

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 898 604**

51 Int. Cl.:

A61L 24/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2016** **PCT/IB2016/050747**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2016** **WO16128933**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2016** **E 16714525 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.10.2021** **EP 3256175**

54 Título: **Mezcla ternaria para un cemento óseo y método para su realización**

30 Prioridad:

12.02.2015 IT UB20150555

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

08.03.2022

73 Titular/es:

TECRES S.P.A. (100.0%)
Via Andrea Doria, 6
37066 Sommacampagna (VR), IT

72 Inventor/es:

FACCIOLI, GIOVANNI y
SOFFIATTI, RENZO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 898 604 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

Mezcla ternaria para un cemento óseo y método para su realización

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a una composición que comprende una mezcla ternaria para cementos óseos, implantable en el cuerpo humano, tal como un cemento óseo biomédico que puede utilizarse como adhesivo óseo en cirugía para la fijación de prótesis articulares y material sintético en general, como relleno óseo, como material para la fabricación de dispositivos espaciadores, utilizable en el tratamiento en dos etapas de revisión de prótesis articulares, etc. y a un cemento óseo obtenido con dicha composición.

La presente invención se refiere además a un método para fabricar un cemento óseo que comprende la mezcla ternaria anterior y un kit que comprende dicha mezcla y que puede permitir al cirujano variar la viscosidad del cemento óseo así obtenido.

Arte anterior

Los cementos óseos a base de polímeros se han utilizado durante mucho tiempo. Uno de los principales usos de los cementos óseos es la fijación de prótesis articulares o implantes en general al tejido óseo de un paciente. Alternativamente, los cementos óseos se utilizan mucho para fabricar la totalidad o parte de los dispositivos espaciadores utilizados para mantener el espacio articular durante la etapa de revisión de una prótesis o para revestir partes de prótesis o implantes.

Además, los cementos óseos se utilizan habitualmente también como rellenos óseos, tanto en situaciones de huesos dañados u osteoporóticos como también para el relleno de vértebras.

La composición química tradicional de los cementos óseos es sustancialmente la siguiente: un componente en polvo y un componente líquido. El componente en polvo contiene uno o más polímeros, que consisten principalmente en acrilatos o metacrilatos u homo o copolímeros de los mismos (por ejemplo, PMMA, polimetilmetacrilato). Además, el componente en polvo puede contener agentes radiopacos en polvo tales como sulfato de bario o dióxido de circonio, que son visibles a los rayos X y un iniciador de radicales (que normalmente comprende BPO o peróxido de benzóilo).

En cambio, el componente líquido normalmente contiene un líquido orgánico reactivo tal como el monómero de metacrilato de metilo (MMA).

Pueden estar presentes agentes activadores o coactivadores (normalmente NNDT o N-N dimetil-para-toluidina) o estabilizadores tales como hidroquinona y derivados de la misma.

La reacción de polimerización de estos componentes hace que el iniciador y el coactivador reaccionen formando radicales que atacan los enlaces químicos del monómero, favoreciendo el alargamiento de la cadena polimérica. Paralelamente, el monómero o disuelve o solubiliza una parte del polímero que inicialmente conduce a un aumento de la viscosidad de la mezcla y provoca una conexión íntima entre el polvo y el componente líquido.

Con el tiempo, típicamente de unos pocos minutos a media hora, tiene lugar la polimerización completa de la mezcla.

Dado que la resina plástica básica es transparente a las radiografías, el cemento óseo debe hacerse opaco añadiendo sustancias inorgánicas biocompatibles apropiadas. La opacidad a la radiación X de los elementos aumenta sustancialmente de forma proporcional al peso atómico de los mismos. En general, especialmente para los elementos más pesados, también aumenta la toxicidad. El bismuto en forma de carbonato, el bario en forma de sulfato y el circonio en forma de óxido fueron y son comúnmente usados en medicina como elementos de contraste de tipo yodo tanto en forma elemental como en forma ligada.

Utilizando compuestos como sales u óxidos, el elemento radiopaco constituye solo una parte del aditivo. Por ejemplo, el metal es sólo un 58% de sulfato de bario, siendo el resto material sustancialmente transparente a la radiación X.

En los cementos óseos conocidos, tales materiales radiopacificantes generalmente consisten en adiciones de sulfato de bario u óxido de circonio, en cantidades iguales a aproximadamente 10% - 30% en peso del polímero seco.

La solicitud de patente EP 1409032 del mismo solicitante describe un cemento óseo acrílico radiopaco para uso ortopédico que comprende una fase sólida que consiste en una mezcla que comprende un polímero hecho de polimetacrilato de metilo, un iniciador de polimerización radical y una o más sustancias opacas a los rayos X. y de

una fase líquida constituida esencialmente por una mezcla de al menos un monómero, un acelerador y un estabilizador.

El documento WO2011109684A1 describe un cemento óseo que incluye una fase sólida y una fase líquida, en el que la fase líquida incluye un monómero líquido.

Objetos de invención

Uno de los objetos de la presente invención es mejorar la técnica anterior.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una mezcla ternaria para cementos óseos y, en particular, un cemento óseo acrílico radiopaco que tiene características de alta resistencia mecánica.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una mezcla ternaria para cementos óseos y, en particular, un cemento óseo acrílico radiopaco que tiene características de viscosidad variable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar un cemento óseo acrílico radiopaco, que comprende una mezcla ternaria, que es fácil de preparar. Según un aspecto de la invención, una composición de cemento óseo acrílico para uso ortopédico quirúrgico se proporciona de acuerdo con la reivindicación 1 o 2.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para fabricar un cemento óseo acrílico radiopaco o una mezcla ternaria para cementos óseos de acuerdo con la reivindicación 15.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un kit, que contiene la mezcla ternaria anterior y otros componentes, de acuerdo con la reivindicación 27, que tiene la ventaja de permitir al cirujano cambiar la viscosidad del cemento óseo resultante dependiendo de las necesidades del paciente.

Las reivindicaciones dependientes se refieren a realizaciones ventajosas de la invención.

