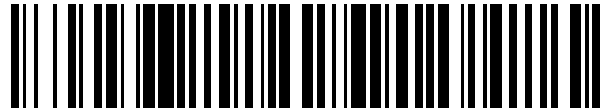


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 271**

51 Int. Cl.:

A61M 5/19 (2006.01)

A61L 27/36 (2006.01)

A61B 17/88 (2006.01)

A61M 5/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2005 E 09180345 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2269672**

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

30 Prioridad:

14.10.2004 US 964950

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

10.02.2014

73 Titular/es:

**BIOMET MANUFACTURING CORP. (100.0%)
56 EAST BELL DRIVE
WARSAW, IN 46582, US**

72 Inventor/es:

**KUMAR, MUKESH;
HAMMAN, NED M. y
LEACH, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 442 271 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.

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

Una composición o relleno de reparación de hueso puede utilizarse para corregir efectos causados por traumatismos, enfermedad patológica, intervención quirúrgica u otras situaciones en las que los defectos precisan ser manipulados en cirugía de hueso. Dado que los defectos son usualmente dentados o de forma irregular, puede ser importante disponer el relleno de hueso de una composición apropiada para facilitar la colocación del relleno en
10 el sitio quirúrgico. El cirujano puede extender el relleno en el sitio de la lesión y utilizar sus dedos y/o instrumentos adecuados para conformarlo en la configuración apropiada.

La reconstrucción de hueso puede llevarse a cabo 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
15 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 susceptible de fluir o maleable por 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 aceleran el proceso de curación y regeneración del hueso.
20 Otros agentes humectantes incluyen monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos dispersables en agua, polisacáridos, disolventes orgánicos de peso molecular bajo, 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
25 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 polihidroxilados inertes, 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 el relleno 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 desalojado.
30

Muchas composiciones conocidas en la técnica son difíciles de manipular y conformar. El relleno maleable tiene que ser moldeado por el cirujano a fin de adaptarlo a la configuración apropiada del sitio del defecto. Aun cuando el cirujano ponga gran cuidado en la mezcladura de la pasta o gel y en el modelado de una forma, puede presentarse
35 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 esté lista para ser
40 utilizada en formas preformadas o parches u hojas de tamaño universal, eliminando así la necesidad de modelar y manipular en proporción importante la composición en el quirófano. Sería ventajoso también proporcionar un sistema para hidratar eficientemente las composiciones.

SUMARIO

La presente invención proporciona un aparato de hidratación, que comprende:

- 45 (a) un tubo de retención que tiene un extremo distal y un extremo proximal, que comprende:
- (i) un pistón amovible adaptado para inserción en dicho extremo proximal del tubo de retención, en donde dicho pistón incluye una base;
 - (ii) una cápsula en dicho extremo distal del tubo de retención;
 - (iii) una cámara formada por el espacio comprendido entre dicha base del pistón y dicha cápsula; y
 - 50 (iv) una abertura lateral provista de una válvula, en donde dicha abertura lateral está localizada hacia el extremo distal de dicho tubo de retención y dicha válvula permite la entrada de un material en dicha cámara y puede permitir también la salida de fluidos de dicha cámara o el paso selectivo de materiales sólidos;
- (b) un tubo de hidratación que tiene un extremo distal y un extremo proximal, que comprende:

(i) un conector para fijación a dicha válvula localizado en dicho extremo distal del tubo de hidratación; y

(ii) una tapa sustancialmente cerrada en dicho extremo proximal del tubo de hidratación; y

(c) una composición secada en dicha cámara que comprende:

5 (i) un material base; y

(ii) un portador que comprende hueso desnaturalizado desmineralizado

en donde dicha composición está conformada en una forma adecuada para administración a un hueso.

El aparato de hidratación de acuerdo con la invención puede utilizarse en métodos de aumento de hueso en un sitio que se encuentra en necesidad de ello en un individuo humano o animal, que comprenden:

10 (a) añadir agua a una composición secada, que comprende:

(i) un material óseo; y

(ii) un portador que comprende hueso desnaturalizado desmineralizado;

en donde la composición está conformada en una forma adecuada para administración al hueso; y

(b) aplicar la composición al sitio.

15 La invención proporciona también un aparato de hidratación como se ha indicado arriba, en donde dicha composición está conformada en una forma adecuada para administración a dicho hueso, y la forma se selecciona de una hoja, un parche, un bloque, un anillo, un disco, un cilindro, o una pre-forma específica del sitio.

La presente invención proporciona también un aparato de hidratación como se ha indicado arriba, en donde la tapa sustancialmente cerrada de dicho tubo de hidratación es un pistón.

20 La presente invención proporciona también métodos de hidratación de una composición de hueso conformada, que comprenden:

(a) proporcionar una composición de hueso conformada y deshidratada en condiciones de vacío o vacío parcial contenida en un aparato de hidratación como se ha indicado arriba;

(b) conectar un tubo de hidratación que contiene un medio de hidratación a dicha abertura lateral;

25 y

(c) aplicar dicho medio de hidratación por dicha abertura lateral y al interior de dicho tubo de retención para hidratar dicha composición de hueso conformada.

30 La invención proporciona beneficios con respecto al aparato entre los conocidos en la técnica. Tales beneficios pueden incluir uno o más de proporcionar 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, fuerza mejorada, y resistencia a la disolución por la sangre u otros fluidos e hidratación fácil. Áreas adicionales de aplicabilidad resultarán evidentes a partir de la descripción detallada proporcionada más adelante en esta memoria. Debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, si bien indican realizaciones preferidas de la invención, tienen por objeto únicamente propósitos de ilustración, y no deben entenderse como limitantes del
35 alcance de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La presente invención se comprenderá más plenamente a partir de la descripción detallada y los dibujos que se adjuntan, en los cuales:

La Figura 1 representa una vista lateral de un aparato de acuerdo con diversas realizaciones:

40 La Figura 2 representa una vista lateral de un aparato de acuerdo con diversas realizaciones;

La Figura 3 representa una vista parcial de un tubo y cápsula de retención de acuerdo con diversas realizaciones:

La Figura 4 representa una vista de una cápsula de acuerdo con diversas realizaciones; y

La Figura 5 representa un método de utilización de un aparato de acuerdo con diversas realizaciones.

