



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 336 681**

51 Int. Cl.:  
**A61L 27/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05022468 .2**

96 Fecha de presentación : **14.10.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1647288**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.04.2006**

54 Título: **Método y aparato para reparación de hueso.**

30 Prioridad: **14.10.2004 US 964950**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**15.04.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**15.04.2010**

73 Titular/es: **Biomet Manufacturing Corp.**  
**56 East Bell**  
**Warsaw, Indiana 46582, US**

72 Inventor/es: **Kumar, Mukesh;**  
**Hamman, Ned M. y**  
**Leach, Michael**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 336 681 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

Método y aparato para reparación de hueso.

5 **Introducción**

Esta invención se refiere a una composición de reparación de hueso, métodos de producción y uso de la misma. En particular, esta invención se refiere a composiciones conformadas útiles en la reparación de defectos óseos que pueden insertarse en el defecto sin preparación o manipulación.

10 Una composición o carga de reparación de hueso puede utilizarse para corregir defectos causados por traumatismos, enfermedad patológica, intervención quirúrgica u otras situaciones en las cuales los defectos precisan ser tratados en cirugía ósea. Debido a que los defectos son usualmente dentados o de forma irregular, puede ser importante disponer de carga de hueso con una composición adecuada para facilitar la ubicación de la carga en el sitio quirúrgico. El cirujano puede introducir la carga en el sitio de la lesión y utilizar sus dedos y/o instrumentos adecuados para conformarla en la configuración apropiada.

La construcción de los huesos puede realizarse con diversas pastas, geles o materiales semejantes a masilla que contienen un colágeno natural o base de hueso de un donante humano cadáver. Preferiblemente, se preparan las composiciones a partir de matriz de hueso de aloinjerto desmineralizado (DBM) que se toma de cadáveres. La DBM estéril está disponible en dados, virutas o polvo y está liofilizada. Dado que la DBM está seca y es difícil de manipular, la misma puede hacerse fluida o maleable con la adición de un agente humectante. La sangre del paciente ha sido utilizada para mezclar el hueso, polvo de hueso o colágeno dado que la sangre ofrece las ventajas de estar disponible en el sitio de operación, no es inmunógena para el paciente y contiene proteínas, monosacáridos, polisacáridos y ácido glucurónico que aumentan el proceso de curación y regeneración del hueso. Otros agentes humectantes incluyen monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos dispersables en agua, polisacáridos, disolventes orgánicos de bajo peso, con inclusión de glicerol, compuestos polihidroxilados, tales como mucopolisacáridos o ácido poliurónico y diversas soluciones acuosas. (Véanse, v.g. las Patentes U.S. Núms. 5.290.558, O'Leary *et al.*, expedida el 1 de marzo de 1994; 5.073.373, O'Leary *et al.*, expedida el 17 de diciembre de 1991; 5.314.476, Prewett *et al.*, expedida el 27 de mayo de 1994; 5.507.813, Dowd *et al.*, expedida el 16 de abril de 1996; 4.191.747, Scheicher, expedida el 4 de marzo de 1980; y 4.172.128, Thiele *et al.*, expedida el 23 de octubre de 1979.). Compuestos como GRAFTON® (disponible de Osteotech, Inc., Eatontown, New Jersey, EE.UU.), una composición no reticulable basada en glicerol y colágeno suspendido en diversos compuestos inertes polihidroxilados, se utilizan también para hacer maleable el hueso desmineralizado. Con indiferencia de los componentes exactos, una meta primaria en la reconstrucción de hueso es que la carga sea muy eficaz en la inducción de la formación de hueso, se convierta en un elemento integrado en el sitio de aplicación y no llegue a ser desalojada.

US 6.458.375 B1 describe una pasta maleable con refuerzo de aloinjerto de hueso. La Patente '375 proporciona una "formulación viscosa ... diseñada para presentar la matriz ósea, y sus proteínas morfogenéticas óseas (BMP)" (columna 5, líneas 43-45). Diversos hidrogeles de peso molecular alto se utilizan para el vehículo y la viscosidad de los hidrogeles aumenta el relleno de la pasta en la herida (columna 6, líneas 23-32). Las propiedades fluidas y maleables de esta composición permiten que la pasta se dispense en el sitio del defecto y se conforme subsiguientemente (columna 10, líneas 25-28).

45 US 2002/0076429 A1 describe una pasta de hueso. El vehículo está formado por tratamiento del material de hueso de partida con ácido acético y pepsina (párrafo [0050]). El polvo de hueso se mezcla luego con el vehículo para proporcionar la composición de pasta ósea fluida final que tiene una viscosidad de aproximadamente 3600 centipoises o mayor a 44°C (párrafo [0059]). La composición de pasta ósea fluida se extrude desde una jeringuilla, introduciéndose así en el sitio del defecto (párrafo [0059]). La formulación de la pasta ósea permite que la pasta se solidifique cuando la temperatura de la composición se eleva por encima de su temperatura de licuefacción (aproximadamente 45°C).

55 WO 07/25941 describe un proceso para fabricar un material conformado a partir de partículas de hueso desmineralizadas. Se prepara un lodo de hueso líquido a partir de partículas de hueso desmineralizadas alargadas (2 mm hasta 200 mm de longitud) y un vehículo líquido tal como agua, glicerol, o una solución acuosa, tal como solución salina fisiológica (página 5, líneas 12-19 y página 9, líneas 18-26). El lodo de hueso líquido se introduce luego en un aparato y se prensa para expulsar el componente líquido y conformar las partículas de hueso en la forma deseada (página 10, líneas 1-12). La hoja de hueso prensada se prepara luego para un paso de calentamiento a fin de secar la hoja y se liofiliza a continuación (página 12, líneas 12-24 y página 13, líneas 11-24). El paso de calentamiento permite que el material conformado mantenga sus propiedades cohesivas (página 15, líneas 1-5).

65 EP 1301222 B1 se refiere a un osteoimplante poroso tridimensional que comprende una matriz coherente de partículas óseas de baja densidad y a un método para fabricar el osteoimplante. Se reivindica que el osteoimplante mantiene su forma y cohesividad después de la absorción de fluido. El osteoimplante absorbente poroso puede poseer cualquier forma deseada, por ejemplo, bloques cuadrados o rectangulares, cilindros, cuñas, y análogas, y está provisto de una o varias cavidades que pueden llenarse con un material osteogénico que promueve y/o acelera la formación de hueso nuevo en el sitio de implantación.

## ES 2 336 681 T3

Muchas composiciones conocidas en la técnica son difíciles de manipular y conformar. La carga maleable tiene que ser moldeada por el cirujano a fin de adaptarla a la configuración apropiada del sitio del defecto. Aun cuando el cirujano ponga gran cuidado en la mezcladura de la pasta o gel y esculpir una forma, puede presentarse el riesgo de que el implante llegue a ser desalojado y desplazado por los fluidos corporales. Subsiguientemente, estas composiciones pueden no ser adecuadas para defectos grandes.