Realizaciones de la invención

La presente invención se refiere a una mezcla ternaria para cementos óseos y, en particular, a un cemento óseo acrílico radiopaco para uso quirúrgico u ortopédico.

Dicho cemento óseo comprende una fase sólida y una fase líquida, en la que la fase sólida está al menos parcialmente disuelta en la fase líquida.

La fase sólida del cemento óseo comprende una mezcla ternaria formada por o que tiene la siguiente composición: tres polímeros de base acrílica, como un homopolímero de polimetacrilato de metilo (o PMMA), un copolímero de metacrilato de metil-estireno (o MMA-estireno) y un copolímero de metil-acrilato de metacrilato de metilo (o MMA-MA).

Estos polímeros son todos solubles en la fase líquida que comprende un monómero acrílico. Tal monómero actúa como disolvente para la fase sólida del cemento óseo de acuerdo con la presente invención o, en particular, para la mezcla ternaria anterior.

La fase líquida comprende un monómero acrílico.

En una versión de la invención, la fase líquida comprende un monómero de MMA (metacrilato de metilo).

En otra versión, la fase líquida comprende una mezcla de diferentes monómeros acrílicos. Según un ejemplo, la fase líquida puede comprender MMA (metacrilato de metilo) y/o BMA (metacrilato de butilo) y/o EMA (metacrilato de etilo).

Por ejemplo, en una versión de la invención, la fase líquida comprende sustancialmente 50% de MMA, 25% de BMA y 25% de EMA (en peso del peso total de la fase líquida).

En una versión adicional de la invención, el componente acrílico de la fase líquida comprende sustancialmente 50% de MMA, 25% de BMA y 25% de EMA (en peso del peso total del componente acrílico).

Dichos compuestos son monómeros acrílicos similares al MMA pero con diferente hidrofiliidad y velocidad de polimerización y, en algunos aspectos, pueden ser preferibles al MMA solo.

En otra versión adicional de la invención, el líquido puede no comprender MMA sino que solo comprende BMA y/o EMA y/o un monómero acrílico adicional.

Cuando están presentes MMA, BMA y EMA, pueden estar presentes en proporciones variables en peso, donde cada componente es variable del 1 al 98% sobre el peso total de la fase líquida o del componente acrílico, considerando que los otros dos monómeros varían sustancialmente sobre un total considerado sustancialmente igual al 100%.

- 5 Por ejemplo, en presencia de una relación MMA:BMA:EMA de fórmula 98:1:1, hay 98% de MMA, 1% de BMA y 1% de EMA.

O, en presencia de una relación MMA: BMA: EMA de fórmula 1:1:98, hay 1% de MMA, 1% de BMA y 98% de EMA.

- 10 Aún así, una fórmula 50:45:5 significa que hay 50% de MMA, 45% de BMA y 5% de EMA, y así sucesivamente.

- Por supuesto, la tríada de monómeros ejemplificada en este documento es una de las múltiples combinaciones posibles que utilizan las moléculas de monómero acrílico disponibles. Para su uso en un cemento óseo o en la composición de acuerdo con la presente invención, tales moléculas deben ser monómeros acrílicos. Los monómeros acrílicos pueden polimerizar mediante una reacción de radicales promovida, por ejemplo, por peróxidos.

- La solubilidad de los polímeros en los monómeros es total, pero la velocidad de solubilización varía. La velocidad de solubilización depende de varios parámetros, como por ejemplo el peso molecular (PM) del polímero. Cuanto mayor sea el PM, más lenta será la velocidad de solubilización. Por ejemplo, un polímero con un PM 400 se solubiliza en más del doble de tiempo en comparación con un polímero que tiene un PM 200. Otro parámetro que afecta la velocidad de solubilización es el tamaño de las partículas del polímero: cuanto más finas son, antes se solubilizan y viscosifican el ambiente. En lo que respecta a los copolímeros, además del PM y el tamaño de partícula, la velocidad de solubilización también depende de la relación relativa entre los dos monómeros. Por ejemplo, el copolímero MA-MMA con una proporción de 6:94 (es decir, que comprende 6 partes de acrilato de metilo y 94 partes de metacrilato de metilo) tiene una solubilidad de aproximadamente un tercio en comparación con el mismo copolímero pero con una proporción diferente entre los dos monómeros. es decir, por ejemplo 42:58. El copolímero MA-MMA puede tener una relación entre 6:94 y 42:58.

- El copolímero MA-MMA, en una versión adicional de la invención, puede tener cualquier relación relativa entre MA y MMA.

- Por supuesto, la tasa de solubilización es extremadamente importante para la velocidad de inducir el efecto de gel, es decir, esa fase, antes de la polimerización, en la que la masa de cemento aún está fría, pero es muy viscosa, con una consistencia como la plastilina, en la que la manipulación es posible y muy cómoda. Debido a la fácil manipulación, el cemento se puede colocar fácilmente en la cavidad ósea (incluso en la más ocluida) sin el riesgo de que se dispersen fragmentos o fugas en los tejidos con daño.

- En otras palabras, seleccionando adecuadamente el PM de los polímeros y copolímeros y seleccionando adecuadamente los copolímeros con relaciones relativas adecuadas del par de monómeros o de sus componentes, con la mezcla ternaria de acuerdo con la presente invención es posible obtener cementos que, en menos de un minuto de la combinación del polvo con el líquido, den un cemento hiperviscoso manipulable y de aplicación inmediata, así como cementos que permanezcan altamente fluidos y por tanto inyectables con jeringas durante horas, pero que nunca se puede manipular.

- El grado de modulación de este aspecto aumenta a medida que aumenta el número de diferentes polímeros adoptados y la mezcla ternaria de acuerdo con la presente invención logra el mejor compromiso.

- En particular, el homopolímero de PMMA, el copolímero de MMA-estireno y el copolímero de MMA-MA están en forma de polvo sólido y, por tanto, constituyen la fase sólida del cemento óseo en cuestión.

- En una versión de la invención, la fase sólida del cemento óseo comprende, como polímeros o componentes acrílicos, únicamente los tres polímeros de la mezcla ternaria indicada anteriormente, es decir, el homopolímero de PMMA, el copolímero de MMA-estireno y el copolímero MMA-MA.

