



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 973**

51 Int. Cl.:  
**A61L 24/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03701418 .0**

86 Fecha de presentación : **13.02.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1592463**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **09.11.2005**

54 Título: **Mezcla inyectable para sustituir un tejido óseo.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.04.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.04.2007**

73 Titular/es: **Synthes AG. Chur**  
**Grabenstrasse 15**  
**7002 Chur, CH**

72 Inventor/es: **Bisig, Adrian;**  
**Bohner, Marc y**  
**Schneider, Erich**

74 Agente: **López Marchena, Juan Luis**

ES 2 269 973 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Mezcla inyectable para sustituir un tejido óseo.

5 La presente invención se refiere a una mezcla inyectable para sustituir un tejido óseo *in situ* en particular en vista de un aumento óseo tal como la osteoplastia de una vértebra, del fémur (aumento del cuello del fémur) o del húmero (aumento de la cabeza del húmero) según el preámbulo de la reivindicación 1.

10 El cemento óseo de poli - (metacrilato de metilo) (PMMA) es, de lejos, el material conocido en la técnica del aumento óseo más frecuentemente utilizado (por ejemplo, para la osteoplastia percutánea de una vértebra). Sin embargo, la utilización de este material trae consigo graves complicaciones tales como la fuga de cemento, la toxicidad del monómero, la necrosis y el aumento de la tasa de fracturas de las vértebras adyacentes.

15 El término “fuga de cemento” designa la fuga de la pasta de cemento inyectada fuera del hueso, en particular en el canal espinal, lo que puede provocar lesiones neurológicas tales como una parálisis. El cemento inyectado puede penetrar igualmente dentro de los vasos sanguíneos y provocar una embolia.

20 Como ello es conocido, el cemento de PMMA se endurece mediante una reacción muy exotérmica. En consecuencia, los tejidos que rodean el cemento inyectado pueden calentarse a temperaturas suficientemente elevadas para provocar la necrosis de estos tejidos.

25 El aumento de la tasa de fracturas antes citada se produce por una rigidez inapropiada del segmento aumentado en el interior de una columna vertebral osteoporótica y se debe al hecho de que el cemento de PMMA es mucho más rígido que el hueso esponjoso. En consecuencia, toda la estabilidad biomecánica de las vértebras es modificada por la presencia del cemento de PMMA. Estos cambios biomecánicos traen consigo un aumento de la frecuencia de las fracturas de las vértebras adyacentes a la vértebra aumenta. La medida de prevención posible, que consiste en aumentar los niveles adyacentes de manera profiláctica, presenta el inconveniente de hacer pesada la intervención e incrementar el riesgo de una fuga de cemento suplementaria.

30 Según el documento US - A - 4 093 576 deWijn, se sabe mezclar una mezcla de cemento óseo pastoso con un gel acuoso de viscosidad elevada para formar una dispersión del cemento óseo con el gel. Esta mezcla se utiliza para anclar articulaciones protésicas en el hueso, en particular, para aumentar la interfase entre el hueso y el cemento con el fin de mejorar el anclaje de la prótesis. Como el gel es hidrosoluble, se elimina por lavado después de la implantación en el cuerpo, dejando un cemento óseo poroso. Uno de los principales inconvenientes del material descrito en el documento US - A - 4 093 576, deWijn, es la utilización de iones metálicos como agente de contraste a los rayos X. Estas partículas son incorporadas en el gel y por lo tanto, estas partículas son arrastradas por lavado y pueden provocar problemas de compatibilidad.

40 En los materiales propuestos en la técnica anterior que utilizan un agente de contraste a los rayos X inorgánico, tal como el dióxido de zirconio y el sulfato de bario, bajo forma de partículas sólidas, se produce una separación de fases entre el PMMA y el agente de contraste a los rayos X inorgánico sólido. Esto es probablemente debido a las propiedades hidrófilas de los iones de metales pesados combinadas con las propiedades hidrófobas del PMMA. Si se utiliza agua como tercer componente en la mezcla, el agente de contraste a los rayos X inorgánico se acumula de manera selectiva en la fase acuosa. En consecuencia, pueden surgir complicaciones en las aplicaciones clínicas debido a la eliminación por lavado de la fase acuosa. Un seguimiento clínico es imposible debido a la ausencia de radio - opacidad transcurrido un determinado tiempo de lavado.