Sería ventajoso proporcionar una composición de reparación de hueso que sea no inmunógena, osteogénica, se coloque fácilmente en los sitios de lesión, se adhiera a los sitios de lesión y no sea desplazada fácilmente por los fluidos corporales u otros. Sería ventajoso también que la composición de reparación de hueso estuviera lista para ser utilizada en formas preformadas o parches u hojas de tamaño universal, eliminando así la necesidad de esculpir y manipular en grado importante la composición en la mesa de operaciones. Sería ventajoso también proporcionar un sistema para hidratar eficientemente las composiciones.

### Sumario

La presente invención proporciona una composición rígida conformada para aplicación a una superficie ósea de un individuo humano o animal, que comprende:

- (a) un material de hueso; y
- (b) un vehículo que comprende hueso desnaturalizado desmineralizado;  
en donde la composición está conformada en una forma rígida adecuada para administración al hueso, en donde el vehículo está producido por un proceso que comprende:
  - (a) mezclar hueso desmineralizado con agua; y
  - (b) calentar la mezcla de hueso desmineralizado y agua a presión,  
en donde el calentamiento comprende tratar la mezcla en autoclave.

Se proporcionan también diversos métodos para fabricar composiciones conformadas para aplicación a una superficie de hueso de un individuo humano o animal, que comprenden:

- (a) mezclar un hueso desmineralizado y agua;
- (b) calentar la mezcla de hueso desmineralizado y agua para formar un vehículo;
- (c) mezclar el vehículo con un material de hueso para formar una composición moldeable;
- (d) moldear la composición moldeable; y
- (e) liofilizar la composición moldeable para producir una composición rígida conformada que tiene una forma adecuada para administración al hueso.

La invención proporciona también el uso de la composición rígida conformada para la preparación de una composición de reparación de hueso útil en la reparación de defectos óseos por un método que consiste en aumentar el hueso en un sitio en necesidad de ello en un individuo humano o animal, que comprende:

- (a) añadir agua a una composición seca que comprende:
  - (i) un material de hueso; y
  - (ii) un vehículo que comprende hueso desmineralizado desnaturalizado; en donde dicha composición está conformada en una forma rígida adecuada para administración a dicho hueso; y
- (b) aplicar dicha composición rígida conformada a dicho sitio.

Las composiciones y métodos de esta invención proporcionan beneficios con respecto a los métodos, composiciones y aparatos entre los conocidos en la técnica. Tales beneficios pueden incluir uno o más de proporcionar a un material de injerto que no es desalojado fácilmente del sitio en el que se implanta, incluso en presencia de fluidos corporales y después del paso del tiempo, resistencia incrementada, y resistencia a la disolución por la sangre u otros fluidos, e hidratación fácil. Áreas adicionales de aplicabilidad serán evidentes a partir de la descripción detallada que se proporciona más adelante en esta memoria.

**Descripción detallada**

Las composiciones de esta invención comprenden un material de hueso y un componente vehículo. Las definiciones y líneas orientativas no limitantes que siguen deben considerarse en la revisión de la descripción de esta invención que se expone en esta memoria.

Los encabezamientos (tales como “Introducción” y “Sumario”) y sub-encabezamientos (tales como “Métodos de Aumento de un Sitio Óseo” o “Aparato de Hidratación”) utilizados en esta memoria tienen por objeto únicamente organización general de los tópicos en la descripción de la invención, y no tienen por objeto limitar la descripción de la invención o ningún aspecto de la misma. En particular, la materia objeto descrita en la “Introducción” puede incluir aspectos de tecnología comprendidos dentro del alcance de la invención, y puede no constituir una cita de la técnica anterior. La materia objeto descrita en el “Sumario” no es una descripción exhaustiva o completa del alcance total de la invención o de cualesquiera realizaciones de la misma. La clasificación o discusión de un material dentro de una sección de esta memoria descriptiva como poseedor de una utilidad particular (v.g., como siendo un “vehículo” o un ingrediente de “construcción de hueso”) se hace para conveniencia, y no debe extraerse ninguna deducción de que el material tenga que funcionar necesaria o exclusivamente de acuerdo con su clasificación en esta memoria cuando se utiliza en cualquier composición dada.

La cita de las referencias que se da en esta memoria no constituye una admisión de que estas referencias constituyan técnica anterior o tengan importancia alguna para la susceptibilidad de patente de la invención aquí descrita. Cualquier discusión del contenido de las referencias citadas en la Introducción tiene exclusivamente por objeto proporcionar un sumario general de afirmaciones hechas por los autores de las referencias, y no constituye una admisión en cuanto a la exactitud del contenido de dichas referencias.

La descripción y ejemplos específicos, si bien indican realizaciones de la invención, tienen por objeto únicamente propósitos de ilustración y no deben entenderse como limitantes del alcance de la invención. Además, la cita de múltiples realizaciones que tienen características indicadas no pretende excluir otras realizaciones que tengan características adicionales, u otras realizaciones que incorporen combinaciones diferentes de las características indicadas. Ejemplos específicos se proporcionan para propósitos ilustrativos acerca del modo de fabricar y utilizar las composiciones y métodos de esta invención y, a no ser que se indique explícitamente otra cosa, no deben entenderse como una representación de que las realizaciones dadas de esta invención tengan o no tengan que hacerse o testarse. Como se utiliza en esta memoria, los términos “preferido” y “preferiblemente” se refieren a realizaciones de la invención que proporcionan ciertos beneficios, en ciertas circunstancias. Sin embargo, otras realizaciones pueden ser preferidas también, en las mismas u otras circunstancias. Adicionalmente, la cita de una o más realizaciones preferidas no implica que otras realizaciones no sean útiles, y no debe entenderse que excluya otras realizaciones del alcance de la invención. Tal como se mencionan en esta memoria, todos los porcentajes de composición se expresan en peso referido a la composición total, a no ser que se especifique otra cosa.

Como se utiliza en esta memoria, el término “incluyen”, y sus variantes, se entiende que no es limitante, de tal modo que la cita de artículos en una lista no es una exclusión de otros artículos similares que puedan ser útiles también en los materiales, composiciones, dispositivos, y métodos de esta invención.

**Materiales**

La presente invención proporciona una composición conformada para aplicación a una superficie ósea de un individuo humano o animal que comprende:

- (a) un material de hueso; y
- (b) un vehículo que comprende hueso desmineralizado desnaturalizado;

en donde dicha composición está conformada en una forma adecuada para administración a dicho hueso. Tal como se menciona en esta memoria, una composición “conformada” tiene una forma no aleatoria, preferiblemente de un tamaño y dimensión adecuados para implantación en el sitio de una superficie de hueso. Las composiciones conformadas pueden tener cualquiera de una diversidad de formas, con inclusión de dados u otros bloques, hojas, varillas, anillos, y discos. En diversas realizaciones, las formas pueden estar conformadas específicamente para una aplicación de uso final deseada, como una pre-forma específica del sitio.