- En otra realización de la invención, el cemento en cuestión - antes de la polimerización - solo comprende los siguientes compuestos acrílicos: monómero MMA (en fase líquida), homopolímero PMMA, copolímero MMA-estireno y copolímero MMA-MA (en polvo en fase sólida).

- En otra realización más de la invención, el cemento en cuestión, antes de la polimerización, solo comprende los siguientes compuestos acrílicos: mezcla de los monómeros anteriores (en fase líquida), homopolímero de PMMA, copolímero de MMA-estireno y copolímero de MMA-MA (en polvo en fase sólida).

- La fase sólida del cemento óseo en cuestión también comprende un catalizador o iniciador de polimerización por radicales.

El catalizador o iniciador de polimerización puede comprender peróxido de benzoflona u otras sustancias adecuadas tales como peróxido de metiletilcetona u otros catalizadores certificados para uso humano.

El catalizador o iniciador de polimerización está presente en una concentración de 0,2-0,6%, o hasta 4% en peso sobre el peso total de la fase sólida.

La fase sólida del cemento óseo en cuestión puede comprender además al menos una sustancia radiopaca.

En una versión de la invención, la fase sólida del cemento óseo en cuestión también puede comprender al menos una sustancia colorante.

La al menos una sustancia radiopaca puede comprender sales de bario y/o tungsteno y/o tantalio en forma metálica, compuestos de los mismos o mezclas de los mismos, por ejemplo, sulfato de bario y/o óxido de bismuto y/o óxido de circonio. El bario metálico es tóxico y, por lo tanto, el sulfato de bario se utiliza exclusivamente, ya que es insoluble y, por lo tanto, no tóxico. En cambio, el cloruro de bario es soluble y, por lo tanto, mortal.

Además, las partículas que componen la al menos una sustancia radiopaca pueden revestirse con una capa de revestimiento de un polímero compatible con el cemento óseo en cuestión, como un polímero acrílico a base de PMMA.

Una de las ventajas de disponer de dicha capa de revestimiento es el hecho de mejorar la homogeneidad de la mezcla o dispersión de la al menos una sustancia radiopaca en la fase sólida del cemento óseo en cuestión, o de mejorar la solubilidad de la misma en la fase líquida.

Alternativamente, las partículas que componen la al menos una sustancia radiopaca pueden no estar recubiertas.

La al menos una sustancia radiopaca está presente en una concentración de aproximadamente 5-60% o aproximadamente 20-40% en peso del peso total de la fase sólida; la proporción depende del tipo de agente radiopacificante.

La al menos una sustancia radiopaca en forma sólida está presente en forma de partículas mayores que el tamaño nanométrico. No se utilizan partículas nanométricas ya que pueden ser tóxicas. El sulfato de bario, por ejemplo, es muy fino (tamaño de aproximadamente 1 micra) pero no corre el riesgo de ser tóxico. Sin embargo, estas partículas se agregan y forman "agrupaciones" que varían dimensionalmente desde unas pocas micras hasta varios cientos y, por lo tanto, es difícil determinar el tamaño final de las mismas.

Una sustancia radiopaca muy útil, en una versión de la invención, es el sulfato de bario granulado, que comprende gránulos de tamaño entre aproximadamente 200 micras y aproximadamente 500 micras. Los gránulos dan una mejor radiopacidad en virtud de su sección. Además, los gránulos fluyen en la mezcla y no causan problemas de dosificación. En otra versión de la invención, la al menos una sustancia radiopaca está en forma líquida como alternativa o además de la forma sólida. En este caso, la al menos una sustancia radiopaca en forma líquida puede comprender derivados de yodo, por ejemplo, conocidos por el nombre IOMERON. La fase líquida consiste esencialmente, además del monómero MMA o de la mezcla de monómeros acrílicos, también en un acelerador y al menos un estabilizador.

La concentración del monómero MMA o de la mezcla de monómeros acrílicos es igual a aproximadamente 80-99,9% en peso sobre el peso total de la fase líquida.

En una versión de la invención, el acelerador puede comprender N,N,dimetilparatoluidina; el acelerador está presente en una concentración igual al 0,4-3% en peso del peso total de la fase líquida.

En una versión de la invención, el estabilizador es hidroquinona o metil-hidroquinona, a una concentración sobre el peso total de la fase líquida de 1-80 ppm o 10-150 ppm.

El cemento óseo de acuerdo con la presente invención se puede mezclar con mejoradores del comportamiento mecánico en general y, en particular, de la resistencia a la fatiga. Es particularmente ventajosa la incorporación de "grafeno" en forma de semimicroestructuras lamelares o segmentarias que varían en tamaño de 0,02 a 1 micra. El uso de partículas nanométricas de grafeno se evita intencionalmente debido a hipotéticos riesgos tóxicos (las nanopartículas migran a los tejidos y a los fluidos corporales y se pueden encontrar en los ganglios linfáticos).

El grafeno es un material que consta de una capa monoatómica de átomos de carbono (es decir, que tiene un grosor igual al tamaño de un solo átomo, pero con múltiples superficies). El grafeno tiene la resistencia mecánica del diamante y la flexibilidad del plástico.

El cemento óseo de acuerdo con la presente invención es poroso y permite la liberación de sustancias farmacéuticas o medicinales posiblemente contenidas en él.

Tal porosidad, en una versión de la invención, consiste en poros interconectados.

En una realización adicional de la invención, la porosidad consiste en poros no interconectados; esto depende, por ejemplo, de otras sustancias auxiliares añadidas. Por ejemplo, si se agrega agua, se obtiene una porosidad interconectada. Por otro lado, si se añade un disolvente orgánico con alta presión de vapor, como éter etílico o pentano, se obtiene una porosidad no interconectada.

En una versión de la invención, los poros ocupan un volumen, dentro del volumen del cemento óseo polimerizado, que varía entre el 0,05% y el 60%.