5 Debe tenerse en cuenta que las figuras que se presentan en esta memoria tienen por objeto ilustrar las características generales de los aparatos, materiales y métodos entre los de esta invención, para el propósito de la descripción de tales realizaciones en esta memoria. Estas figuras pueden no reflejar con precisión las características de cualquier realización dada, y no debe entenderse necesariamente que definan o limiten realizaciones específicas dentro del alcance de esta invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA.

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

10 Los encabezamientos (tales como "Introducción" y "Sumario") y sub-encabezamientos (tales como "Métodos de Aumento de un Sitio de Hueso" o "Aparato de Hidratación") utilizados en esta memoria tienen por objeto únicamente la organización general de las materias 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, el objeto descrito 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. El objeto descrito 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 "portador" o un ingrediente de "construcción de hueso") se hace por 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.

25 La cita de referencias que se da en esta memoria no constituye una admisión de que estas referencias constituyan técnica anterior o tengan importancia alguna para la patentabilidad 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.

30 La descripción y ejemplos específicos, si bien indican realizaciones de la invención, se dan únicamente para propósitos de ilustración y no deben entenderse como limitantes del alcance de la invención. Además, la cita de múltiples realizaciones que tienen las 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 hayan sido hechas o testadas o no.

35 Como se utilizan 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 o diferentes 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.

40 Como se utiliza en esta memoria, debe entenderse que el término "incluyen", y sus variantes, no es limitante, de tal modo que la cita de partidas en una lista no es una exclusión de otras partidas similares que pueden ser útiles también en los materiales, composiciones, dispositivos, y métodos de esta invención.

Materiales

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

(a) un material de hueso; y

(b) un portador que comprende hueso desnaturalizado desmineralizado;

50 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, vástagos, 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 "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 secado desmineralizado. Técnicas de secado adecuadas incluyen liofilización, secado a vacío, secado al aire, secado en 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 o hueso individuales con relación a su estado natural. Preferiblemente, el hueso desmineralizado tiene una concentración de calcio de aproximadamente 1%. El polvo de hueso 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 portador está constituido por hueso desmineralizado y una solución acuosa. Los tamaños de partícula del componente portador 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 portador comprende desde 0,2% a 40% de hueso desnaturalizado desmineralizado, en peso referido al portador, 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 portador.

En diversas realizaciones, el tratamiento en autoclave del componente portador da como resultado que la mezcla de hueso y agua o solución salina que forme un gel o tenga una consistencia de tipo gel. Como se utiliza en esta memoria, "tratamiento en autoclave", y sus variantes, hace 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 en autoclave entre los que son útiles en esta solicitud se describen adicionalmente más adelante en la sección de métodos. Métodos que se encuentran entre los que son útiles en esta solicitud se describen también en la Patente U.S. Núm. 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 portador comprende desde 60% a 90%, preferiblemente desde 70% a 80% de la composición conformada.

Los porcentajes relativos del material de hueso y el componente portador 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. La expresión "material de construcción de hueso" incluye materiales que contienen calcio, factores nutrientes, proteínas morfogénicas de huesos, factores de crecimiento, antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, productos de sangre y mezclas de los mismos. (Véase, v.g., la patente U.S. Núm. 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 aplicados como recubrimiento en la superficie de la composición.

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

Como se utiliza en esta memoria, un "factor nutriente" es un compuesto o una serie de compuestos utilizado(s) para mantener las actividades metabólicas o utilizado(s) para promover el funcionamiento fisiológico 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.

5 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).

10 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 incluyen Factor del Crecimiento Transformante-beta (TGF-β), Factor del Crecimiento Transformante-alfa (TGF-α), 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 Plaquetas (PDGF) y Factor de Crecimiento de los Nervios (NGF).

15 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.

20 Como se utiliza en esta memoria, un "producto de sangre" es cualquier producto cuyos componentes se derivan de sangre. Productos de sangre incluyen sangre entera y fracciones de sangre, tales como plasma, células de la sangre, factores sanguíneos, proteínas afines a 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.

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.

25 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 preformada de manera específica del sitio a fin de adaptarse al sitio de la lesión.

Métodos de Preparación y Uso de la Composición de Hueso Conformada

30 El aparato de hidratación de acuerdo con la presente invención puede utilizarse en 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 un hueso desmineralizado y agua;

35 (b) calentar la mezcla de hueso desmineralizado y agua para formar un portador;

(c) mezclar dicho portador con un material de hueso para formar una composición moldeable;

(d) moldear dicha composición moldeable para producir una composición rígida conformada que tiene una forma adecuada para administración a dicho hueso.

Preparación de una Composición Conformada

40 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 vayan a 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.

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 etanol de al menos 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 microorganismos vegetativos y virus. Un paso antiséptico adicional puede incluir tratamiento del hueso molido con una solución de peróxido de hidrógeno.

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

Preparación del Material de Hueso

Para preparar el material de hueso, el hueso molido se desmineraliza utilizando un proceso de acidificación o quelación. Los ácidos utilizados incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico o ácidos orgánicos tales como ácido peracético. Los agentes quelantes incluyen ácido etilendiaminetetraacetato disódico (Na₂EDTA).

El tiempo requerido para desmineralizar el hueso puede variar dependiendo de la concentración de ácido o agente quelante utilizada, 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 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%.