El hueso utilizado en las realizaciones de esta invención puede obtenerse de hueso cortical, esponjoso y/o corticoesponjoso. (Véase, v.g. la Patente U.S. 5.507.813, Dowd, *et al.*, expedida el 16 de abril de 1996). Preferiblemente, el hueso es hueso autólogo o donado por un solo miembro de la misma especie que el paciente para reducir o prevenir una respuesta inmunógena. Sin embargo, puede utilizarse en las composiciones hueso de donantes múltiples.

El componente de “material de hueso” de la presente invención se selecciona de polvo de hueso, chips de hueso, virutas de hueso y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el material de hueso es polvo de hueso

## ES 2 336 681 T3

seco desmineralizado. Técnicas de secado adecuadas incluyen liofilización, secado a vacío, secado al aire, secado por flujo de temperatura, secado con tamices moleculares y otras técnicas apropiadas. Preferiblemente, el material de hueso comprende hueso liofilizado. Como se utiliza en esta memoria, el término “secado por congelación” o “liofilización” y variantes de los mismos, significa el proceso de aislar una sustancia sólida de una solución por congelación de la solución y evaporación del hielo a vacío. El material de hueso seco tiene un nivel final de humedad aproximadamente menor que 6% como se recomienda por la Asociación Americana de Bancos de Tejidos. Como se utiliza en esta memoria, el término “desmineralizado” y variantes del mismo, significa una pérdida o disminución de los constituyentes minerales o sales minerales de los tejidos individuales o hueso con relación a su estado natural. Preferiblemente, el hueso desmineralizado tiene una concentración de calcio de aproximadamente 1%. El polvo de huesos desmineralizado tiene un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 1500 micrómetros, de modo más preferible menor que aproximadamente 1000 micrómetros y de modo más preferible menor que aproximadamente 850 micrómetros. En otra realización preferida, el material de hueso desmineralizado tiene un tamaño de partícula menor que aproximadamente 710 micrómetros.

En diversas realizaciones, el material de hueso puede comprender adicionalmente chips de hueso. Los chips de hueso pueden ser naturales o desmineralizados. Los chips de hueso tienen un tamaño comprendido entre 750 y 2000 micrómetros, preferiblemente entre 750 y 1500 micrómetros.

El componente vehículo está constituido por hueso desmineralizado y una solución acuosa. Los tamaños de partícula del componente vehículo son inferiores a 1500 micrómetros, más preferiblemente inferiores a 1000 micrómetros y más preferiblemente inferiores a 850 micrómetros. En otra realización preferida, el material de hueso desmineralizado tiene un tamaño de partícula inferior a 710 micrómetros.

El componente vehículo comprende desde 0,2% a 40% de hueso desmineralizado desnaturalizado, en peso referido al vehículo, más preferiblemente desde 0,5% a 25% y más preferiblemente desde 10% a 20%. Una solución acuosa tal como agua o solución salina constituye el resto del componente vehículo.

En diversas realizaciones, el tratamiento en autoclave del componente vehículo da como resultado que la mezcla de hueso y agua o solución salina forme un gel o tenga una consistencia semejante a un gel. Como se utiliza en esta memoria, “tratamiento en autoclave” y sus variantes hacen referencia a un procedimiento térmico, tal como el utilizado para esterilización, en el cual la solución se introduce en una cámara herméticamente cerrada y se somete a temperatura y presión elevadas. Métodos específicos de tratamiento del autoclave entre los útiles en esta solicitud se describen adicionalmente más adelante en la sección de métodos. Métodos que se encuentran entre los útiles en esta solicitud se describen también en la Patente U.S. No. 6.576.249, Gendler *et al.*, expedida el 10 de junio de 2003.

En diversas realizaciones, el producto conformado comprende desde 10% a 40% de material de hueso, preferiblemente desde 20% a 30%. El componente vehículo comprende desde 60% a 90%, preferiblemente desde 70% a 80% de la composición conformada.

Los porcentajes relativos del material de hueso y el componente vehículo pueden variar basándose en las cantidades de cada componente utilizado y la adición de otros materiales tales como materiales de construcción de hueso. Como se utiliza en esta memoria, un “material de construcción de hueso” es un compuesto que estimula el crecimiento de hueso para reemplazar la composición de reparación de hueso. “Material de construcción de hueso” incluye materiales que contienen calcio, factores nutrientes, proteínas morfogénicas óseas, factores de crecimiento, antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, productos de la sangre y mezclas de los mismos. (Véase, v.g., la patente U.S. No. 6.180.606, concedida a Chen *et al.*, expedida el 30 enero de 2001.) Dependiendo del material o materiales de construcción de hueso seleccionados, la composición es osteogénica y osteoinductiva. Los materiales de construcción de hueso pueden estar contenidos en o aplicarse como recubrimiento en la superficie de la composición.

Materiales “que contienen calcio” incluyen hidroxapatita, fosfatos de calcio monobásicos, dibásicos y tribásicos, aluminatos de calcio, materiales cerámicos que contienen calcio, partículas cerámicas que contienen calcio porosas y fosfato de calcio amorfo.

Como se utiliza en esta memoria, un “factor nutriente” es un compuesto o serie de compuestos utilizado(s) para mantener las actividades metabólicas o utilizado(s) para promover la función fisiológica normal o una salud óptima. Factores nutrientes incluyen vitaminas, hormonas, aminoácidos individuales o combinaciones de aminoácidos, carbohidratos o derivados de los mismos, grasas o derivados de las mismas, alcoholes o derivados de los mismos, sales inorgánicas y elementos traza.

Como se utiliza en esta memoria, una “Proteína Morfogénica Ósea” es cualquiera de las enzimas metaloendopeptidasa de cinc que están implicadas en la inducción de la formación de hueso y cartílago. Proteínas Morfogénicas Óseas incluyen Proteína Morfogénica Ósea-2 (BMP-2), Proteína Morfogénica Ósea-2a (BMP-2a), Proteína Morfogénica Ósea-4 (BMP-4), Proteína Morfogénica Ósea-5 (BMP-5), Proteína Morfogénica Ósea-6 (BMP-6), Proteína Morfogénica Ósea-7 (BMP-7) y Proteína Morfogénica Ósea-8 (BMP-8).

Como se utiliza en esta memoria, un “factor de crecimiento” es una sustancia que es operativa para aumentar el tamaño de un ser vivo o cualquiera de sus partes o para estimular el crecimiento celular. Factores de crecimiento inclu-

yen Factor del Crecimiento Transformante-beta (TGF- $\beta$ ), Factor del Crecimiento Transformante-alfa (TGF- $\alpha$ ), Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), Factor de Crecimiento-I o II Semejante a la Insulina, Interleuquina-I, Interferón, Factor de Necrosis Tumoral, Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF), Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF) y Factor de Crecimiento de los Nervios (NGF).

5 Como se utiliza en esta memoria, un “anti-inflamatorio” es un agente que reduce la inflamación sin antagonizar directamente el agente causante. Los “anti-inflamatorios” incluyen agentes anti-inflamatorios esteroidales y no esteroidales.