El cemento óseo en cuestión comprende, por tanto, una o varias sustancias farmacéuticas o medicinales como, por ejemplo, al menos un antibiótico o una sustancia que facilite la curación del hueso en cuestión, o una sustancia farmacológicamente activa. La al menos una sustancia farmacéutica o medicinal puede estar comprendida en la fase sólida del cemento óseo en cuestión: en este caso, la al menos una sustancia farmacéutica o medicinal está en forma de polvo.

Alternativamente, la al menos una sustancia farmacéutica o medicinal puede estar comprendida en la fase líquida del cemento óseo en cuestión: en este caso, la al menos una sustancia farmacéutica o medicinal puede estar en al menos una de las siguientes formas:

- sólido fino disperso en un disolvente, o
- sólido disuelto en un disolvente adecuado que forma una emulsión con la fase líquida (por ejemplo, MMA)
- líquido mezclado con un segundo líquido, en el que los dos líquidos son inmiscibles y, bajo agitación, dan una emulsión fluida, o
- en forma de solución líquida.

En otra versión más, la al menos una sustancia farmacéutica o medicinal puede estar comprendida tanto en la fase sólida como en la líquida del cemento óseo en cuestión: en este caso, la al menos una sustancia farmacéutica o medicinal está a la vez en forma de polvo sólido y en una de las formas líquidas anteriores.

En este caso, la al menos una sustancia farmacéutica o medicinal en forma sólida puede ser diferente de la forma líquida.

Según un ejemplo de la presente invención, la sustancia farmacéutica o medicinal comprende al menos un antibiótico, como por ejemplo al menos un antibiótico orgánico o gentamicina y/o vancomicina y/o clindamicina.

En este caso, el cemento óseo comprende varios tipos de sustancias farmacéuticas o medicinales. Sin embargo, esta posibilidad también está presente mezclando diferentes sustancias en forma sólida o diferentes sustancias en forma líquida, siempre que las diferentes sustancias no se neutralicen entre sí.

La al menos una sustancia farmacéutica o medicinal está presente en una concentración de hasta el 60% del peso total de la fase sólida o hasta el 60% del peso total de la fase líquida del cemento óseo en cuestión.

Si, por ejemplo, en una versión de la invención, la sustancia farmacéutica es TCP o HA hidroxipatita, estas sustancias también se pueden añadir al 60% en peso del peso de la fase sólida, es decir, 60 g de TCP y 40 g de la mezcla polimérica.

La fase líquida, en una versión de la invención, consiste en 80% de monómero MMA (o mezcla de monómeros), 1% de acelerador NNDT y 19% de agua.

La mezcla ternaria de acuerdo con la presente invención corresponde, en una versión de la invención, a aproximadamente 40% -95% o aproximadamente 45% -95% o aproximadamente 50% -95% en peso del peso total de la fase sólida o entre 59% y 80% en peso sobre el peso total de la fase sólida.

Dentro de este porcentaje de mezcla ternaria, el homopolímero de PMMA, el copolímero de MMA-estireno y el copolímero de MMA-MA están presentes en las siguientes proporciones: 80:10:10 o todos los intermedios hasta 10:10:80.

Además, en una versión de la invención, la fase sólida y la fase líquida se mezclan en las siguientes proporciones: 2:1.

En una versión de la invención, el homopolímero de PMMA está presente en una concentración igual al 60% del peso total de la fase sólida o de la mezcla ternaria.

En una versión de la invención, el copolímero de MMA-estireno está presente en una concentración igual al 30% del peso total de la fase sólida o de la mezcla ternaria.

En una versión de la invención, el copolímero MMA-MA está presente en una concentración igual al 10% del peso total de la fase sólida o de la mezcla ternaria.

En una versión de la invención, el homopolímero de PMMA está presente en una concentración igual al 60% del peso total de la mezcla ternaria, el copolímero de MMA-estireno está presente en una concentración igual al 30% del peso total de la mezcla ternaria y el copolímero MMA-MA está presente en una concentración igual al 10% del peso total de la mezcla ternaria.

En cuanto al tamaño de partícula de los polvos que componen la fase sólida del cemento óseo en cuestión, la mezcla ternaria es la siguiente: el homopolímero de PMMA tiene tamaños de partícula de 0,1-300 micras, y/o el copolímero MMA-estireno tiene tamaños de partículas de 0,1 a 300 micras y/o el copolímero MMA-MA tiene tamaños de partículas de 0,1 a 300 micras.

El cemento óseo de acuerdo con la presente invención prevé que los diversos componentes que componen la fase sólida se mezclen de forma homogénea. De esta forma, al combinar la fase sólida con la líquida, dando como resultado el inicio de la polimerización y endurecimiento del cemento óseo, se obtiene una dispersión lo más homogénea posible de los diversos componentes en el volumen o la masa del cemento óseo resultante.

Esta dispersión homogénea se refiere tanto a la al menos una sustancia farmacéutica o medicinal como a la al menos una sustancia radiopaca. De esta forma, las características del cemento óseo resultante pueden ser comparables en todas las áreas del propio cemento óseo.

El cemento óseo de acuerdo con la presente invención, dependiendo de los fines para los que se utilice, puede inyectarse o aplicarse, por ejemplo, en el lugar de interés por medio de una espátula u otros medios adecuados para su uso. En otra versión más de la invención, el cemento óseo de acuerdo con la presente invención se puede utilizar, en forma líquida solidificable, junto con moldes especiales, para la producción de espaciadores o dispositivos protésicos o también de sustitutos óseos en general.

Tal moldeo tiene lugar en el exterior del cuerpo humano, por lo que se trata de un moldeo llamado extracorpóreo.

En la forma inyectable, el cemento óseo de acuerdo con la presente invención se puede utilizar posiblemente en vertebroplastia para rellenar cuerpos vertebrales dañados.

La composición de acuerdo con la presente invención puede utilizarse como adhesivo óseo por ejemplo en cirugía, para la fijación de prótesis articulares o como material sintético en general.

Una característica adicional del cemento óseo de acuerdo con la presente invención consiste en el hecho de que su viscosidad es variable y/o ajustable.