50 Los agentes de contraste a los rayos X inorgánicos ( $\text{NaSO}_4$ ,  $\text{ZrO}_2$ ) se acumulan, de manera selectiva, en la fase acuosa y son así arrastrados por lavado en la circulación sanguínea en unos días con el riesgo de embolia y de reacciones tóxicas. A este respecto, se ha observado que la cantidad de agente de contraste a los rayos X necesario para el control de la inyección cuando se produce el aumento óseo es muy importante, en particular, mucho más importante que para otras aplicaciones tales como la fijación de una prótesis de la cadera, por ejemplo según el documento US - A - 4 093 576, deWijn. El lavado de una tan gran cantidad de iones de metales pesados inorgánicos, en el cuerpo del paciente, puede ser muy peligroso e incluso mortal

55 A este respecto, la presente invención tiene por objeto proporcionar medidas que resuelvan estos problemas. La presente invención tiene por objetivo proporcionar una mezcla inyectable de endurecimiento automático que, en el curso del endurecimiento y después del lavado del material *in situ*, permita obtener un material de sustitución de un hueso poroso, que tiene una pequeña rigidez con respecto a un cemento óseo de PMMA endurecido clásico y que presenta una radio - opacidad óptima.

60 La presente invención resuelve el problema planteado gracias a una mezcla que presenta las características de la reivindicación 1 así como gracias a la utilización de una tal mezcla que presenta las características de la reivindicación 33 y a un procedimiento de preparación de una tal mezcla inyectable, que presenta las características de la reivindicación 38.

## ES 2 269 973 T3

El material de sustitución óseo inyectable, destinado a un aumento óseo, presenta propiedades mecánicas adaptables, una radio - opacidad óptima sin agente de contraste a los rayos X inorgánico y por lo tanto, una buena biocompatibilidad.

5 Las ventajas obtenidas por la presente invención deben ser esencialmente consideradas con respecto al hecho de que, gracias a una mezcla según la presente invención:

- 10 a) se obtiene una biocompatibilidad óptima utilizando un agente de contraste a los rayos X orgánico, preferentemente un agente de contraste certificado para una aplicación parenteral. Agentes de contraste a los rayos X orgánicos (preferentemente, iodados) se pueden preparar bajo forma de solución acuosa y por lo tanto, pueden sustituir directamente a totalidad de la fase acuosa. Para permitir un seguimiento después del lavado de la fase acuosa, preferentemente, un agente de contraste a los rayos X lipófilo se puede utilizar conjuntamente con una acumulación selectiva en la fase de PMMA;
- 15 b) la radio - opacidad elevada de la mezcla inyectable le hace netamente visible por un medio radiológico, de modo que se puede impedir una extravasación del cemento durante la inyección;
- 20 c) la rigidez del material de sustitución óseo obtenido *in situ* es pequeña y se puede adaptar a las propiedades de un hueso osteoporótico, reduciendo así el riesgo de fracturas de las vértebras adyacentes a la vértebra aumentada;
- 25 d) la cantidad de calor de polimerización desarrollada durante la polimerización es reducida y de este modo, se reduce también el riesgo de necrosis ósea;
- e) la manipulación óptima y las experiencias a fondo relativas a la aplicación de cementos óseos en polvo/líquido, con base de PMMA, destinados a una vertebroplastia, se pueden utilizar.