10 Como se utiliza en esta memoria, un “producto de la sangre” es cualquier producto cuyos componentes se derivan de la sangre. Productos de la sangre incluyen sangre entera y fracciones de sangre, tales como plasma, células de la sangre, factores sanguíneos, proteínas relacionadas con la sangre, células no especializadas tales como células madre (con inclusión de células madre derivadas de tejido adiposo), o células especializadas, v.g., tipos de leucocitos tales como linfocitos y células dendríticas.

15 Otros materiales adecuados pueden incluir materiales inorgánicos, metales, tales como malla de titanio o aleación de titanio, aminoácidos, gelatina, colágeno, fármacos terapéuticos existentes naturalmente o sintéticos, proteínas y enzimas.

20 La composición de reparación de hueso está conformada en una forma determinada. Como se utiliza en esta memoria, “conformado” hace referencia a un objeto rígido que tiene dimensiones y volumen específico fijados debido a la cohesión de sus componentes. La forma conformada puede ser un bloque, disco, parche, anillo, cilindro o puede estar preformado de manera específica del sitio a fin de adaptarse al sitio de la lesión.

#### 25 *Métodos de Preparación y Uso de la Composición Ósea Conformada*

La presente invención proporciona métodos de fabricación de una composición conformada y métodos de aumento de hueso en un sitio que precisa aumento. Tales métodos incluyen los que corresponden a la fabricación de una composición conformada para aplicación a una superficie de hueso de un individuo humano o animal, comprendiendo dichos métodos:

- (a) mezclar hueso desmineralizado desnaturalizado y agua;
- (b) calentar la mezcla de hueso desmineralizado desnaturalizado y agua para formar un vehículo;
- (c) mezclar el vehículo con un material de hueso para formar una composición moldeable;
- (d) moldear la composición moldeable; y
- (e) liofilizar la composición moldeable para producir una composición rígida conformada que tiene una forma adecuada para administración al hueso.

#### *Preparación de una Composición Conformada*

##### 45 *Preparación del Hueso*

El hueso se recoge de una fuente donante y puede incluir el hueso entero o fragmentos óseos de hueso esponjoso o cortical. En una realización preferida, el individuo es de la misma especie que el donante. Por ejemplo, la totalidad del hueso utilizado para preparar una composición para un paciente humano puede proceder de un solo donante humano cadáver. Cualesquiera tejidos adherentes pueden retirarse del hueso por protocolos estándar de limpieza de hueso.

En diversas realizaciones, el hueso se muele en partículas de tamaño comprendido entre 700 micrómetros y 2000 micrómetros. Como se utiliza en esta memoria, el término “muele” y conjugaciones del mismo, hace referencia a la conformación de un tejido al tamaño deseado por trituración, fragmentación, corte, reducción a virutas, molienda o pulverización. En realizaciones en las cuales deben utilizarse varios tamaños de hueso, se entenderá que el proceso de molienda puede repetirse y las porciones de hueso respectivas pueden reservarse y asignarse de acuerdo con ello. Pueden utilizarse dispositivos de molienda y tamizado disponibles comercialmente, o el hueso puede adquirirse en la forma de una matriz de aloinjerto en el tamaño o tamaños de partícula deseados.

60 El hueso molido puede desengrasarse por impregnación o lavado del hueso en etanol debido a que la alta polaridad del etanol solubiliza los lípidos menos polares. Una solución etanólica preferida es al menos etanol de 60%, volumen a volumen, en agua desionizada/destilada. Una solución etanólica más preferida es etanol de 100%. El baño de etanol desinfecta también el hueso por destrucción de los microorganismos vegetativos y virus. Un paso antiséptico adicional puede incluir tratamiento del hueso molido con una solución de peróxido de hidrógeno.

65 En realizaciones que contienen chips de hueso natural, una porción del hueso molido puede dejarse aparte antes de la desmineralización de los otros componentes.

## ES 2 336 681 T3

### *Preparación del Material de Hueso*

Para preparar el material de hueso, el hueso molido se desmineraliza utilizando un proceso de acidificación o formación de quelatos. Los ácidos utilizados incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico o ácidos orgánicos  
5 tales como ácido peracético. Los agentes quelantes incluyen ácido etilendiaminatetraacetato disódico ( $\text{Na}_2\text{EDTA}$ ).

El tiempo requerido para desmineralizar el hueso puede variar dependiendo de la concentración de ácido o agente quelante utilizado, el desplazamiento o flujo de la solución y la concentración final deseada de calcio en el hueso. Por ejemplo, en una realización que utiliza ácido clorhídrico, a una concentración de ácido de 0,1 a 2,0 N, los huesos  
10 pueden impregnarse en el baño ácido durante hasta 24 horas. La concentración de calcio o minerales en el hueso molido puede monitorizarse por medida del pH de la solución de ácido utilizando un electrodo específico de calcio o un medidor de pH estándar. En una realización preferida, el lavado o impregnación con ácido cesa cuando la concentración de calcio en el hueso es inferior a 1%.

15 Después de la desmineralización, el pH del hueso se ajusta por eliminación del ácido mediante lavado con agua desionizada/destilada hasta que el pH del hueso se aproxima al del agua. Está dentro del alcance de las realizaciones de esta invención acelerar la neutralización del hueso utilizando un ajustador de la concentración iónica tal como una solución tampón biocompatible.

20 El hueso para el material de hueso puede liofilizarse luego hasta un nivel de humedad inferior a 6% utilizando técnicas estándar de secado que incluyen, pero sin carácter limitante, liofilización, secado a vacío y evaporación.

### *Preparación del Componente Vehículo*

25 Para preparar el componente vehículo, el hueso molido se desmineraliza de acuerdo con el procedimiento arriba indicado. El hueso desmineralizado se añade luego a un componente acuoso tal como agua o una solución salina. El hueso desmineralizado puede encontrarse en estado húmedo, mojado o seco o una combinación de estados. Cada 5 a 25 gramos de hueso desmineralizado requieren la adición de aproximadamente 100 gramos de agua o solución salina. Debe entenderse que pueden hacerse ajustes en estas relaciones dependiendo del tamaño del hueso y del estado del  
30 hueso (chips, polvo, fragmentos, etc.).

El vehículo se trata luego térmicamente. Tratamientos térmicos adecuados incorporan ebullición, tratamiento con vapor de agua o el uso de un horno. Preferiblemente, el vehículo se trata en autoclave a una temperatura comprendida entre 100°C y 150°C, a una presión de 68,69 kPa (10 libras por pulgada cuadrada (psi)) a 137,9 kPa (20 libras por  
35 pulgada cuadrada), durante un periodo de 0 minutos a 2 horas. En una realización preferida, la mezcla se trata en autoclave a 121°C bajo una presión de 15 psi (103,3 kPa) durante 60 minutos. La duración del tratamiento en autoclave puede ajustarse dependiendo de la cantidad de hueso desmineralizado y la cantidad tipo de líquido utilizada.

### *Preparación del Material Moldeable*

40 El componente vehículo y el componente de material de hueso se combinan para formar una pasta o material moldeable. Esta mezcla puede realizarse cuando el componente vehículo se encuentra en su mayor parte en estado líquido o cuando el mismo ha formado una masa gelatinosa tal como la conseguida por enfriamiento. La mezcladura puede realizarse en un recipiente separado o puede realizarse en el molde, como se detalla más adelante en esta  
45 memoria.