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. Es posible acelerar la neutralización del hueso utilizando un ajustador de la concentración iónica tal como una solución tampón biocompatible.

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 Portador

Para preparar el componente portador, 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 hueso (chips, polvo, fragmentos, etc.).

El portador se trata luego térmicamente. Tratamientos térmicos adecuados incorporan ebullición, tratamiento con vapor o el uso de un horno. Preferiblemente, el portador se trata en autoclave a una temperatura comprendida entre aproximadamente 100°C y 150°C, a una presión de 0,7 MPa (10 libras por pulgada cuadrada (psi)) a 1,4 MPa (20 psi), 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 1,05 Mpa (15 psi) durante 60 minutos. La duración del tratamiento en autoclave puede ajustarse dependiendo de la cantidad de hueso desmineralizado y la cantidad y tipo de líquido utilizada.

Preparación del Material Moldeable

El componente portador y el componente de material de hueso se combinan para formar una pasta o material moldeable. Esta mezcla puede realizarse cuando el componente portador 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 memoria.

Las realizaciones del material utilizado en esta invención consisten en aproximadamente 100 gramos del componente portador mezclados con 25 a 40 gramos del componente de material de hueso. En una realización preferida, se mezclan aproximadamente 100 gramos del componente portador con 27 a 35 gramos del componente de material de hueso. Dependiendo de la formulación utilizada, el componente portador comprende desde 72% a aproximadamente 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 aproximadamente 10% del peso del material de hueso o aproximadamente 2% del peso total de pasta. Por ejemplo, en realizaciones preferidas en las que se utilizan 28 gramos del 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 portador 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 desmineralización. 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.

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 fabricación de impresiones o de conformación en un molde. Las piezas coladas pueden formarse por introducción del material moldeable en moldes esterilizados y posiblemente desechables. La pasta puede introducirse en el molde por dispensación con una jeringuilla.

El molde lleno se dispone en el interior de un paquete de cámara dual esterilizado. El empaquetado es preferiblemente duradero, flexible, tiene resistencia de barrera frente a la humedad, los productos químicos, la suciedad 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 termoplásticas, películas poliéster, fibras de para-amida, fibras de polietileno, y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el empaquetado interior 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 lámina delgada resistente a la humedad hecha de aluminio y plástico transparente con una bolsa Tyvek® Header. La humedad puede eliminarse de la cámara de aluminio/plástico Tyvek® Mylar® llena 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 exterior 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.

La pasta se dispone en un molde utilizando una jeringuilla; 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 ondulación, por ejemplo.

Una composición conformada específica del sitio puede tener las dimensiones del espacio vacío a rellenar y no requiere manipulación adicional en el quirófano. Las dimensiones pueden adquirirse utilizando una imagen de rayos X del sitio del defecto como referencia en cuanto a 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 requeridas del defecto óseo, pueden utilizarse durante la cirugía una pluralidad de composiciones conformadas genéricas y específicas del sitio.

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 efectuarse por razones cosméticas o terapéuticas.

Las realizaciones de la composición de reparación de hueso pueden utilizarse para corregir defectos óseos en cirugía ortopédica, 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, elevaciones 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).

- 5 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 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.
- 10 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. Cualquier combinación de parches específicos de sitio o genéricos puede utilizarse para rellenar un defecto.
- 15 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 pocos minutos. Para acelerar la hidratación se utilizan fluidos extracorporales, con inclusión, pero sin carácter limitante, de solución salina, agua, o una solución salina equilibrada (NaCl 140 mm, KCl 5,4 mm, pH 7,6). En una realización alternativa, el dispositivo puede reconstituirse lejos del sitio del defecto utilizando la sangre del individuo o fluidos extracorporales. Como se describe
- 20 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.

- 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
- 25 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 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
- 30 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. Debe entenderse que la temperatura y el tiempo apropiados de la aplicación de calor dependen de las dimensiones, cantidad y contenido de la o las composiciones conformadas y las técnicas de calentamiento seleccionadas.

Aparatos y Kits de Hidratación

35 Aparatos de Hidratación

Diversas realizaciones de la presente invención proporcionan aparatos de hidratación que comprenden:

- (a) un tubo de retención que tiene un extremo distal y un extremo proximal, que comprende:
- (i) un pistón amovible adaptado para inserción en dicho extremo proximal del tubo de retención, en donde dicho pistón incluye una base;
- 40 (ii) una cápsula en dicho extremo distal del tubo de retención;
- (iii) una cámara formada por el espacio entre dicha base del pistón y dicha cápsula; y
- (iv) una abertura lateral provista de una válvula, en donde dicha abertura lateral está localizada hacia el extremo distal de dicho tubo de retención y dicha válvula permite la entrada de un material en dicha cámara y puede permitir también la salida de fluidos de dicha cámara o el paso selectivo de materiales
- 45 sólidos;
- (b) un tubo de hidratación que tiene un extremo distal y un extremo proximal, que comprende:
- (i) un conector para fijación a dicha válvula localizado en dicho extremo distal del tubo de hidratación; y
- (ii) una tapa sustancialmente cerrada en dicho extremo proximal del tubo de hidratación; y
- 50 (c) una composición secada en dicha cámara que comprende:
- (i) un material de hueso; y

(ii) un portador que comprende hueso desnaturalizado desmineralizado,

en donde dicha composición está conformada en una forma adecuada para administración a un hueso.