De esta forma, el cemento óseo de acuerdo con la presente invención puede responder de manera óptima a las necesidades específicas del cirujano, que dependiendo de las necesidades quirúrgicas y anatómicas del paciente, puede necesitar disponer de un cemento óseo de mayor o menor viscosidad del mismo.

Esta viscosidad variable y/o regulable depende de la composición específica del cemento óseo de que se trate o, en particular, de la mezcla ternaria que constituye la fase sólida.

La viscosidad variable y/o ajustable puede aumentarse, en una versión de la invención, debido a la presencia, en la composición del cemento óseo de acuerdo con la presente invención, de polímeros viscosizantes o aditivos.

Dichos polímeros viscosizantes o aditivos, cuando están presentes, son solubles en la fase líquida que comprende el monómero MMA o la mezcla de monómeros acrílicos, según una cinética más lenta o más compleja o alternativamente más rápida, en comparación con los polímeros que componen la fase sólida del cemento óseo en cuestión o, en particular, la mezcla ternaria de los mismos.

Por lo tanto, en presencia de tales aditivos o polímeros viscosizantes, el cemento óseo de acuerdo con la presente invención será más viscoso que el cemento óseo en ausencia del mismo; De esta forma, se reduce el riesgo - para el cemento óseo inyectable - de fuga o pérdida de cemento, por ejemplo, a nivel vertebral. Al mismo tiempo, el aumento de la viscosidad del cemento acorta la ventana de tiempo de operación, de modo que se espera menos tiempo para obtener el endurecimiento del propio cemento óseo o el espesamiento (y por tanto la trabajabilidad) del propio cemento.

Alternativamente, un método adicional para variar la viscosidad del cemento óseo de acuerdo con la presente invención, para la misma composición, es hacer que las partículas que componen su fase sólida sean aún más

pequeñas en comparación con los tamaños descritos anteriormente. Tal reducción de tamaño puede tener lugar, por ejemplo, triturando la fase sólida para obtener un diámetro máximo de las partículas no mayor de 30 micras, o no mayor de 50 micras, según las necesidades.

- 5 De esta manera, las partículas más finas se disuelven más fácilmente por la fase líquida que comprende el monómero y el cemento óseo o la mezcla resultante es rápidamente muy viscoso, casi sólido.

De esta forma, es decir, pudiendo ajustar la viscosidad de la composición de acuerdo con la presente invención el cirujano dispone, para la misma composición, de un cemento óseo más fluido que puede llegar con mayor facilidad o rapidez a cualquier punto del cuerpo humano o puede llenar más fácil o rápidamente cualquier sitio quirúrgico.

10 Por ejemplo, en una versión de la invención, la viscosidad medida 4 minutos después de la mezcla de los diversos componentes está entre 200 y 300 Pa*s. Para reducir la viscosidad y hacer que el valor disminuya por debajo de 200 Pa*s, el cemento óseo será muy fluido y podrá llegar a sitios incluso aparentemente no fácilmente accesibles, en este caso, el cemento óseo puede estar sujeto a fugas o pérdidas.

Desde el punto de vista del cirujano, la posibilidad de incrementar la viscosidad de la mezcla de cemento puede ser muy interesante. Por lo tanto, dar al médico la oportunidad de aumentar la viscosidad como desee es una característica muy útil de la presente invención.

20 Los polímeros viscosizantes o aditivos en una versión de la invención comprenden al menos uno de los componentes de la mezcla ternaria indicada anteriormente. En este caso, el tamaño de partícula de los polímeros viscosizantes o aditivos puede ser menor que el de los componentes de la mezcla ternaria.

25 Para acelerar el espesamiento del cemento resultante (obteniendo así una mayor velocidad de solubilización que en ausencia de polímeros viscosizantes o aditivos), el tamaño de partícula de estos compuestos puede estar en el rango de entre 0,1 y 300 micras, o 0,5 micras a 200 micras o 0,5 micras a 50 micras, dependiendo de las necesidades.

30 En una versión adicional, los polímeros viscosizantes o aditivos pueden ser diferentes de los componentes de la mezcla ternaria indicados anteriormente. Por ejemplo, puede ser un polímero con una velocidad de solubilización instantánea o muy alta que pueda hacer inmediatamente la mezcla muy viscosa. En este caso, puede existir el riesgo de reducir las propiedades mecánicas del cemento resultante. Según otro ejemplo, se trata de un copolímero de alto peso molecular. Este polímero o aditivo en una versión de la invención se formula utilizando los polímeros más solubles y/o también molidos o con partículas de pequeño tamaño, para mejorar su poder viscosificador.

De acuerdo con otra versión de la invención, el al menos un polímero o aditivo viscosizante puede comprender agua o una solución salina u otro disolvente adecuado para el propósito.

40 Por ejemplo, un aditivo como el agua o una solución acuosa es inmiscible con el disolvente o monómero presente en el componente líquido del cemento de acuerdo con la presente invención, y al mismo tiempo es capaz de acelerar en gran medida las reacciones de viscosización de la mezcla de polímeros.

45 Por tanto, los polímeros viscosizantes o aditivos pueden serlo por su naturaleza química y/o por el pequeño tamaño de las partículas que los componen.

Los métodos ejemplares a través de los cuales se reduce el tamaño de partícula del al menos un polímero o aditivo viscosizante son: micronización de partículas o trituración de las partículas u otras técnicas capaces de reducir el tamaño de las partículas, o criotrituración o emulsificación, etc. .

50 La emulsificación se produce mezclando el polímero viscosizante o aditivo en un disolvente adecuado, creando una especie de "leche" a partir de la cual se obtiene la emulsión.

Por ejemplo, la presente invención proporciona un kit en el que, además de los polvos anteriores de la fase sólida (normalmente presentes en una bolsita de 40 g de polvo de cemento), una cantidad adicional de polvos (por ejemplo, una segunda bolsita de 5 g) de un polímero viscosizante o aditivo está opcionalmente presente.

60 Por el contrario, aumentando la viscosidad por encima de 300 Pa*s, por ejemplo, con el uso de los aditivos o polímeros viscosizantes anteriores, el cemento óseo de acuerdo con la presente invención puede aplicarse, por ejemplo, a mano con una espátula, cuando sea necesario evitar el riesgo de fugas o pérdidas o cuando el cirujano considere apropiado actuar con tal cemento.