Las realizaciones de esta invención consisten en aproximadamente 100 gramos del componente vehículo mezclados con aproximadamente 25 a aproximadamente 40 gramos del componente de material de hueso. En una realización preferida, se mezclan aproximadamente 100 gramos del componente vehículo con aproximadamente 27 a 35 gramos  
50 del componente de material de hueso. Dependiendo de la formulación utilizada, el componente vehículo comprende desde 72% a 80% del peso de la pasta y el componente de material de hueso comprende desde 20% a 28% del peso de la pasta.

En diversas realizaciones que contienen chips de hueso, los chips de hueso comprenden 10% del peso del material de hueso o 2% del peso total de pasta. Por ejemplo, en realizaciones preferidas en las que se utilizan 28 gramos del  
55 componente de material de hueso, se añaden a la pasta 2,8 gramos de chips de hueso natural. Los chips de hueso pueden añadirse durante o después de la mezcladura del componente vehículo y el componente de material de hueso. Los materiales de construcción de hueso, tales como los descritos en esta memoria, pueden añadirse también durante o después del paso de preparación de la pasta. El momento de la adición es importante debido a que las propiedades de construcción de hueso del material pueden verse en compromiso si el material se añade antes del paso de desmi-  
60 neralización. Por ejemplo, las cualidades de mejora de hueso del fosfato de calcio suplementario podrían ser inútiles debido a que el mismo podría ser eliminado por lavado durante el proceso de acidificación o formación de quelatos. Sin embargo, es posible añadir otros agentes biológicamente activos en la formulación en esta etapa. Estos agentes biológicos incluyen, por ejemplo, antibióticos y factores de crecimiento.  
65

## ES 2 336 681 T3

### *Preparación de la Composición Conformada*

Esta pasta se somete luego a “colada” en la forma conformada. Como se utiliza en esta memoria, el término “colada” se refiere al proceso de fabricar impresiones o de conformación en un molde. Las piezas coladas pueden formarse por introducción del material moldeable en moldes esterilizados y a ser posible desechables. La pasta puede introducirse en el molde por aplicación con un dispositivo de tipo espátula o por dispensación con una jeringuilla, por ejemplo.

En diversas realizaciones, el molde lleno puede disponerse en el interior de un paquete cámara dual esterilizado. El empaquetado es preferiblemente duradero, flexible, tiene resistencia de barrera a la humedad, los productos químicos, las grasas y las bacterias, mantiene su integridad después de exposición a temperaturas bajas y es fácil de manipular en un escenario médico o clínico. Materiales de empaquetado adecuados pueden incluir materiales seleccionados del grupo constituido por películas termoplásticos, películas poliéster, fibras de para-amida, fibras de polietileno, y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el empaquetado interno incluye una película poliéster, tal como Mylar® y una fibra de polietileno, tal como Tyvek® (ambas de DuPont, Wilmington, Delaware, EE.UU.) y el compartimiento exterior es una bolsa de hoja delgada resistente a la humedad hecha de aluminio y plástico transparente con una bolsa de Tyvek® Header. La humedad puede eliminarse de la cámara de aluminio/plástico Tyvek® Mylar® por liofilización, secado a vacío, secado al aire, secado por flujo de temperatura, secado con tamices moleculares y otras técnicas de secado adecuadas. Preferiblemente, la humedad se elimina por liofilización hasta que el contenido de humedad desciende a aproximadamente 6% del peso de la pieza colada. En una realización preferida, el nivel de humedad es inferior a 6%.

En una realización en la que el material de construcción de hueso se carga después del paso de preparación de la pasta, el molde puede estar revestido interiormente con el material de construcción de hueso o los ingredientes biológicamente activos que recubren la superficie externa de la composición. El molde puede incorporar también características estructurales tales como nervios, ondulaciones u otras indentaciones de la superficie a fin de impartir estabilidad estructural y rigidez.

En diversas realizaciones en las que la pasta puede disponerse en una pieza colada utilizando una jeringuilla, puede utilizarse un sistema que incorpora el molde y lo pone en comunicación con una jeringuilla. Dispositivos adecuados se exponen más adelante en esta memoria.

La composición conformada puede tener una forma genérica o específica del sitio. Composiciones con forma genérica incluyen hojas, parches, anillos, dados, cilindros o discos para adaptación a un sitio de lesión durante la cirugía. En realizaciones en las cuales el perfil conformado es un parche u hoja, la rigidez de la composición puede alterarse. Un material en hoja que es más flexible o menos flexible puede conseguirse por cambio del espesor de la hoja o adición de nervios u ondulaciones, por ejemplo.

Una composición conformada específica del sitio puede tener las dimensiones del espacio vacío a rellenar y no requiere manipulación adicional en la mesa de operaciones. Las dimensiones pueden adquirirse utilizando una imagen de rayos X del sitio del defecto como referencia para tamaño y forma. Los rayos X pueden aumentarse a escala hasta las dimensiones apropiadas para la pieza colada. Dependiendo de la cantidad y tipo de reparaciones de defectos óseos requeridas, pueden utilizarse una pluralidad de composiciones conformadas genéricas y específicas del sitio durante la cirugía.

### *Métodos de Aumento de un Sitio de Hueso*

Las realizaciones de esta invención pueden utilizarse para reparar defectos óseos. Como se utiliza en esta memoria, “defectos óseos” o “sitios de lesión”, y variantes de los mismos, se refieren a imperfecciones óseas causadas por un defecto de nacimiento, traumatismo, enfermedad, degradación o intervención quirúrgica, y la reparación deseada puede ser por razones cosméticas o terapéuticas.

Las realizaciones de la composición de reparación ósea pueden utilizarse para corregir defectos óseos en cirugía ortopédica, cirugía neuroquirúrgica plástica o reconstructiva, en procedimientos periodontales y en procedimientos de endodoncia. Ejemplos incluyen reparación de fracturas simples y complejas y fracturas no consolidadas, fijaciones externas e internas, reconstrucciones de articulaciones tales como artrodesis, artroplastia general, artroplastia en copa de la cadera, reemplazamiento de la cabeza del fémur y del húmero, reemplazamiento de la superficie de la cabeza del fémur y reemplazamiento total de articulaciones, reparaciones de la columna vertebral con inclusión de fusión medular y fijación interna, cirugía de tumores, v.g. rellenado de defectos, discectomía, laminectomía, extirpación de tumores de la médula espinal, operaciones arteriales cervicales y torácicas, reparación de lesiones medulares, tratamientos de escoliosis, lordosis y cifosis, fijación de fracturas intermaxilares, mentoplastia, reemplazamiento de la articulación temporomandibular, aumento y reconstrucción del reborde alveolar, injertos de hueso incrustado, colocación y revisión de implantes, elevación de senos, etc. Los procedimientos estándar quirúrgicos y dentales son adecuados para uso con los diversos métodos. (Véanse, v.g. las Patentes U.S. Núms. 6.180.606, concedida a Chen *et al.*, expedida el 30 de enero de 2001 y 5.507.813, concedida a Dowd *et al.*, expedida el 16 de abril de 1996).

