En una realización preferida alternativa de la presente invención, el tensioactivo es un tensioactivo polimérico. Con respecto a los tensioactivos preferidos, se hace referencia a los tensioactivos preferidos mencionados anteriormente.

La espuma de fosfato de calcio preparada por el proceso según la presente invención tiene preferiblemente una viscosidad que permite una aplicación directa de la espuma de fosfato de calcio al sitio de aplicación, por ejemplo, con el aplicador de la presente invención descrito anteriormente. La espuma de fosfato de calcio se puede aplicar y puede rellenar pequeñas cavidades antes de endurecerse. La viscosidad de la espuma de fosfato de calcio preparada por el proceso según la presente invención (no endurecida) está entre 100 y 100.000 cP a 20 °C.

La espuma de fosfato de calcio preparada por el proceso según la presente invención presenta (después del endurecimiento) una macroporosidad en el intervalo del 5 al 90 % en vol., preferiblemente en el intervalo del 15 a 80 % en col., más preferiblemente entre el 20 y el 80 %, incluso más preferiblemente entre el 25 y el 80 % en volumen y más preferiblemente el 30 y el 80 %, y mucho más preferiblemente entre el 35 y el 80 %. Dicha espuma endurecida (una estructura de estado sólido) comprende poros que tienen un diámetro que comprende entre 10 y 1000  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 100 y 800  $\mu\text{m}$ . El tamaño de los poros puede ajustarse mediante diversos parámetros, tales como la concentración del agente estabilizante o el tamaño de partícula de las fuentes de calcio y/o fosfato.

Preferiblemente, los macroporos están interconectados. La interconexión de los poros puede ser inducida por el proceso de formación de espuma. Sin embargo, la interconectividad de los poros puede aumentarse mediante medidas conocidas por los expertos, tal como la incorporación de componentes particulados en la segunda fase. Estos componentes particulados deben ser insolubles en el cemento, pero se disuelven después de haber sido expuestos a condiciones fisiológicas después de que la espuma de cemento se haya endurecido. Dichas partículas se mencionan, por ejemplo, en los documentos US 5.525.148 expedido a Chow et al., US 5.820.632 expedido a Constantz et al., o JP 5.023.387 expedido a Hirano et al., cada uno incorporado en el presente documento por referencia.

Preferiblemente, la espuma de fosfato de calcio preparada por el proceso según la presente invención presenta un tiempo de endurecimiento medido por el método de agujas de Gillmore durante de menos de 45 min, menos de 35 min, menos de 25 min, menos de 15 min, menos de 10 min, menos de 8 min, o menos de 5 min. De manera alternativa, también se puede prepararse un Zwick/Roell Materialprüfer Z2.5 para determinar el tiempo de endurecimiento.

En una realización ejemplar adicional, la espuma de fosfato de calcio es preferiblemente estable durante al menos 15 min, al menos 30 min, al menos 40 min, al menos 45 min, al menos 50 min, o al menos 60 min. La estabilidad de la espuma se mide mediante el llamado "método del cilindro", en el que un cilindro de medición se llena con espuma y, mediante la determinación de la espuma respectiva y el volumen de líquido en puntos de tiempo específicos, se determina la estabilidad de la espuma. Si la estabilidad de la espuma es suficiente, la espuma se endurece en la estructura espumada para formar una estructura de estado sólido correspondiente.

En una realización ejemplar adicional de la invención, la espuma de fosfato de calcio preparada por el proceso según la presente invención es autoendurecible, preferiblemente en condiciones fisiológicas (por ejemplo, temperatura, ambiente acuoso).

En aún otra realización ejemplar de la invención, la espuma preparada mediante el proceso según la presente invención comprende además preferiblemente un agente de reticulación. El agente de reticulación ayuda en el endurecimiento de la espuma.

Se han descrito anteriormente agentes tensioactivos y propulsores adecuados para el uso.

La estructura de estado sólido y la espuma de fosfato de calcio preparadas por el proceso según la presente invención se pueden usar en cirugía ósea, regeneración ósea, relleno de defectos óseos, estabilización de fracturas óseas, fijación de prótesis o implantes, y andamios de ingeniería tisular.