65 Estos valores de viscosidad se interpretarán como valores ilustrativos y genéricos que demuestran el mecanismo de acción de la composición de acuerdo con la presente invención. Se pueden identificar otros valores de viscosidad, dependiendo de las necesidades anatómicas o quirúrgicas específicas o de las necesidades del paciente.

El cemento óseo de acuerdo con la presente invención se fabrica esencialmente siguiendo los pasos de proporcionar una fase sólida y una fase líquida como se definió anteriormente, mezclando la fase sólida con la fase líquida de modo que la fase líquida humedezca completamente la fase sólida. Durante la etapa de mezcla de la fase sólida con la fase líquida, la mezcla ternaria que forma parte de la fase sólida comienza a disolverse en el monómero que constituye al menos en parte la fase líquida.

El método de fabricación puede proporcionar las etapas adicionales de triturar o reducir de otro modo el tamaño de las partículas que componen la fase sólida para reducir el tamaño de las partículas que la componen o agregar polímeros viscosizantes o aditivos adicionales. La etapa de trituración o reducción del tamaño de las partículas tiene lugar, de acuerdo con una versión de la invención, antes de mezclar la fase sólida con la fase líquida. Según otra versión de la invención, la etapa de adición de polímeros viscosizantes o aditivos adicionales tiene lugar antes de la etapa de mezclar la fase sólida con la fase líquida o después de la misma.

En otra versión más de la invención, puede haber tanto la etapa de triturar o reducir el tamaño de las partículas como la de añadir polímeros viscosizantes o aditivos adicionales.

Una vez mezclada la fase sólida con la líquida, comienza la etapa de polimerización y endurecimiento del cemento óseo resultante.

La etapa de polimerización y endurecimiento puede tener lugar según diferentes tiempos dependiendo de los componentes finales que forman el cemento óseo (por ejemplo, si los polímeros viscosizantes adicionales están presentes o no) y/o de su tamaño.

Se considera que los valores de viscosidad anteriores que afectan el tiempo de polimerización y endurecimiento y, en consecuencia, la duración de la ventana de tiempo en la que el cirujano puede trabajar el cemento óseo resultante se calcula a temperatura ambiente.

Finalmente, el cirujano puede decidir variar o modular la viscosidad del cemento óseo resultante seleccionando el tamaño deseado de las partículas de los componentes en fase sólida del cemento óseo en cuestión o decidiendo agregar los polímeros viscosizantes, dependiendo de sus necesidades específicas.

Por ejemplo, si el cirujano tiene un cemento óseo con una viscosidad no adecuada a sus necesidades y necesita hacerlo más viscoso, puede actuar de acuerdo con al menos dos métodos. La primera es mediante la adición de al menos un polímero viscosizante soluble o aditivo, posiblemente también con partículas de tamaño medio de entre 0,1 y 300 micras, que se disuelve instantáneamente y hace que el cemento sea menos fluido.

Según un segundo método, el cirujano puede añadir un polímero viscosizante o aditivo menos soluble que el primer método, pero con un tamaño medio de partícula de entre 0,1 o 0,5 y 50 micras: también en este caso, el polímero viscosizante se disuelve rápidamente y hace que el cemento sea menos fluido.

Como se ve, por tanto, el cemento óseo de acuerdo con la presente invención o la mezcla ternaria que lo compone resuelve los inconvenientes mencionados anteriormente con referencia a los cementos acrílicos conocidos. Al mismo tiempo, el cemento óseo de acuerdo con la presente invención es biocompatible, visible a los rayos X debido a la presencia de al menos una sustancia radiopaca, tiene buenas propiedades mecánicas de resistencia a la fatiga, debido a la composición específica de la mezcla ternaria de los mismos, y al mismo tiempo, a través de dispositivos que se implementan rápidamente, permite al cirujano cambiar o ajustar la viscosidad de los mismos, en función de las necesidades quirúrgicas, de aplicación y/o anatómicas específicas.

De hecho, como se mencionó, con la composición de acuerdo con la presente invención, las características de los componentes de la mezcla ternaria (es decir, el tamaño de sus partículas, los pesos moleculares o las relaciones entre los diversos componentes de cada copolímero, etc.) pueden seleccionarse para ajustar la viscosidad del cemento óseo resultante o para seleccionar la viscosidad más adecuada a las necesidades quirúrgicas (es decir, obtener un cemento óseo más o menos viscoso).

Además, dicha viscosidad puede ajustarse (por ejemplo, aumentarse) mediante la adición de polímeros viscosizantes o aditivos que, debido a sus características específicas, pueden variar la viscosidad de la mezcla resultante de la combinación de la fase sólida y de la fase líquida de la composición de acuerdo con la presente invención.

Se pueden realizar varios cambios y variaciones a la presente invención así concebido, todo incluido en el ámbito de las reivindicaciones.

En particular, las características descritas para una versión de la invención también pueden combinarse con otras versiones, sin apartarse del alcance de protección de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para cemento óseo acrílico para uso quirúrgico u ortopédico, obtenida de acuerdo con la reivindicación 15, donde dicha composición comprende una fase sólida que comprende:

una mezcla ternaria que tiene la siguiente composición: un homopolímero de polimetilmetacrilato (PMMA), un copolímero de metacrilato de metil-estireno (MMA-estireno) y un copolímero de metil-acrilato de metacrilato de metilo (MMA-MA), y una fase líquida que comprende al menos un monómero acrílico, que comprende además al menos un polímero viscosizante, donde dicho polímero viscosizante es soluble en dicha fase líquida y comprende al menos uno de los componentes de dicha mezcla ternaria.