Una solución acuosa, que contiene preferiblemente agua, se añade a la composición de reparación de hueso seca y la composición puede colocarse en el sitio o defecto. En una realización, la adición de agua al hueso seco puede

## ES 2 336 681 T3

realizarse añadiendo sangre a la composición. La sangre de hidratación incluye, pero sin carácter limitante, sangre entera y componentes de la sangre tales como glóbulos rojos y componentes, glóbulos blancos y componentes, plasma, fracciones de plasma, suero plasmático, concentrado de plaquetas, proteínas de la sangre, trombina, y factores de coagulación.

5 En realizaciones en las cuales la composición conformada se encuentra en forma de hoja o parche, el cirujano puede colocar simplemente un solo parche o varios parches en el defecto y conformarlo(s) adecuadamente a mano o con un instrumento quirúrgico. Cuando el dispositivo está preformado de modo específico del sitio, el cirujano puede hacer coincidir el contorno de la composición con el contorno de la lesión e inserta la composición en el hueco.  
10 Cualquier combinación de parches específicos de sitio o genéricos pueden utilizarse para rellenar un defecto.

La composición conformada puede reconstituirse o rehidratarse mientras se encuentra en el sitio del defecto. Los fluidos ambientales tales como la sangre son absorbidos al cabo de unos pocos minutos. Los fluidos extracorporales, con inclusión, pero sin carácter limitante, de solución salina, agua, o una solución salina equilibrada (NaCl 140 mm,  
15 KCl 5,4 mm, pH 7,6) se utilizan para acelerar la hidratación. En una realización alternativa, el dispositivo puede reconstituirse lejos del sitio del defecto utilizando la sangre del individuo o fluidos extracorporales. Como se describe más adelante en esta memoria, pueden utilizarse también diversos aparatos de hidratación para facilitar la hidratación de la composición conformada antes de aumentar el sitio óseo.

20 La composición puede hacerse flexible para ablandar el dispositivo, permitiendo la manipulación y ajuste fáciles en el sitio del defecto. Métodos adecuados incluyen aplicación de calor o hidratación por aplicación directa de soluciones calientes de base acuosa a la composición conformada. En diversas realizaciones, puede utilizarse un elemento de calefacción para transferir energía térmica a la composición conformada. Elementos de calefacción adecuados pueden utilizar medios eléctricos, mecánicos o químicos para generar la energía térmica. Por ejemplo, un paquete térmico  
25 puede incluir un medio químico exotérmico autónomo y activado por el usuario para generar calor y el paquete puede disponerse en posición adyacente a o adjuntar un receptáculo que contiene la composición conformada. Después de la iniciación de la reacción exotérmica, el calor se transfiere a través del paquete térmico a la composición conformada. Dispositivos de calentamiento ilustrativos se describen en la Patente U.S. No. 5.263.991, Wiley *et al.*, expedida el 23 de noviembre de 1993, incorporada por referencia. Debe entenderse que la temperatura y el tiempo apropiados de la  
30 aplicación de calor dependen de las dimensiones, cantidad y contenido de la o las composiciones conformadas y las técnicas de calentamiento seleccionadas.

### Ejemplos

#### 35 Ejemplo 1

Se recoge hueso esponjoso y se elimina el tejido adherente. El hueso se muele en partículas de 1500 micrómetros y 810 micrómetros. El hueso se impregna en una solución de etanol 100%, volumen a volumen, en agua desionizada/destilada para eliminar las grasas y destruir los microorganismos. Las partículas de hueso mayores (1500 micrómetros) se dejan aparte. Las partículas de hueso más pequeñas (810 micrómetros) se introducen en un baño de ácido clorhídrico 0,5 N y se impregnan durante una noche. La concentración de ión calcio de las partículas de hueso se monitoriza por medida de la concentración iónica de la solución ácida con un electrodo específico de calcio. La concentración de calcio alcanza 1% y el hueso se retira de dicho baño ácido. El hueso descalcificado se lava con  
45 agua desionizada/destilada hasta que la solución de lavado vertida alcanza un nivel de pH neutro. Para preparar una composición de reparación ósea, se mezclan 25 gramos del hueso desmineralizado (1% de calcio, 810 micrómetros) con 100 gramos de una solución salina. La mezcla se trata en autoclave a 121°C bajo una presión de 15 libras por pulgada cuadrada (103,3 kPa) durante 60 minutos para formar el vehículo de gel. El vehículo se mezcla con 28 gramos de hueso desmineralizado (1% calcio, 810 micrómetros) y se forma una pasta. Adicionalmente, se añaden a la pasta  
50 2,8 gramos de los chips de hueso natural reservados (1500 micrómetros). La pasta se extiende en un molde de forma cuadrada utilizando una espátula. El molde y la pasta se introducen en un paquete de cámara dual esterilizado Tyvek® Mylar. La humedad se extrae del paquete por liofilización y se elimina hasta que el contenido de humedad en la pasta es menor que aproximadamente 6% del peso de la pieza colada. La composición ósea conformada liofilizada es un parche cuadrado que mide 4 cm x 4 cm y tiene un grosor de 0,3 cm.

55

#### Ejemplo 2

Se prepara una composición de reparación ósea de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1. El vehículo comprende 100 gramos de solución salina y 20 gramos de hueso desmineralizado. La pasta se forma por adición de  
60 30 gramos de material de hueso al vehículo. La pasta se introduce en un molde de forma tubular que está revestido interiormente con concentrado de plaquetas para recubrir las superficies exteriores de la composición. La composición seca final es un cilindro que tiene un diámetro de 1,25 cm y una altura desde la base de 2,5 cm.

65

## ES 2 336 681 T3

### Ejemplo 3

Se prepara una composición de reparación de hueso de acuerdo con el método del Ejemplo 1. El vehículo comprende 100 gramos de solución salina y 15 gramos de hueso desmineralizado. La pasta se forma por adición de 32,85 g de material de hueso al vehículo. Adicionalmente, se añaden 3,285 gramos de chips de hueso natural reservados. La composición se conforma en un parche rectangular, y se liofiliza. La mezcla pre-liofilización tiene los porcentajes en peso siguientes: 9,92% del vehículo, 21,74% del componente de material de hueso, 66,17% de agua y 2,17% de chips de hueso natural. Después de la liofilización, la composición conformada final tiene los porcentajes en peso siguientes: 29,33% de componente vehículo, 64,24% de componente de material de hueso y 6,41% de chips de hueso natural.

### Ejemplo 4

Se prepara un parche para uso en cirugía craneofacial de acuerdo con el método del Ejemplo 1. El componente vehículo comprende 100 gramos de solución salina y 25 gramos de hueso desmineralizado. La pasta se forma por adición de 35,714 g de hueso desmineralizado al vehículo. Adicionalmente, se añaden 3,57 gramos de chips de hueso natural. El parche tiene los porcentajes en peso siguientes: 38,89% de componente vehículo, 55,56% de componente natural de hueso y 5,55% de chips de hueso natural. El parche es un círculo que tiene un diámetro de 9,5 cm y un espesor de 0,5 cm. El parche se hidrata mientras se encuentra en el sitio de lesión utilizando la sangre del individuo como la fuente de agua.