30 En una forma de realización preferida, el agente de contraste a los rayos X es una sustancia líquida o una sustancia sólida disuelta en un disolvente líquido, preferentemente agua. El agente de contraste a los rayos X puede tener como base yodo y preferentemente, se elige dentro del grupo de sustancias siguiente: iopromido, iopamidol, ácido aminotrizoato, ácido iotroxínico, ácido iopodínico, iomeprol, iodamina, ioxitalamato, totalamato, ácido ioxaglínico y Lipiodol<sup>®</sup> (éster etílico yodado de los ácidos grasos de aceite de semilla de adormidera).

35 El agente de contraste a los rayos X, con base de yodo, se puede utilizar en una solución acuosa, preferentemente a una concentración del 30% al 80% en peso. La mezcla inyectable puede comprender al menos un 5% en peso, preferentemente al menos un 20% en peso, de dicho agente de contraste a los rayos X.

40 En otra forma de realización, la viscosidad de dicho tercer componente es inferior a 200 Pa.s (200 000 centipoises). La viscosidad de dicho tercer componente puede ser inferior a 100 Pa.s (100 000 centipoises), preferentemente inferior a 20 Pa.s (20 000 centipoises).

45 En otra forma de realización, la viscosidad de dicho tercer componente está comprendida, de manera apropiada entre 1 y 100 Pa.s (entre 1 000 y 100 000 centipoises), preferentemente entre 2 y 50 Pa.s (entre 2 000 y 50 000 centipoises).

50 En otra forma de realización, la viscosidad de la mezcla inyectable, medida 4 minutos después de la mezcla de todos los componentes, se sitúa en la gama de 200 a 300 Pa.s (200 000 a 300 000 centipoises).. por debajo de 200 Pa.s (200 000 centipoises), la mezcla inyectada tiene tendencia a huir del hueso tratado; por encima de 300 Pa.s (300 000 centipoises), la fuerza necesaria para inyectar la mezcla se hace rápidamente demasiado grande para permitir una inyección manual.

55 En una forma de realización preferida, dicho cemento óseo de dos componentes tiene como base un cemento poliacrílico (en particular un cemento de polimetacrilato) o un cemento de fosfato de calcio. Dicho cemento óseo de dos componentes es preferentemente un sistema de polvo/líquido con base de polvo de poli (metacrilato de metilo) (PMMA) y de líquido de mono (metacrilato de metilo) (MMA) con un catalizador de polimerización y un acelerador de polimerización.

60 El tercer componente puede comprender agua y partículas discretas de sustancias sólidas hidrosolubles. Dicha sustancia sólida hidrosoluble puede elegirse en el grupo de los polisacáridos, en particular entre: el sulfato de chondroitina, la carboximetilcelulosa, la hidroxietilmetilcelulosa, el fucán, la carragenina, el dextrano, la heparina, el sulfato de heparano, la hidroxietilcelulosa (HEC), la hidroxipropilmetilcelulosa, el alginato de sodio, el chitosán o un hialuronato.

65 En otra forma de realización, dicho tercer componente es una solución acuosa de hialuronato con una concentración de 0,1% a 5,0%, preferentemente de 1,0% a 2,0%. En general, la concentración puede ser de aproximadamente 0,5%.

## ES 2 269 973 T3

La masa molecular de dicho hialuronato debe ser al menos de 500000 Daltons, preferentemente de al menos 800 000 Daltons. la masa molecular de dicho hialuronato deber ser inferior a 5 000 000 Daltons, preferentemente inferior a 2 000 000 Daltons. En general, la masa molecular del hialuronato utilizado es de 1 100 000 Daltons.