Como se representa en las Figuras 1 y 2, un aparato 10 de la presente invención puede incluir un tubo de retención 12 y un tubo de hidratación 14. Como se utiliza en esta memoria, un "tubo" puede incluir cualquier estructura hueca
5 alargada definida por una pared que tiene al menos una abertura que permite la contención o el paso de un material. Si bien se representan ciertas realizaciones en las cuales el tubo tiene una forma cilíndrica, el tubo puede ser de cualquier otra forma adecuada. Los tubos y componentes afines de la presente invención pueden estar hechos de cualquier material adecuado tal como plásticos, vidrio o metales. La selección de materiales o combinaciones de los mismos puede hacerse con anterioridad al almacenamiento y las condiciones del material. Por ejemplo, puede ser deseable utilizar un material fungible en una realización en la que el aparato 10 sea desechable. En otras
10 realizaciones, puede ser deseable utilizar un polímero duradero biocompatible cuando el aparato 10 almacenará materiales que pueden ser implantados en un sitio de defecto, o almacenar dichos materiales durante un periodo de tiempo prolongado o en condiciones particulares de temperatura, humedad y/o presión.

El tubo de retención 12 tiene un extremo proximal y un extremo distal, y comprende un pistón amovible 16 que tiene una base 18, una cápsula 20, una abertura lateral 22 provista de una válvula de un solo paso y una cámara 24. El pistón amovible 16 que comprende un vástago 26 y una base 18 está localizado en el extremo proximal del tubo de retención 12. El tamaño de la base del pistón 18 puede seleccionarse de modo que se adapte dentro de la abertura del extremo proximal del tubo de retención y pase a través de al menos un segmento del tubo de retención 12. El vástago 26 puede estar unido operativamente a la base del pistón 18 de tal modo que por ajuste del vástago 26, la
15 base del pistón 18 pase a través del tubo de retención 12. El tubo de retención 12 puede incluir también un asa 28 u otro medio de control adecuado para facilitar el movimiento del vástago 26 y la base 18 a través del tubo de retención 12.

La cápsula 20 está localizada en el extremo distal del tubo de retención 12. La cápsula 20 puede ser de un diámetro suficientemente mayor que el extremo distal del tubo de retención 12 a fin de permitir que la cápsula 20 se ajuste en condiciones de seguridad alrededor del extremo distal del tubo de retención 12. La cápsula 20 y el extremo distal del tubo de retención 12 pueden incluir roscas engranadas para enroscar la cápsula 20 en su lugar o bien la cápsula 20 puede encajarse a resorte en el tubo de retención 12. La cápsula 20 puede estar hecha de un material impermeable a los líquidos a fin de evitar la salida de cualesquiera fluidos del tubo de retención 12. La cápsula 20 puede estar reforzada utilizando una junta de estanqueidad 30.
25

Una cámara 24 de tamaño ajustable está formada por el espacio entre la cápsula 20 y la base 18 del pistón. El tamaño de la cámara 24 puede seleccionarse o adaptarse por depresión de la base 18 del pistón hasta una distancia apropiada de la cápsula 20. En una realización en la que la cámara 24 contiene cualquiera de los materiales de hueso 32 tales como material de hueso desmineralizado, material moldeable o composiciones de hueso conformadas descritas en esta memoria, el pistón 16 puede deprimirse de tal manera que la base 18 del pistón esté en contacto con el material de hueso 32. El tamaño de la cámara 24 puede reajustarse por retracción del pistón 16 a fin de ajustarla a los cambios en el material de hueso 32 contenido en la cámara 24. En diversas realizaciones, pueden incluirse un mecanismo de cierre tal como una muesca o aleta en el interior del tubo de retención para mantener el tamaño de la cámara 24 donde la base 18 del pistón no pueda retraerse más allá de la muesca.
30
35

La abertura lateral 22 está localizada hacia el extremo distal del tubo de retención 12. Preferiblemente, la abertura lateral 22 está localizada en proximidad estrecha a la cápsula 20. La abertura lateral 22 es una válvula que permite la entrada de un material en el interior de la cámara 24. En diversas realizaciones, la válvula 22 de la abertura lateral puede permitir también la salida de fluidos de la cámara. La válvula 22 de la abertura lateral puede permitir también el paso selectivo de materiales sólidos. Cualquier jeringuilla adecuada puede fijarse a la abertura lateral 22 para inyectar el material de hueso 32 en la cámara 24. Opcionalmente, el material de hueso 32 puede colocarse en el interior de la cámara 24 a través de una abertura 12 del tubo de retención.
40
45

Preferiblemente, el contenido de la cámara 24, tal como material de hueso 32, está puesto a vacío. El aire puede extraerse de la cámara 24 utilizando una jeringuilla de vacío 34 en la abertura lateral 24 para crear un vacío parcial en la cavidad en la que se encuentra la composición de hueso. La base 18 del pistón y la cápsula 20 pueden utilizarse para impedir la disrupción del estado de vacío.

En diversas realizaciones, la cámara 24 y la cápsula 20 pueden ser una sola unidad, como se representa en la Figura 3. La cápsula 20 y la cámara 24 combinadas pueden proporcionar diversas formas de la composición conformada. Como se representa en la Figura 4 y para propósitos ilustrativos únicamente, la composición conformada puede ser un disco.
50

Volviendo a las Figuras 1 y 2, el tubo de hidratación 14 comprende un extremo distal, un extremo proximal y un conector 36 para fijación a la válvula 22 de la abertura lateral. En el extremo distal, el conector 36 puede incluir una punta de jeringuilla adaptada para coincidir con la abertura lateral 22. En el extremo proximal, el tubo de hidratación 14 puede ser una superficie cerrada o puede incluir un pistón 38, como se representa. El pistón 38 puede utilizarse para facilitar la incorporación del medio de hidratación 40 o el desplazamiento del espacio de vacío en el interior de
55

la cámara con el medio de hidratación 40. El medio de hidratación 40 es preferiblemente una solución acuosa que incluye, pero sin carácter limitante, solución salina, agua o una solución salina equilibrada (v.g. 140 ml de NaCl, 5,4 ml de KCl, pH 7,6). Diversas formas de medios de hidratación 40 acuosos incluyen también sangre que incluye, pero sin carácter limitante, sangre entera y componentes de la sangre tales como glóbulos rojos de la sangre y componentes, glóbulos blancos de la sangre y componentes, plasma, fracciones de plasma, suero plasmático, concentrado de plaquetas, proteínas de la sangre, trombina, y factores de coagulación. Como se detalla adicionalmente más adelante en esta memoria, un diferencial de presión aspira el medio de hidratación 40 al interior de la cámara 24 del tubo de retención 12.