El parche se calienta utilizando el Lactosorb® Heat Pack (Biomet, Inc.; Warsaw, Indiana, EE.UU.) durante 1 minuto antes de la aplicación al sitio de la lesión. El parche es maleable, facilitando con ello el contorneado anatómico en el sitio de la lesión. El parche se hidrata mientras se encuentra en el sitio de la lesión utilizando la sangre del individuo como la fuente de agua.

### Ejemplo 5

Se mejora una fusión de cirugía medular por utilización de una combinación de parche y composiciones conformadas de forma cilíndrica de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2. En este ejemplo, las composiciones conformadas se recubren con trifosfato de calcio y Proteína Morfogénica Ósea-2 antes de la implantación.

### Ejemplo 6

Se toma una imagen de rayos X de una cadera fracturada de un individuo. Las dimensiones de la imagen de rayos X se aumentan a escala para adaptarse a la altura/tamaño del individuo y se prepara una composición de colada específica del sitio de acuerdo con el Ejemplo 1. La composición se implanta en el sitio de la fractura.

# ES 2 336 681 T3

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición rígida conformada para aplicación a una superficie de hueso de un individuo humano o animal, que comprende:
- (a) un material de hueso; y
  - (b) un vehículo que comprende hueso desnaturalizado desmineralizado;
- 10 en donde la composición está conformada en una forma rígida adecuada para administración al hueso, en donde el vehículo está producido por un proceso que comprende:
- 15 (a) mezclar hueso desmineralizado con agua; y
  - (b) calentar la mezcla de hueso desmineralizado y agua a presión,
- 20 en donde el calentamiento comprende tratar la mezcla en autoclave.
2. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el material de hueso se selecciona del grupo constituido por: polvo de hueso, chips de hueso, virutas de hueso y mezclas de los mismos.
- 25 3. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el material de hueso comprende polvo de hueso desmineralizado.
4. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el hueso desmineralizado está constituido esencialmente por polvo de hueso desmineralizado.
- 30 5. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual el polvo de hueso desmineralizado tiene un tamaño de partícula inferior a 1000 micrómetros.
6. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 5, en la cual el polvo de hueso desmineralizado tiene un tamaño de partícula inferior a 850 micrómetros.
- 35 7. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual el hueso desmineralizado comprende adicionalmente chips de hueso desmineralizado.
- 40 8. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 7, en la cual la dimensión larga de los chips de hueso desmineralizado es de 750 a 2000 micrómetros.
9. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 8, en la cual la dimensión larga es de 750 a 150 micrómetros.
- 45 10. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de 10% a 40% del material de hueso.
11. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende desde 20% a 30% del material de hueso.
- 50 12. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el vehículo comprende desde 0,2% a 40% (en peso referido al vehículo) del hueso desmineralizado desnaturalizado.
- 55 13. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 12, en la cual el vehículo comprende desde 0,5% a 25% del hueso desmineralizado desnaturalizado.
14. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 13, en la cual el vehículo comprende desde 10% a 20% del hueso desmineralizado desnaturalizado.
- 60 15. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un material de construcción de hueso.
- 65 16. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 15, en la cual el material de construcción de hueso se selecciona del grupo constituido por: materiales que contienen calcio, factores nutrientes, proteínas morfogénicas óseas, factores de crecimiento, antimicrobianos, agentes anti-inflamatorios, productos de la sangre, y mezclas de los mismos.

## ES 2 336 681 T3

17. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 16, en la cual el material formador de hueso comprende un material cerámico que contiene calcio.
18. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 16, en la cual el material de construcción de hueso comprende una proteína morfogénica ósea, un factor de crecimiento, o mezclas de los mismos.
19. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un producto de la sangre.
20. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la forma es una hoja, un parche, un bloque, un anillo, un disco o un cilindro, o una pre-forma específica del sitio.
21. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 20, en la cual la forma es un parche.
22. Una composición rígida conformada de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el material de hueso y el hueso desmineralizado desnaturalizado son autólogos con el individuo.
23. Un método para fabricar una composición rígida conformada para aplicación a una superficie ósea de un individuo humano o animal, comprendiendo el método:
- mezclar hueso desmineralizado y agua;
  - calentar la mezcla de hueso desmineralizado y agua para formar un vehículo;
  - mezclar el vehículo con un material de hueso para formar una composición moldeable;
  - moldear la composición moldeable; y
  - liofilizar la composición moldeable para producir una composición rígida conformada que tiene una forma adecuada para administración al hueso.
24. Un método de acuerdo con la reivindicación 23, en el cual dicho calentamiento comprende tratar dicha mezcla en autoclave.
25. Un método de acuerdo con la reivindicación 24, en el cual dicho tratamiento en autoclave se conduce a una temperatura comprendida entre 100°C y 150°C, a una presión de 68,96 kPa (10 psi) a 137,79 kPa (20 psi), durante 0 minutos a 2 horas.
26. Un método de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende adicionalmente empaquetar dicha composición después de liofilización en un paquete sustancialmente impermeable al aire.
27. Un método de acuerdo con la reivindicación 26, en el cual dicho paquete comprende un material seleccionado del grupo constituido por películas termoplásticas, películas poliéster, fibras de para-amida, fibras de polietileno, y combinaciones de los mismos.
28. Un producto rígido que puede obtenerse por el método de las reivindicaciones 23 a 27.
29. Uso de una composición rígida conformada de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 22 para la preparación de una composición de reparación de hueso útil en la reparación de defectos óseos por un método de aumento del hueso en un sitio que se encuentra en necesidad de ello en un individuo humano o animal que comprende:
- añadir agua a una composición seca que comprende:
    - un material de hueso; y
    - un vehículo que comprende hueso desmineralizado desnaturalizado; en donde dicha composición está conformada en una forma rígida adecuada para administración a dicho hueso; y
  - aplicar dicha composición rígida conformada a dicho sitio.
30. Un uso de acuerdo con la reivindicación 29, en el cual dicha adición de agua comprende añadir sangre a dicha composición.
31. Un uso de acuerdo con la reivindicación 29, que puede adicionalmente dar forma a dicha composición rígida conformada después de dicha aplicación, para adaptar dicha composición a las características de dicho sitio.

## ES 2 336 681 T3

32. Un uso de acuerdo con la reivindicación 29, en el cual dicho material de hueso comprende polvo de hueso desmineralizado.

5 33. Un uso de acuerdo con la reivindicación 32, en el cual dicho material de hueso comprende adicionalmente chips de hueso desmineralizado.

34. Un uso de acuerdo con la reivindicación 29, en el cual dicha composición rígida conformada comprende adicionalmente un material de construcción de hueso.

10 35. Un uso de acuerdo con la reivindicación 34, en el cual dicha composición rígida conformada comprende adicionalmente un material cerámico que contiene calcio.