2. Una composición para cemento óseo acrílico para uso quirúrgico u ortopédico, que comprende una fase sólida que comprende:

una mezcla ternaria que tiene la siguiente composición: un homopolímero de polimetilmetacrilato (PMMA), un copolímero de metacrilato de metil-estireno (MMA-estireno) y un copolímero de metil-acrilato de metacrilato de metilo (MMA-MA), y una fase líquida que comprende al menos un monómero acrílico, donde la fase líquida comprende una mezcla de monómeros acrílicos tales como metacrilato de metilo (MMA) y/o metacrilato de butilo (BMA) y/o metacrilato de etilo (EMA), donde la concentración de dicha mezcla de monómeros acrílicos es igual a 80-99,9% en peso sobre el peso total de la fase líquida.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende al menos una sustancia radiopaca en forma de polvo o partículas y/o al menos una sustancia radiopaca en forma líquida y/o al menos una sustancia farmacéutica o medicinal en forma sólida o al menos una sustancia farmacéutica o medicinal en forma líquida.

4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además al menos un polímero viscosizante, en la que dicho polímero viscosizante es soluble en dicha fase líquida.

5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la fase líquida comprende metacrilato de metilo (MMA) o una mezcla de monómeros acrílicos como metacrilato de metilo (MMA) y/o metacrilato de butilo (BMA) y/o metacrilato de etilo (EMA).

6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho polímero viscosizante tiene partículas más pequeñas que las partículas que forman dicha mezcla ternaria, posiblemente en la que dicho tamaño de partícula de dicho al menos un polímero viscosizante es de entre 0,1 y 300 micrómetros (micras) o 0,5 micrómetros (micras) a 200 micrómetros (micras) o entre 0,1 o 0,5 micrómetros (micras) y 50 micrómetros (micras), y/o en el que dicho al menos un polímero viscosizante comprende un polímero o copolímero diferente de los que componen dicha mezcla ternaria, tal como un polímero o copolímero de alto peso molecular o un polímero o copolímero con velocidad de solubilización instantánea o muy alta y/o comprende polímeros o copolímeros más solubles que los componentes de dicha mezcla ternaria y/o comprende agua o una solución salina u otro solvente adaptado al propósito, o de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho al menos un polímero viscosizante comprende al menos uno de los componentes de dicha mezcla ternaria, es decir al menos un homopolímero de polimetilmetacrilato (PMMA), un copolímero de metacrilato de metil-estireno (MMA-estireno) y un copolímero de metil-acrilato de metacrilato de metilo (MMA-MA), en el que dicho polímero viscosizante tiene partículas más pequeñas que las partículas que forman dicha mezcla ternaria, posiblemente en el que dicho tamaño de partícula de dicho al menos un polímero viscosizante es de entre 0,1 y 300 micrómetros (micras) o de 0,5 micrómetros (micras) a 200 micrómetros (micras) o entre 0,1 o 0,5 micrómetros (micras) y 50 micrómetros (micras), y/o en el que dicho al menos un polímero viscosizante comprende un polímero o copolímero diferente de los que componen dicha mezcla ternaria, tal como un polímero o copolímero de alto peso molecular o un polímero o copolímero con muy alta o velocidad de solubilización instantánea y/o comprende polímeros o copolímeros más solubles que los componentes de dicha mezcla ternaria y/o comprende agua o una solución salina u otro disolvente adaptado al fin.

7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicha al menos una sustancia radiopaca en forma de polvo o partículas comprende sales de bario y/o tungsteno y/o tántalo en forma metálica, compuestos de los mismos, sulfato de bario y/o óxido de bismuto y/o óxido de circonio o sulfato de bario granulado que tiene gránulos de tamaño entre 200 micrómetros (micras) y 500 micrómetros (micras) o mezclas de los mismos, o en el que dicha al menos una sustancia radiopaca tiene partículas de los compuestos anteriores recubiertos con una capa de recubrimiento que comprende un polímero compatible o un polímero acrílico basado en PMMA y/o en el que dicha al menos una sustancia radiopaca está en forma líquida.

8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3 o 7, en la que dicha al menos una sustancia radiopaca tiene una concentración de 5-60% o 20-40% en peso sobre el peso total de dicha fase sólida.

9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el copolímero MMA-MA tiene una proporción de 6:94, que comprende 6 partes de metil acrilato y 94 partes de metacrilato de metilo, o una proporción de 42:58, que comprende 42 partes de metil acrilato y 58 partes de metacrilato de metilo, o una relación entre 6:94 y 42:58.

5 10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha mezcla ternaria corresponde a 40% -95% en peso sobre el peso total de dicha fase sólida o entre 45% y 95% en peso sobre el peso total de dicha fase sólida o entre 50% y 95% en peso sobre el peso total de dicha fase sólida o entre 59 y 80% en peso sobre el peso total de dicha fase sólida.

10 11. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho homopolímero de PMMA, copolímero de MMA-estireno y copolímero de MMA-MA están presentes en dicha mezcla ternaria de acuerdo con relaciones de 80:10:10 a 10:10:80 y/o en la que el homopolímero PMMA está presente en una concentración igual al 60% del peso total de dicha mezcla ternaria, dicho copolímero de MMA-estireno está presente en una concentración igual al 30% del peso total de dicha mezcla ternaria y dicho copolímero de MMA-MA está presente en una concentración igual al 10% sobre el peso total de dicha mezcla ternaria.

15 12. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha fase sólida comprende un catalizador o un iniciador de polimerización por radicales y/o en la que dicha fase líquida comprende un acelerador y al menos un estabilizador.

20 13. Una composición de acuerdo con la reivindicación anterior, donde dicho catalizador o iniciador de polimerización comprende peróxido de benzoílo o peróxido de metiletilcetona u otros catalizadores adaptados a tal propósito y para uso humano y/o donde dicho catalizador o iniciador de polimerización está presente en una concentración de 0,2 - 0,6% o hasta 4% en peso sobre el peso total de dicha fase sólida y/o donde dicho acelerador comprende N,N,dimetil-para-toluidina y/o donde dicho acelerador está presente en una concentración de 0,4-3% en peso sobre el peso total de dicha fase líquida y/o donde dicho estabilizador comprende hidroquinona o metil-hidroquinona, y/o donde dicho estabilizador tiene una concentración sobre el peso total de dicha fase líquida de 1-80 ppm o 10-150 ppm.