El aparato de hidratación 10 puede incluir también una jeringuilla de vacío 34. La jeringuilla de vacío 34 tiene también un conector 36 adaptado para coincidir con la válvula de la abertura lateral 22 del tubo de retención.

Kits

Pueden proporcionarse kits que comprenden:

- (a) Un aparato para hidratación de las composiciones de hueso conformadas; y
- (b) un medio de hidratación.

Los kits pueden contener un solo aparato 10 y medios de hidratación 40 o bien pueden incluir también diversas combinaciones de los componentes en las mismas o diferentes cantidades. El kit puede comprender varios tubos de un solo medio o diferentes medios de hidratación 40 en las mismas o diferentes cantidades.

Los kits pueden incluir también composiciones de hueso conformadas 32. En diversas realizaciones, el kit puede comprender una pluralidad de aparatos 10 cada uno de los cuales tiene una cámara 24 de formas diferentes tales como un anillo, un cilindro y un bloque, por ejemplo, a fin de proporcionar composiciones de hueso conformadas que pueden insertarse individual o sucesivamente en un sitio que se encuentra en necesidad de ello. Pueden incluirse también en el kit instrucciones para uso de los aparatos 10 y el medio de hidratación 40, tales como un panfleto, manual, registro de audio o video.

Métodos de Utilización de los Aparatos de Hidratación

Los métodos de utilización de diversos aparatos de acuerdo con las realizaciones de la presente invención comprenden:

- (a) proporcionar una composición de hueso deshidratada conformada bajo un vacío contenida en un tubo de retención que comprende una abertura lateral;
- (b) conectar un tubo de hidratación que contiene un medio de hidratación a dicha abertura lateral;

(c) aspirar dicho fluido a través de dicha abertura lateral y en el interior de dicho tubo de retención para hidratar dicha composición de hueso conformada.

Las composiciones de hueso conformadas 32 se proporcionan en el tubo de retención 12 en condiciones de vacío o vacío parcial. La composición 32 puede deshidratarse antes de la adición a la cámara o puede deshidratarse mientras se encuentra en la cámara 24 por la vía de la abertura lateral 22, como se ha descrito arriba. El tubo de hidratación 14 que contiene el medio de hidratación 40 está conectado a la abertura lateral 22. El tubo de hidratación 14 puede incluir también un espacio de gas para facilitar el paso del líquido a la cámara 24. La composición de hueso conformada 32 y los poros existentes en ella se encuentran en condiciones de vacío al menos parcial. Las condiciones de vacío combinadas dentro del aparato 10 y dentro de los poros favorecen la aspiración del medio de hidratación 40 líquido en los poros y con ello el uso del sistema consigue una hidratación prácticamente completa en pocos minutos. Dependiendo del tamaño de la composición conformada 32 y la viscosidad relativa del medio de hidratación 40, el tiempo de hidratación puede oscilar entre 1 y 10 minutos. La cantidad fijada de espacio de vacío en la cámara 24 impide la incorporación excesiva de medio de hidratación 40. Después de la hidratación, la cápsula 20 en el aparato 10 puede desenroscarse y el usuario puede acoplar el pistón 16 para expulsar el injerto hidratado de la cámara 24, como se representa en la Figura 5. La composición hidratada puede colocarse directamente en el sitio de defecto en el momento de la cirugía o puede colocarse en una bandeja de retención antes de su utilización en un sitio de hueso, como se representa.

Ejemplos Ilustrativos 1-6

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 ion 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 del baño ácido. El hueso descalcificado se lava con 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 (psi) durante 60 minutos para formar el portador de gel. El portador se mezcla con 28 gramos de hueso desmineralizado (1% calcio, 810 micrómetros) y se forma una pasta. Adicionalmente, se añaden a la pasta 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.

Ejemplo 2

Se prepara una composición de reparación ósea de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1. El portador comprende 100 gramos de solución salina y 20 gramos de hueso desmineralizado. La pasta se forma por adición de 30 gramos de material de hueso al portador. 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.

Ejemplo 3

Se prepara una composición de reparación de hueso de acuerdo con el método del Ejemplo 1. El portador comprende 100 gramos de solución salina y 15 gramos de hueso desmineralizado. La pasta se forma por adición de 32,85 de material de hueso al portador. 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 portador, 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 portador, 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 portador 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 portador. Adicionalmente, se añaden 3,57 gramos de chips de hueso natural. El parche tiene los porcentajes en peso siguientes: 38,89% de componente portador, 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 la 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 adaptarlas a la altura/volumen del individuo y se prepara una composición colada específica del sitio de acuerdo con el Ejemplo 1. La composición se implanta en el sitio de la fractura.

Ejemplo 7 (parte de la invención)

Se proporciona un kit que contiene un aparato y una composición de hueso conformada de acuerdo con la fórmula en el Ejemplo 4. El aparato (representado en la Figura 2) incluye un tubo de retención que tiene una abertura lateral y un tubo de hidratación que contiene un medio de hidratación que está adaptado para conectarse con la abertura lateral. La composición de hueso conformada y secada está alojada en una cámara cilíndrica formada entre un pistón dispuesto en el tubo de retención y un extremo tapado en el tubo. El tubo de hidratación está conectado con la válvula de la abertura lateral. La presión de vacío en el interior de los poros de la composición de hueso

conformada aspira el medio de hidratación del tubo de hidratación al interior de los poros de la composición conformada deshidratada. Al cabo de 5 minutos, la composición conformada está hidratada y lista para su implantación.