15 36. Un uso de acuerdo con la reivindicación 34, en el cual dicho material de construcción de hueso comprende una proteína morfogénica ósea, un factor de crecimiento, o mezclas de los mismos.

37. Un uso de acuerdo con la reivindicación 29, en el cual dicha forma es un parche, una hoja, un bloque, un anillo, un disco o una pre-forma específica del sitio.

20 38. Un uso de acuerdo con la reivindicación 29, en el cual dicho material de hueso y dicho hueso desmineralizado desnaturalizado proceden del mismo individuo.

39. Un uso de acuerdo con la reivindicación 29, que comprende adicionalmente calentar dicha composición de hueso rígida conformada.

25 40. Un uso de acuerdo con la reivindicación 39, en el cual dicho calentamiento comprende utilizar un paquete calentador.

30

35

40

45

50

55

60

65

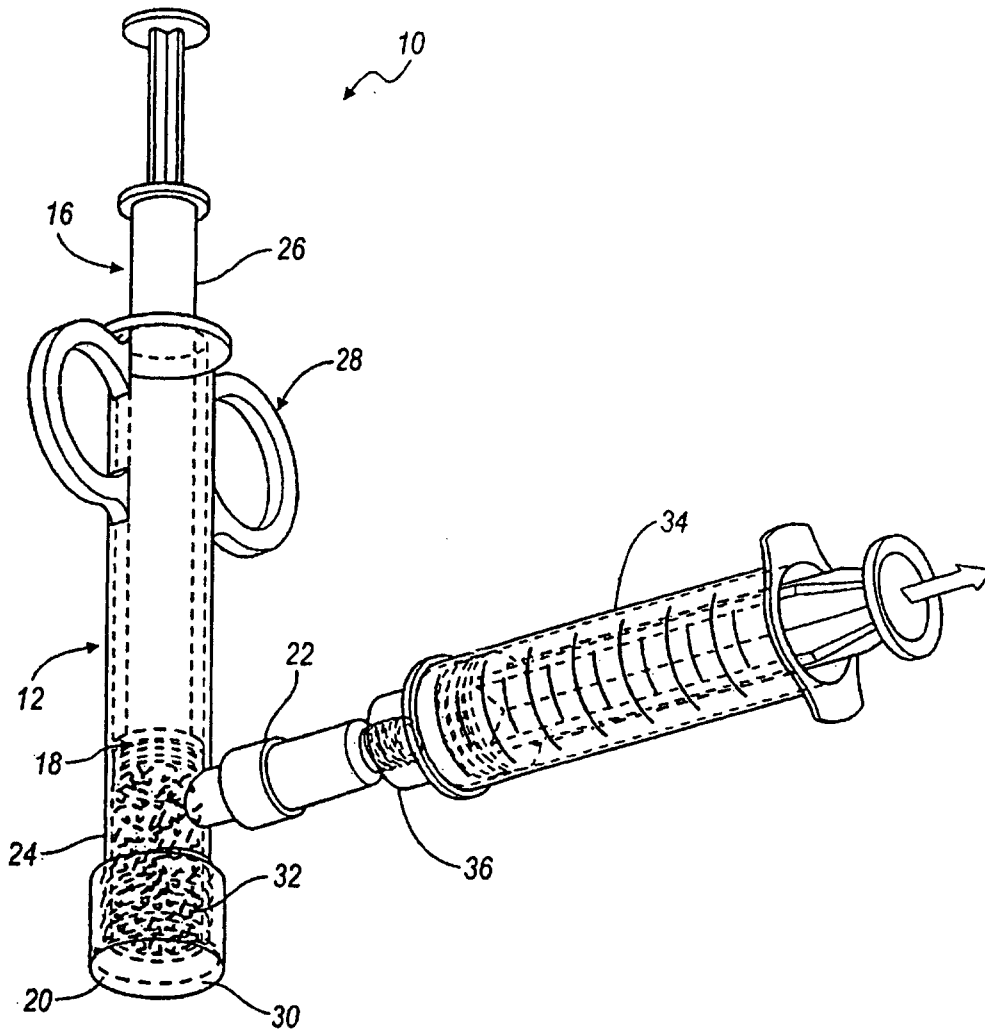


FIG. 1

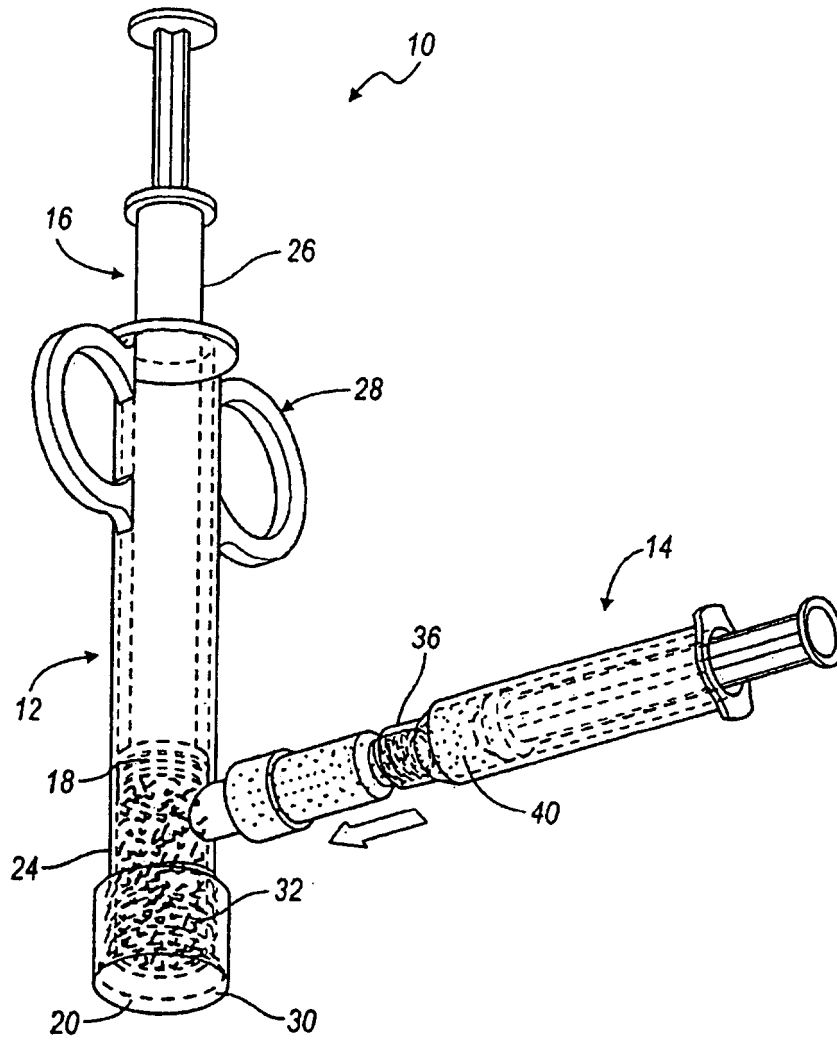


FIG. 2