La figura 1 ilustra un aplicador de espuma ósea con un orificio de salida frontal. El aplicador de espuma ósea comprende un primer recipiente 10 para almacenar una primera composición y un segundo recipiente 20 para almacenar una segunda composición. Ambos recipientes tienen cada uno una salida 11, 22. El aplicador 10 comprende, además, una disposición de mezcla 30 que tiene una primera entrada 31 y una segunda entrada 32, y una salida de aplicación 33. La primera salida está conectada a la primera entrada, y la segunda salida está conectada a la segunda entrada. La disposición de mezcla sirve para mezclar la primera y la segunda composición. El proceso de mezcla puede activarse mediante una unidad de activación 40. La unidad de activación está adaptada para activar un transporte de la primera composición desde el primer recipiente y la segunda composición desde el 15 segundo recipiente hasta la disposición de mezcla. La disposición de mezcla comprende un volumen de mezcla 34 que está conectado a la primera entrada, la segunda entrada y la salida de aplicación, en la que el volumen de mezcla está adaptado para mezclar la primera composición y la segunda composición dentro del volumen de mezcla para formar una espuma de la primera composición y la segunda composición mezcladas al salir de la salida de aplicación. Los recipientes 10, 20 pueden almacenarse en una primera parte de carcasa. La disposición de mezcla 20 30 puede estar situada de manera móvil en la primera parte de carcasa 51, de modo que una segunda parte de carcasa 52 pueda cubrir los recipientes 10, 20 y la disposición de mezcla 30. Un elemento de activación 40 en forma de un botón pulsador puede servir como una palanca para empujar hacia abajo toda la disposición de mezcla 30 para liberar las dos composiciones del recipiente respectivo 10, 20.

25 En todos los dispositivos descritos, el primer recipiente puede comprender agua y, opcionalmente, un propulsor, y el segundo recipiente puede comprender una o más fuentes de calcio y/o fosfato. Por lo tanto, la espuma ósea se puede obtener *in situ* por activación del aplicador de espuma ósea. El agua del primer recipiente y las fuentes de calcio y/o fosfato del segundo recipiente pueden entrar cada una en el volumen de mezcla. Dentro del volumen de mezcla, la espuma ósea se generará *in situ*. La espuma ósea generada puede salir del volumen de mezcla a través 30 de la salida de aplicación, de modo que la espuma ósea pueda aplicarse directamente al sitio de aplicación del paciente, al dirigir la salida de aplicación directamente al sitio del paciente. La salida de aplicación puede estar dotada de una extensión como un tubo o un conducto para una aplicación más sencilla (no se muestra). La punta de la salida de aplicación o la extensión se puede proporcionar con un cabezal de aplicación (no se muestra). El cabezal de aplicación puede tener una pluralidad de aberturas y/o boquillas, cada una apuntando en direcciones 35 diferentes. Esto permite una mejor distribución de la espuma aplicada. La finalización del proceso químico de generación de espuma también puede tener lugar en el sitio del paciente, es decir, al menos una parte de la reacción química, la expansión final y/o el endurecimiento de la espuma ósea.

En las reivindicaciones, la palabra "que comprende" no excluye otros elementos o etapas, y el artículo indefinido "un" 40 o "una" no excluye una pluralidad. El mero hecho de que ciertas medidas se vuelvan a mencionar en las reivindicaciones dependientes mutuamente diferentes no indica que una combinación de estas medidas no se pueda utilizar para obtener ventajas.