5 Dicha sustancia sólida hidrosoluble puede elegirse en el grupo formado por la gelatina o el colágeno.

En otra forma de realización, dicho tercer componente es un líquido hidrófobo que se elige preferentemente en el grupo formado por: ácido ricinoléico ( $C_{17}H_{33}COOH$ ), ácido linoléico ( $C_{17}H_{31}COOH$ ), ácido palmítico ( $C_{15}H_{31}COOH$ ), ácido palmitoleico ( $C_{15}H_{29}COOH$ ), ácido esteárico ( $C_{17}H_{35}COOH$ ), ácido linoléico ( $C_{17}H_{29}COOH$ ), ácido araquídico ( $C_{19}H_{39}COOH$ ), ácido mirístico ( $C_{13}H_{27}COOH$ ), ácido laurico ( $C_{11}H_{23}COOH$ ), ácido cáprico ( $C_9H_{19}COOH$ ), ácido capríco ( $C_5H_{11}COOH$ ), ácido oléico ( $C_{17}H_{33}COOH$ ), ácido capríco ( $C_7H_{15}COOH$ ), ácido erúico ( $C_{21}H_{41}COOH$ ), ácido butírico ( $C_3H_7COOH$ ), miristato de etilo ( $C_{13}H_{27}COOC_2H_5$ ), oleato de etilo ( $C_{17}H_{33}COOC_2H_5$ ), palmitato de etilo ( $C_{15}H_{31}COOC_2H_5$ ), linoleato de etilo ( $C_{17}H_{31}COOC_2H_5$ ), laurato de etilo ( $C_{11}H_{23}COOC_2H_5$ ), linoleato de etilo ( $C_{17}H_{29}COOC_2H_5$ ), estearato de etilo ( $C_{17}H_{35}COOC_2H_5$ ), araquidato de etilo ( $C_{19}H_{39}COOC_2H_5$ ), caprilato de etilo ( $C_7H_{15}COOC_2H_5$ ), caprato de etilo ( $C_9H_{19}COOC_2H_5$ ), caproato de etilo ( $C_5H_{11}COOC_2H_5$ ), butirato de etilo ( $C_3H_7COOC_2H_5$ ), triacetina ( $C_9H_{14}O_6$ ), alfa-tocoferol ( $C_{29}H_{50}O_2$ ), beta-tocoferol ( $C_{28}H_{48}O_2$ ), delta-tocoferol ( $C_{27}H_{46}O_2$ ), gamma-tocoferol ( $C_{28}H_{48}O_2$ ), alcohol bencílico ( $C_7H_8O$ ), benzoato de benzilo ( $C_{14}H_{12}O_2$ ), metilfenol ( $C_7H_8O$ ), sebacato de di-n-butilo ( $C_{18}H_{34}O_4$ ), ftalato de dietilo ( $C_{12}H_{14}O_4$ ), mono-oleato de glicerilo ( $C_{21}H_{40}O_4$ ), lecitina, triglicéridos de cadena media, aceite mineral, petrolato y las parafinas líquidas.

20 En otra forma de realización, dicha mezcla está dividida en un componente en polvo y un componente líquido, si bien

25 A) dicho componente en polvo comprende el componente en polvo de dicho cemento óseo de dos componente y un polisacárido bajo forma de polvo y

B) dicho componente líquido comprende el componente líquido de dicho cemento óseo de dos componentes y una solución acuosa de dicho agente de contraste a los rayos X.

30 En otra forma de realización, dicho tercer componente es una pasta de cemento de fosfato de calcio recientemente mezclada.

35 En otra forma de realización, el tamaño de todas las partículas de polvo de dicha mezcla es inferior a 300 micrometros, preferentemente inferior a 250 micrometros. De manera apropiada, el tamaño de al menos el 80% del conjunto de las partículas de polvo está en la gama de 50 a 300 micrometros, preferentemente en la gama de 80 a 250 micrometros. Esto hace a la mezcla particularmente apropiada para una inyección en estructuras óseas porosas.

40 La mezcla inyectable debe endurecerse en 7 a 10 minutos, preferentemente en 8 a 9 minutos, después de la mezcla de sus componentes. Esto reduce el tiempo de la anestesia al mínimo y permite un soporte inmediato del peso del paciente.

De manera apropiada, la mezcla endurecida presenta un módulo de elasticidad de Young en la gama de 10 a 2 800 MPa, preferentemente en la gama de 100 a 700 MPa.