Ejemplo 8 (Parte de la Invención)

- 5 El kit que se describe en el Ejemplo 8 incluye cuatro tubos de medios de hidratación que comprenden una solución de concentrado de plaquetas, dos soluciones salinas y una solución de suero plasmático. El tubo de hidratación está conectado a la abertura lateral y el medio se transfiere a la cámara. El proceso se repite con cada uno de los cuatro tubos de medio de hidratación hasta que la composición conformada está totalmente hidratada. Se proporcionan también instrucciones para uso del kit y optimización del orden de adición de los medios de hidratación.

10

REIVINDICACIONES

1. Un aparato de hidratación, que comprende
 - (a) un tubo de retención que tiene un extremo distal y un extremo proximal, que comprende:
 - (i) un pistón amovible adaptado para inserción en dicho extremo proximal del tubo de retención, en donde dicho pistón incluye una base;
 - (ii) una cápsula en dicho extremo distal del tubo de retención;
 - (iii) una cámara formada por el espacio entre dicha base del pistón y dicha cápsula; y
 - (iv) una abertura lateral provista de una válvula, en donde dicha abertura lateral está localizada hacia el extremo distal de dicho tubo de retención y dicha válvula permite la entrada de un material en dicha cámara y puede permitir también la salida de fluidos de dicha cámara o el paso selectivo de materiales sólidos;
 - (b) un tubo de hidratación que tiene un extremo distal y un extremo proximal, que comprende:
 - (i) un conector para fijación a dicha válvula localizado en dicho extremo distal del tubo de hidratación; y
 - (ii) una tapa sustancialmente cerrada en dicho extremo proximal del tubo de hidratación; y
 - (c) una composición secada en dicha cámara, que comprende:
 - (i) un material de hueso; y
 - (ii) un portador que comprende hueso desnaturalizado desmineralizado
 en donde dicha composición está conformada en una forma adecuada para administración a un hueso.
2. Un aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición está conformada en una forma adecuada para administración a dicho hueso, y la forma se selecciona de una hoja, un parche, un bloque, un anillo, un disco, un cilindro, o una pre-forma específica del sitio.
3. Un aparato de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo dicha composición secada:
 - (a) un material de hueso; y
 - (b) un portador que comprende hueso desnaturalizado desmineralizado;
 en donde la composición está conformada en una forma rígida adecuada para administración al hueso, en donde el portador se produce 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 tratamiento en autoclave de la mezcla.
4. Un aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la tapa sustancialmente cerrada de dicho tubo de hidratación es un pistón.
5. Un aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho tubo de hidratación incluye un fluido hidratante.
6. Un aparato de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho fluido hidratante se selecciona del grupo constituido por agua, solución salina, sangre, y componentes de sangre.
7. Un método de hidratación de una composición de hueso conformada, que comprende:
 - (a) proporcionar una composición de hueso conformada y deshidratada en condiciones de vacío o vacío parcial contenida en un aparato de hidratación de acuerdo con la reivindicación 1;
 - (b) conectar un tubo de hidratación que contiene un medio de hidratación a dicha abertura lateral; y
 - (c) aspirar dicho medio de hidratación a través de dicha abertura lateral al interior de dicho tubo de retención para hidratar dicha composición de hueso conformada.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicha composición de hueso conformada comprende:

(a) un material de hueso; y

(b) un portador que comprende hueso desnaturalizado desmineralizado ;

5 en donde dicha composición está conformada en una forma adecuada para administración a dicho hueso, donde la forma se selecciona de una hoja, un parche, un bloque, un anillo, un disco, un cilindro, o una pre-forma específica del sitio.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicha composición conformada comprende:

(a) un material de hueso; y

10 (b) un portador que comprende hueso desnaturalizado desmineralizado;

en donde la composición está conformada en una forma rígida adecuada para administración al hueso, y la forma se selecciona de una hoja, un parche, un bloque, un anillo, un disco, un cilindro, o una pre-forma específica del sitio que es adecuada para administración al hueso, en donde el portador se produce por un proceso que comprende:

15 (a) mezclar hueso desmineralizado con agua; y

(b) calentar a presión la mezcla de hueso desmineralizado y agua, en donde el calentamiento comprende tratamiento en autoclave de la mezcla.

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho medio de hidratación se selecciona del grupo constituido por agua, solución salina, sangre, y componentes de la sangre.