25 14. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un agente que mejora las características mecánicas y/o la resistencia a la fatiga del cemento óseo resultante, como por ejemplo el grafeno en forma de semimicroestructuras lamelares o segmentarias con un tamaño en el rango de 0,02 micrómetros a 1 micrómetro (micra).

30 15. Un método para la fabricación de un cemento óseo acrílico para uso quirúrgico u ortopédico, que comprende las siguientes etapas: proporcionar una fase sólida que comprende una mezcla ternaria que tiene la siguiente composición:

35 un homopolímero de polimetilmetacrilato (o PMMA), un copolímero de metacrilato de metil-estireno (o MMA-estireno) y un copolímero de metil-acrilato de metacrilato de metilo (o MMA-MA), proporcionando una fase líquida que comprende al menos un monómero acrílico, mezclando dicha fase sólida y dicha fase líquida para obtener una mezcla resultante, haciendo reaccionar dicha fase sólida con dicha fase líquida o dicha mezcla resultante con el fin de obtener una reacción de polimerización de los componentes de dicha fase sólida con dicha fase líquida, obteniendo así un cemento óseo polimerizado, seleccionando la solubilidad y dimensiones de al menos un polímero viscosizante y añadiendo dicho polímero viscosizante, que es soluble en dicha fase líquida y comprende al menos uno de los componentes de dicha mezcla ternaria, a dicha mezcla resultante.

40 16. Un método para la fabricación de un cemento óseo acrílico para uso quirúrgico u ortopédico, que comprende los siguientes pasos: proporcionar una fase sólida que comprende una mezcla ternaria que tiene la siguiente composición:

45 un homopolímero de polimetilmetacrilato (o PMMA), un copolímero de metacrilato de metil-estireno (o MMA-estireno) y un copolímero de metil-acrilato de metacrilato de metilo (o MMA-MA), proporcionando una fase líquida que comprende al menos un monómero acrílico, mezclando dicha fase sólida y dicha fase líquida para obtener una mezcla resultante, haciendo reaccionar dicha fase sólida con dicha fase líquida o dicha mezcla resultante con el fin de obtener una reacción de polimerización de los componentes de dicha fase sólida con dicha fase líquida, obteniendo así un cemento óseo polimerizado, proporcionando dicha fase líquida como una mezcla de monómeros acrílicos tales como metacrilato de metilo (MMA) y/o metacrilato de butilo (BMA) y/o metacrilato de etilo (EMA), donde la concentración de dicha mezcla de monómeros acrílicos es igual a 80-99,9% en peso en el peso total de la fase líquida.

50 17. Un método de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, que comprende una etapa de añadir a dicha fase sólida y/o a dicha fase líquida al menos una sustancia radiopaca y/o al menos una sustancia farmacéutica o medicinal o que comprende un paso de añadir grafeno.

55

18. Un método de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende una etapa de añadir al menos un polímero viscosizante, en el que dicho polímero viscosizante es soluble en dicha fase líquida.
- 5 19. Un método de acuerdo con la reivindicación 15 o 18, en el que dicho polímero viscosizante se obtiene mediante molienda o micronización de la partícula de dicho polímero viscosizante o moliendo las partículas de dicho polímero viscosizante u otras técnicas capaces de reducir el tamaño de las partículas, o criotrituración de dicho polímero viscosizante o emulsificación de dicho polímero viscosizante en un disolvente adecuado.
- 10 20. Un método de acuerdo con la reivindicación 15 ó 16, en el que dicha etapa de mezclado se lleva a cabo mezclando dicha fase líquida y dicha fase sólida según una relación 2:1.
- 15 21. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, que comprende una etapa de trituración o micronización o crio-micronización o emulsión de dicha fase sólida para obtener partículas con un diámetro máximo no mayor de 30 micrómetros (micras) o no mayor de 50 micrómetros (micras).
22. Un cemento óseo que comprende una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-14.
23. Un cemento óseo de acuerdo con la reivindicación anterior, que comprende poros interconectados o no interconectados y/o comprende poros para un volumen comprendido entre el 0,05% y el 60% del volumen ocupado por dicho cemento óseo.
- 20 24. Un cemento óseo de acuerdo con la reivindicación 22, en forma inyectable, para uso en el tratamiento de vertebroplastia para el relleno de cuerpos vertebrales dañados.
- 25 25. Un cemento óseo de acuerdo con la reivindicación 22, ya sea en forma sólida o solidificable, para su uso en el tratamiento de una cavidad ósea mediante la aplicación de dicho cemento óseo mediante una espátula u otro medio adecuado para su uso.
- 30 26. Uso del cemento óseo de acuerdo con la reivindicación 22, en forma líquida solidificable, para la formación extracorpórea de espaciadores o dispositivos protésicos o sustitutos óseos, mediante el uso de moldes apropiados.
27. Un kit para la fabricación de cemento óseo para uso quirúrgico u ortopédico, que comprende:
 - 35 un primer recipiente que contiene una fase sólida que comprende una mezcla ternaria que tiene la siguiente composición: un homopolímero de polimetacrilato de metilo (o PMMA), un copolímero de metacrilato de metil-estireno (o MMA-estireno) y un copolímero de metil-acrilato de metacrilato de metilo (o MMA-MA), opcionalmente mezclado con al menos una sustancia radiopaca y/o al menos una sustancia farmacéutica o medicinal,
 - 40 un segundo recipiente que contiene una fase líquida que contiene al menos un monómero acrílico, eventualmente mezclado con al menos una sustancia radiopaca y/o al menos una sustancia farmacéutica o medicinal,
 - al menos un tercer recipiente que comprende al menos un polímero viscosizante.
- 45 28. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que dicha fase sólida comprende, como componentes acrílicos individuales, los componentes de dicha mezcla ternaria.
29. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 4, que comprende dicha fase sólida, dicha fase líquida y dicho al menos un polímero viscosizante, en donde dicho polímero viscosizante se mezcla con la mezcla resultante de dicha fase sólida en dicha fase líquida para ajustar la viscosidad de dicha mezcla resultante.