45 La mezcla inyectable puede comprender, además, una sustancia osteoinductora, preferentemente en su tercer componente. Dicha sustancia osteoinductora puede elegirse en el grupo siguiente de sustancias:

a) las proteínas morfogenéticas óseas, preferentemente, BMP2, BMP4 o BMP7;

50 b) los factores de crecimiento, preferentemente TGFb - 3 (factor de crecimiento transformante) o IGF - 1 (factor de crecimiento insulinoimético);

c) el factor del crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF);

55 d) la hormona paratiroidea (PTH) y la proteína aparentada con la hormona paratiroidea (PTHrP);

e) las hormonas sexuales, en particular el estrógeno y la prostaglandina.

60 La mezcla inyectable puede comprender, además, una sustancia antiresorción, preferentemente en su tercer componente. Una sustancia antiresorción designa una sustancia que inhibe la resorción, a saber, que impide que el hueso reabsorba células. Las ventajas obtenidas por medio de la incorporación de tal sustancia radican en la posibilidad de un tratamiento local de la osteoporosis que impide una resorción suplementaria de la vértebra. Dicha sustancia antiresorción puede ser un bisfosfonato.

65 La mezcla inyectable puede comprender, además, una sustancia anabólica, una hormona paratiroidea (PTH) o un estrógeno. Una sustancia anabólica designa una sustancia que trae consigo una mayor osteogenesis, a saber, las células osteogenas son activadas.

## ES 2 269 973 T3

La mezcla inyectable puede comprender, además, un inhibidor de la bomba de hidrógeno, preferentemente la basilomicina A1. La ventaja obtenida por medio de la incorporación de tal inhibidor de la bomba de hidrógeno radica en el hecho de que dichas sustancias no pueden ser correctamente aplicadas de manera sistémica y, en consecuencia, se obtiene una ventaja al aplicarlas en el modo local.

5

La mezcla de cemento óseo inyectable, que se hace poroso después del endurecimiento *in situ* debido a la eliminación por lavado de su tercer componente, es particularmente útil para tratar la osteoporosis, para subsanar los defectos óseos pero también como vehículo para un agente destinado al tratamiento de la osteoporosis.

10 Un procedimiento posible de tales mezclas inyectables para sustituir un tejido óseo *in situ* puede comprender las etapas siguientes:

A) las dos componentes del cemento óseo son primero mezcladas y luego

15 B) la mezcla obtenida se dispersa en el tercer componente.

Otro procedimiento puede comprender las etapas siguientes:

A) los dos componentes del cemento óseo son primero mezclados y luego

20

B) el tercer componente se dispersa en el cemento óseo de dos componentes mezclado.

Otro procedimiento puede comprender las etapas siguientes que consisten en:

25

A) mezclar por separado un cemento óseo de dos componentes de polvo/líquido;

B) mezclar por separado un cemento de fosfato de calcio de dos componentes;

30

C) añadir el cemento de fosfato de calcio a dos componentes todavía pastosos y mezclados por separado a dicho cemento óseo de dos componentes todavía pastoso y mezclado por separado.

Según una forma de realización particular de estos procedimientos, dicho tercer componente puede dispersarse en el cemento óseo de dos componentes, de modo que el diámetro medio de las gotículas del tercer componente disperso en el cemento óseo de dos componentes sea inferior a 1 mm, preferentemente inferior a 0,5 mm.

35

La cantidad de mezcla inyectable a utilizar para sustituir un tejido óseo *in situ* depende de la puesta en práctica. En el caso de una vertebroplastia, esta cantidad está en la gama de 2 a 10 mL. En el caso de una femoroplastia, los volúmenes inyectados son muy grandes, a saber, hasta 40 mL. En esta última puesta en práctica en particular, la mezcla según la presente invención ofrece la ventaja, respecto a los materiales clásicos, de producir una elevación de la temperatura debida a la reacción de endurecimiento relativamente pequeña.