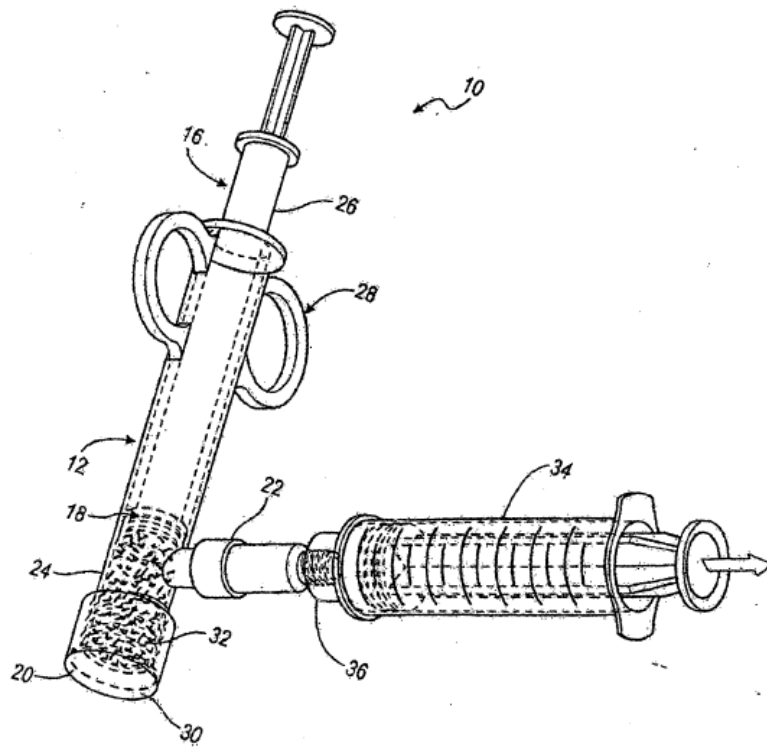


FIG. 1

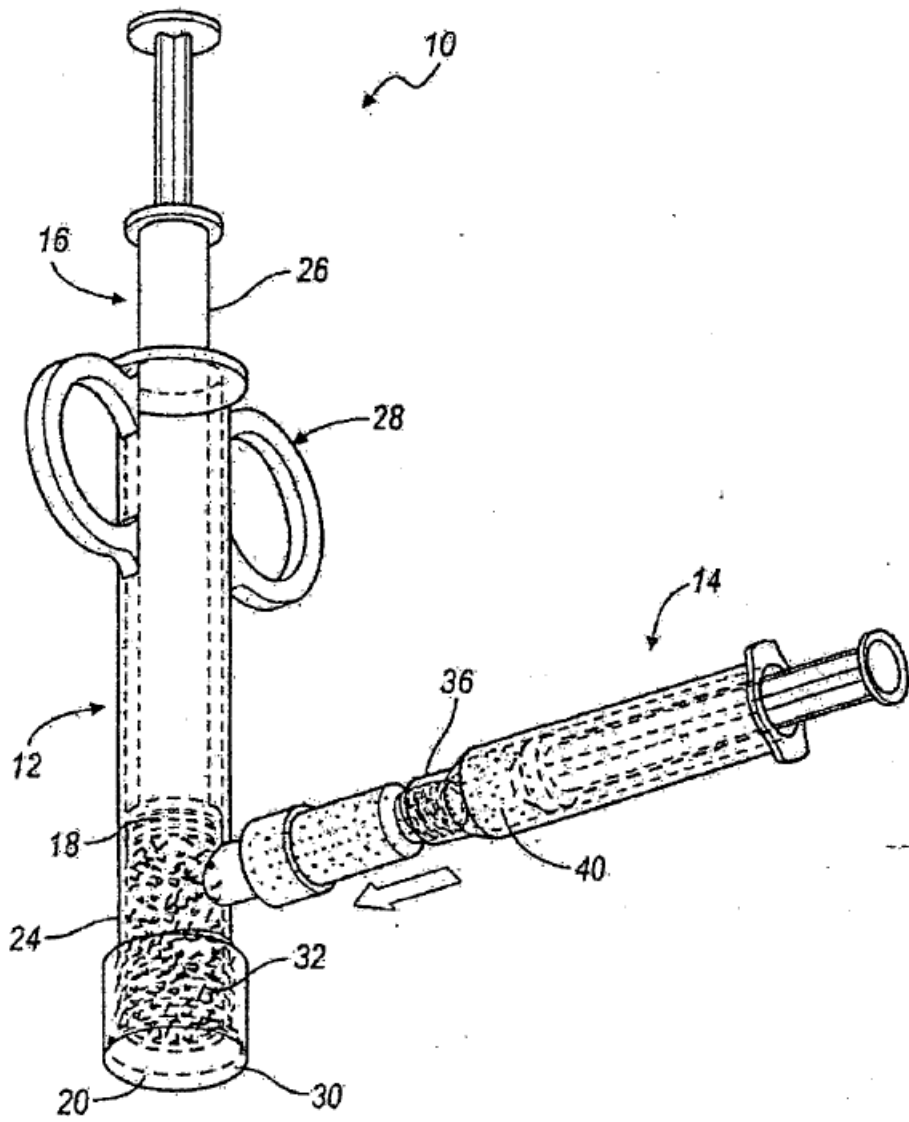


FIG. 2

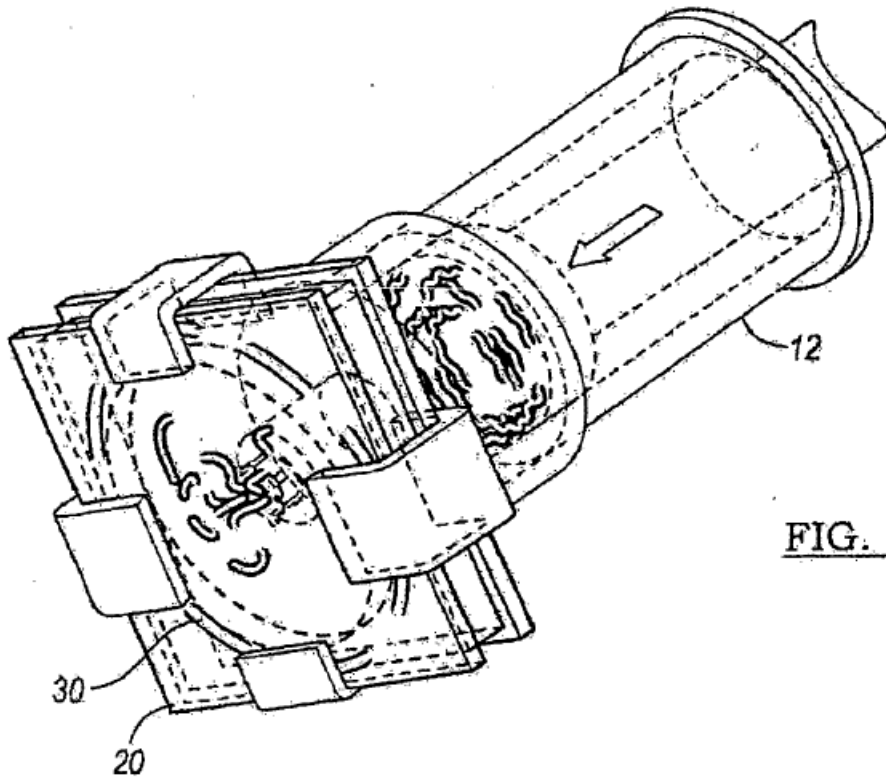