**Lista de referencias:**

- 45
- 10 primer recipiente
  - 11 primera salida
  - 20 segundo recipiente
  - 22 segunda salida
  - 50 30 disposición de mezcla
  - 31 primera entrada
  - 32 segunda entrada
  - 33 aplicación de salida
  - 34 volumen de mezcla
  - 55 40 unidad de activación
  - 51 primera parte de carcasa
  - 52 segunda parte de carcasa

## REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de una espuma ósea de fosfato de calcio en el que la espuma se obtiene mediante la mezcla de al menos dos fases,
- 5 a) una primera fase que comprende agua, un propulsor en una cantidad de entre el 5 % y el 25 % en peso/peso basado en la primera fase, y un agente estabilizante en una cantidad de entre el 0,1 % y el 10 % en peso basado en la primera fase,
- b) una segunda fase que comprende una o más fuentes de calcio y/o fosfato seleccionadas de entre el grupo que
- 10 consiste en
- a') al menos una fuente de calcio y/o fosfato seleccionada de entre fosfato tetracálcico, anhídrido de fosfato dicálcico, fosfato dicálcico dihidrato, fosfato alfa tricálcico, fosfato beta tricálcico, fosfato monocalcico monohidrato, hidroxiapatita, hidroxiapatita deficiente en calcio, fluorapatita, fosfato de calcio amorfo, fosfato de calcio, sodio y potasio, fosfato de calcio y sodio, fosfato de calcio y potasio, y pirofosfato de calcio; o como alternativa,
- 15 b') al menos un compuesto de calcio seleccionado de entre carbonato de calcio, sulfato de calcio, sulfato de calcio hemihidrato, óxido de calcio e hidróxido de calcio, y al menos un compuesto de fosfato seleccionado de entre ácido fosfórico y todos los fosfatos solubles; o de manera alternativa
- c') una mezcla de al menos un compuesto definido en la opción a) y al menos un compuesto definido en la opción b),
- y
- 20 en el que la formación de espuma se realiza durante la mezcla de las al menos dos fases, y en el que la espuma de fosfato de calcio tiene una viscosidad de entre 100 y 100.000 cP a 20 °C.
2. Proceso según la reivindicación 1, en el que el agente estabilizante se selecciona de entre un
- 25 tensioactivo, un agente gelificante, sales de fosfato solubles, ácidos orgánicos y cualquier mezcla de los mismos y, preferiblemente, es un tensioactivo.
3. Proceso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el tensioactivo se selecciona de entre
- 30 (i) un tensioactivo catiónico, aniónico o no iónico y es preferiblemente un tensioactivo no iónico;
- (ii) un tensioactivo polimérico; o
- (iii) derivados de ácido graso PEGilado, derivados de ácido graso de glicerol PEGilado, ácido graso de sorbitán PEGilado y derivados de copolímeros de bloque de polipropilenglicol-PEG y preferiblemente se selecciona de entre el grupo que consiste en PEG-35-glicerol rizinoleato, PEG-40-glicerol-hidroxiestearato, copolímero de bloque de
- 35 polipropilenglicol-PEG, PEG-15-hidroxiestearato y PEG-20-sorbitán-monooleato.
4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 3, en el que el tensioactivo está presente entre el 0,5 % y el 7,5 % o el 0,5 % y el 3 % en base a la primera fase.
- 40 5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el propulsor en la primera fase se selecciona de entre propano, butano, iso-butano, heptafluoropropano, pentafluorobutano y tetrafluoroetano y cualquier mezcla de los anteriores.
6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la primera fase se formula con una
- 45 presión de vapor del propulsor de 1,1 a 8 bar, preferiblemente de 1,3 a 6 bar, y más preferiblemente de 1,5 a 5 bar.
7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la primera fase comprende componentes adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en aglutinantes, aceleradores, promotores de cohesión, y cualquier mezcla de los anteriores, y en el que el aglutinante se selecciona preferiblemente de entre
- 50 polivinilpirrolidona y/o el acelerador se selecciona preferiblemente de entre  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , citrato trisódico dihidrato,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , o  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  o cualquier mezcla de los mismos.
8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la segunda fase comprende fosfato de tetra-calcio, fosfato de di-calcio o una mezcla de los mismos, y preferiblemente la relación de fosfato de tetra-calcio con respecto a fosfato de di-calcio está entre 1:5 y 5:1, y más preferiblemente entre 1:3 y 3:1, y/o en el que el tamaño de partícula de la fuente de calcio y/o fosfato está en el intervalo de 0,05 a 100  $\mu\text{m}$ , y preferiblemente está entre 0,1 y 75  $\mu\text{m}$ , y más preferiblemente está entre 0,2 y 50  $\mu\text{m}$ .
- 55 9. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la segunda fase comprende un
- 60 componente adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en un alcohol, un propulsor y cualquier mezcla de



## ES 2 714 701 T3

los mismos.

10. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la espuma comprende, además, un agente activo, una célula viable, un factor de crecimiento, o una combinación de los mismos.
- 5
11. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el agente activo se añade en forma de una solución o suspensión.
12. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el activo es una suspensión de osteoblastos.
- 10
13. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la espuma se endurece en menos de 60 minutos, menos de 50 minutos, menos de 40 minutos, menos de 30 minutos, menos de 15 minutos, menos de 10 minutos, menos de 8 min, o menos de 5 min a 37 °C.
- 15
14. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la relación de la primera fase con respecto a la segunda fase está entre 10:1 y 1:10, y preferiblemente entre 8:1 y 1:8.
- 15.
- 20
15. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la formación de espuma comienza cuando se mezclan la primera y la segunda fase.

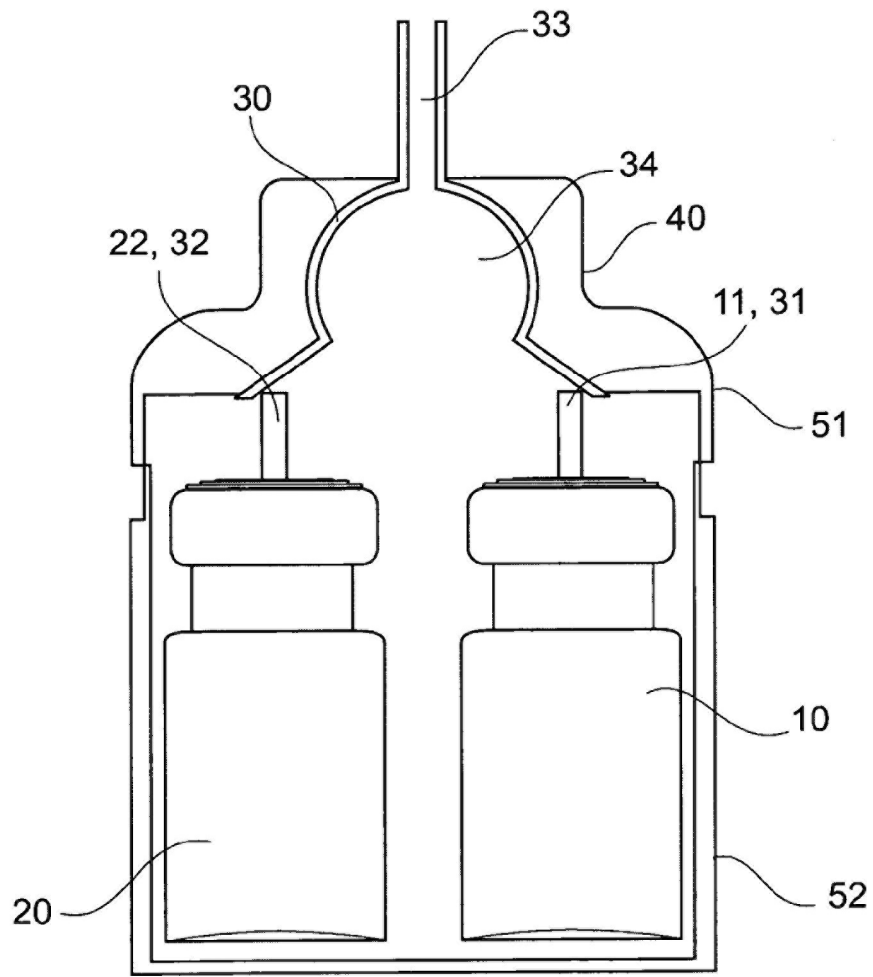


Fig. 1