40

La presente invención y configuraciones suplementarias de la presente invención son explicadas de manera más detallada haciendo referencia a los ejemplos siguientes y con referencia a las figuras adjuntas en las cuales:

45

- la Figura 1 ilustra las propiedades mecánicas de muestras cilíndricas porosas de la mezcla endurecida según la presente invención, con diferentes concentraciones de la fracción acuosa;

50

- la Figura 2 ilustra el tamaño de los poros de las muestras cilíndricas porosas de la mezcla endurecida según la presente invención en función del tiempo de mezcla de la mezcla (de izquierda a derecha y de arriba abajo: 30 s, 60 s, 90 s, 120 s) y

- la Figura 3 ilustra la relación entre las propiedades mecánicas de las muestras cilíndricas bifásicas y la cantidad de agua destilada con un 10% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa con diferentes concentraciones de la fracción acuosa, a saber la porosidad ( $P = \text{porosidad} = \text{fracción acuosa}$ ) y con diferentes tiempos de mezcla.

55

Ejemplo 1

Laboratorio

60

a) Composición del primer componente

(Componente en polvo del cemento óseo de dos componentes):

98,2% en peso de poli (metacrilato de metilo) (PMMA) en tanto como carga

65

1,8% en peso de peróxido de benzoilo en tanto como catalizador de polimerización

## ES 2 269 973 T3

### b) Composición del segundo componente

(Componente líquido del cemento óseo de dos componentes):

- 5            98,0% en peso de metacrilato de metilo (MMA) en tanto como monómero endurecedor  
              2,0% en peso de N,N - dimetil - p - toluidina en tanto como acelerador de polimerización

### c) Composición del tercer componente

- 10           2% en peso de ácido hialurónico  
              98% en peso de iopromidio en tanto como agente de contraste a los rayos X

15        Se obtiene la porosidad de la mezcla a inyectar mezclando manualmente la fracción acuosa de viscosidad elevada representada por el tercer componente con el componente líquido (PMMA) del cemento óseo de dos componentes. Se obtiene una mayor viscosidad del agua obteniendo una solución acuosa con un 2% de ácido hialurónico. El procedimiento de mezcla se desarrolla de la manera siguiente. Inicialmente, se mezcla el polvo de PMMA (componente en polvo del cemento óseo de dos componentes) y la cantidad específica de ácido hialurónico (para obtener una solución al 2%) de forma homogénea. A continuación, se añade la cantidad específica de agua y, antes de continuar la mezcla, el líquido de monómero MMA. Se mezcla manualmente, con diferentes duraciones comprendidas entre 60 s y 150 s, para permitir una separación de fases más o menos espontánea entre la fase acrílica y la fase acuosa en el curso de la reacción de polimerización. Se supone que la porosidad está conforme con la fracción acuosa.

25        Se obtiene muestras cilíndricas para el ensayo mecánico del cemento modificado. Se preparan jeringas de calidad comercial de 2 cm<sup>3</sup> para utilizarlas como moldes cortando su extremidad de flujo. Se llenan estas jeringas de cemento inyectando cemento con la ayuda de una jeringa de 10 cm<sup>3</sup>. Se conservan las jeringas de “moldeo” verticalmente durante la polimerización en un tiempo mínimo de 120 minutos antes de hacer salir las muestras por presión. La temperatura ambiente es de 21,5° a 22,0°C. Las muestras cilíndricas así obtenidas tienen un diámetro de 9,54 ± 0,08 mm. Se muele las muestras en un molino de acero específicamente diseñado con una longitud de 16,10 ± 0,09 mm con partes superiores exactamente horizontales. Se elimina la fase acuosa que comprende la fracción entera del agente de contraste a los rayos X mediante lavado en agua, durante 60 a 72 horas, para obtener una estructura porosa del cemento endurecido. Se conservan las muestras en agua (22,0°C) hasta el ensayo mecánico pero no más de una semana.

35        Como se ilustra en la Figura 1, las propiedades mecánicas (rigidez medida por el módulo de Young en MPa) y la carga de rotura (medida en PMA) de estas muestras depende de la concentración de la fracción acuosa (expresada en % en volumen).