FIG. 3

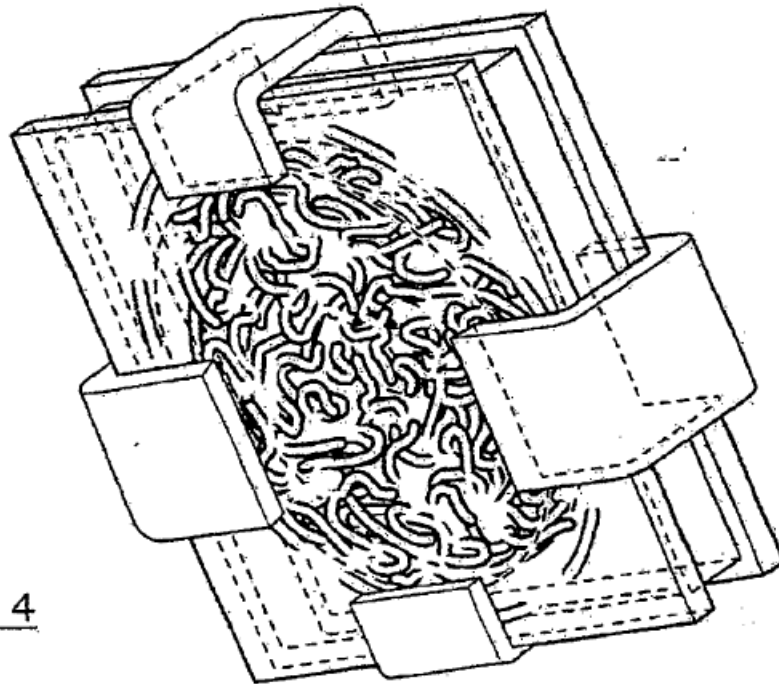


FIG. 4

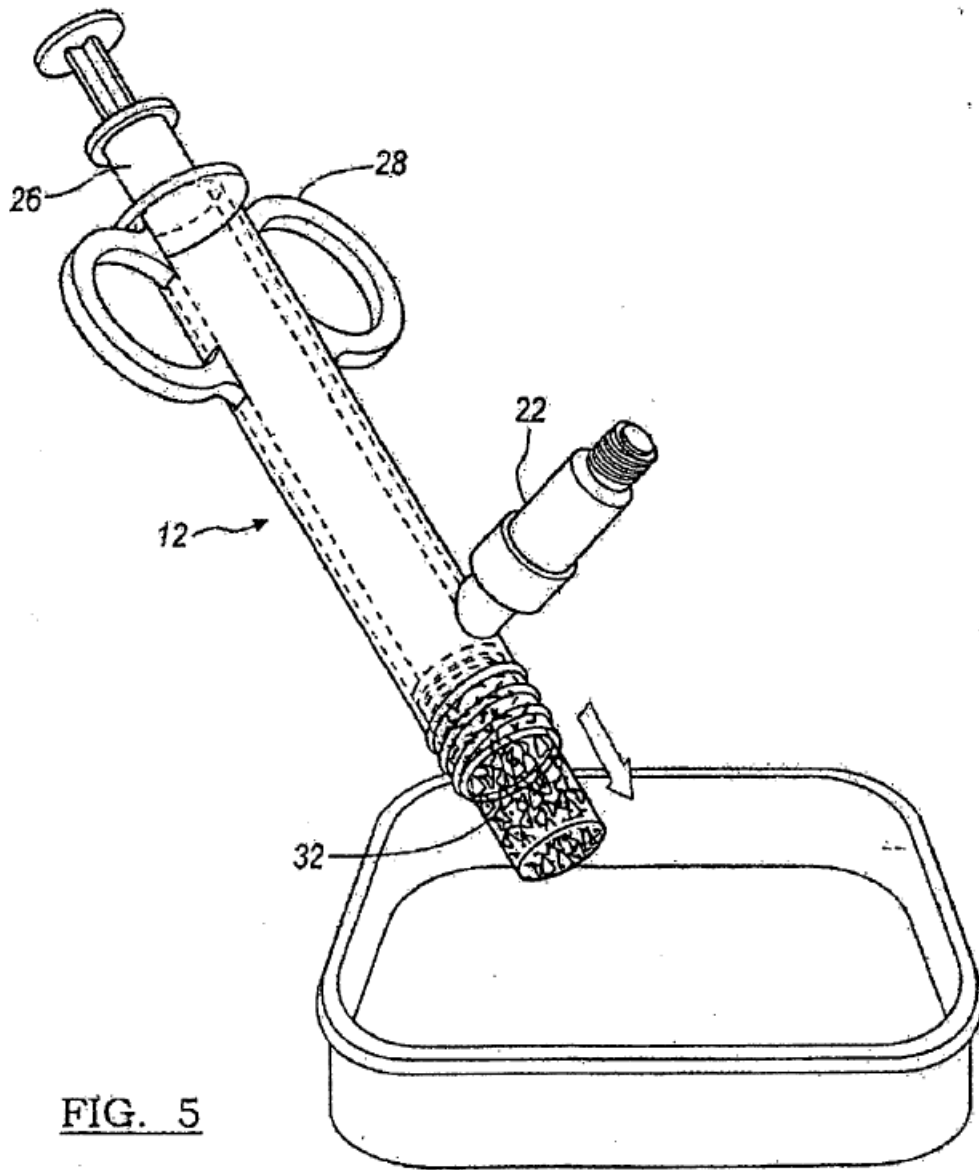


FIG. 5