40        Como se ilustra en la Figura 2, el tiempo de mezcla tiene una influencia considerable sobre el tamaño de los poros. El tiempo de mezcla influye, además, sobre las propiedades mecánicas (medidas por el módulo de Young en MPa) del material endurecido. Se representan varias gráficas para diferentes grados de porosidad (P en %).

### Ejemplo 2

#### 45 *Puesta en práctica clínica*

50        Se prepara el mismo material que en el ejemplo 1 y se inyectan 10 a 15 mL en la columna torácica inferior de un cadáver femenino. La inyectabilidad, la radio - opacidad y la repartición del material compuesto/agua/PMMA bifásico son comparables a las de los cementos de PMMA habitualmente utilizados (en este caso, Vertebroplastic<sup>®</sup> DePuy). Se observa al microscopio una distribución homogénea del compuesto entero sin separación de fases. El ensayo de compresión mecánica de los cuerpos de vértebras intactos (y rellenos de cemento) muestra una carga de rotura superior a la de las vértebras no tratadas. Sin embargo, la rigidez no aumenta tanto como para los cementos de PMMA no modificados.

### 55 Ejemplo 3

#### *Laboratorio*

##### a) Composición del primer componente

60        (Primer componente del cemento de fosfato de calcio de dos componentes):

- 10 g de alfa-trifosfato de calcio ((Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>),  
65            0,5 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>  
              4 mL de agua

## ES 2 269 973 T3

### b) *Composición del segundo componente*

(Segundo componente del cemento de fosfato de calcio de dos componentes):

- 5            6,5 g de beta- trifosfato de calcio ((Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>),  
              3,5 g de monofosfato de calcio monohidratado (Ca(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O),  
              0,125 g de Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub> y  
10            4 mL de una solución de sulfato de magnesio 0,1 M

### c) *Composición del tercer componente*

- 15            97% en peso de Lipiodol<sup>®</sup> (ester etílico yodado de los ácidos grasos de aceite de semilla de adormidera)  
              3% en peso de ácido hialurónico.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 269 973 T3

## REIVINDICACIONES

1. Mezcla inyectable para sustituir un tejido óseo *in situ*, comprendiendo dicha mezcla:

- 5 A) un cemento óseo de dos componentes de polvo/líquido que, en el momento de la mezcla forma una pasta de cemento de endurecimiento automático y
- 10 B) un tercer componente constituido por un líquido que es esencialmente no miscible con la pasta de cemento y que es apropiado para a partir del lavado después del endurecimiento de dicha mezcla *in situ*, dar como resultado una materia porosa de sustitución de hueso, **caracterizada** porque
- C) dicha mezcla inyectable comprende un agente de contraste a los rayos X que es una sustancia orgánica.

15 2. Mezcla según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el agente de contraste a los rayos X es una sustancia líquida o una sustancia sólida disuelta en un disolvente líquido, preferentemente agua.

20 3. Mezcla según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada** porque el agente de contraste a los rayos X tiene como base yodo y preferentemente, se elige en el grupo siguiente de sustancias: iopromido, iopamidol, ácido aminotriazoato, ácido iotroxínico, ácido iopodfínico, iomeprol, iodamina, ioxitalamato, iotalamato, ácido ioxaglínico y Lipiodol<sup>®</sup> (ester etílico yodado de los ácidos grasos de aceite de semilla de adormidera).

25 4. Mezcla según la reivindicación 3, **caracterizada** porque el agente de contraste a los rayos X, con base de yodo, se utiliza en una solución acuosa, preferentemente en una concentración de 30 a 80% en peso.

30 5. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque la mezcla inyectable comprende al menos un 5% en peso, preferentemente al menos un 20% en peso, de dicho agente de contraste a los rayos X.

35 6. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque la viscosidad de dicho tercer componente es inferior a 200 Pa.s (200 000 centipoises).

40 7. Mezcla según la reivindicación 6, **caracterizada** porque dicha viscosidad de dicho tercer componente es inferior a 100 Pa.s (100 000 centipoises), preferentemente inferior a 20 Pa.s (20 000 centipoises).

45 8. Mezcla según la reivindicación 6 o 7, **caracterizada** porque dicha viscosidad de dicho tercer componente está comprendida entre 1 y 100 Pa.s (1 000 y 100 000 centipoises), preferentemente 2 y 50 Pa.s (2 000 y 50 000 centipoises).

50 9. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** porque la viscosidad de la mezcla inyectable medida 4 minutos después de la mezcla de todos los componentes está en la gama desde 200 a 300 Pa.s (200 000 a 300 000 centipoises).

55 10. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque dicho cemento óseo de dos componentes tiene como base cemento poliacrílico, preferentemente cemento de polimetacrilato o un cemento de fosfato de calcio.

60 11. Mezcla según la reivindicación 10, **caracterizada** porque dicho cemento óseo de dos componentes es un sistema de polvo/líquido basado en polvo de poli(metacrilato de metilo) (PMMA) y el líquido de mono-(metacrilato de metilo) (MMA) con un catalizador de polimerización y un acelerador de polimerización.

65 12. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** porque dicho tercer componente comprende agua.

13. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizada** porque dicho tercer componente comprende partículas discretas de una sustancia sólida hidrosoluble.

14. Mezcla según la reivindicación 13, **caracterizada** porque dicha sustancia sólida hidrosoluble se selecciona dentro del grupo de los polisacáridos.

60 15. Mezcla según la reivindicación 14, **caracterizada** porque dicho polisacárido es el sulfato de chondroitina, la carboximetilcelulosa, la hidroxietilmetilcelulosa, el fucan, la carragenina, el dextrano, la heparina, el sulfato de heparano, la hidroxietilcelulosa (HEC), la hidroxipropilmetilcelulosa, el alginato de sodio, el chitosán o un hialuronato.

65 16. Mezcla según la reivindicación 15, **caracterizada** porque dicho tercer componente es una solución acuosa de hialuronato.

## ES 2 269 973 T3

17. Mezcla según la reivindicación 16, **caracterizada** porque dicha concentración de dicha solución acuosa de hialuronato está en la gama del 0,1% hasta el 5,0%, preferentemente del 1,0% al 2,0%.

18. Mezcla según la reivindicación 17, **caracterizada** porque dicha masa molecular de dicho hialuronato es al menos de 500 000 Daltons, preferentemente al menos de 800 000 Daltons.

19. Mezcla según la reivindicación 17 o 18, **caracterizada** porque dicha masa molecular de dicho hialuronato es inferior a 5 000 000 Daltons, preferentemente por debajo de 2 000 000 Daltons.

20. Mezcla según la reivindicación 13, **caracterizada** porque dicha sustancia sólida hidrosoluble se selecciona dentro del grupo formado por la gelatina o el colágeno.

21. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, **caracterizada** porque dicho tercer componente es un líquido hidrófobo.

22. Mezcla según la reivindicación 21, **caracterizada** porque dicho líquido hidrófobo se elige entre el grupo formado por: ácido ricinoléico ( $C_{17}H_{33}O_2$ ), ácido linoléico ( $C_{17}H_{31}O_2$ ), ácido palmítico ( $C_{15}H_{31}O_2$ ), ácido palmítico ( $C_{15}H_{29}O_2$ ), ácido esteárico ( $C_{17}H_{35}O_2$ ), ácido linoléico ( $C_{17}H_{29}O_2$ ), ácido araquídico ( $C_{19}H_{39}O_2$ ), ácido mirístico ( $C_{13}H_{27}O_2$ ), ácido laurico ( $C_{11}H_{23}O_2$ ), ácido cáprico ( $C_9H_{19}O_2$ ), ácido caprílico ( $C_5H_{11}O_2$ ), ácido oléico ( $C_{17}H_{33}O_2$ ), ácido caprílico ( $C_7H_{15}O_2$ ), ácido erúico ( $C_{21}H_{41}O_2$ ), ácido butírico ( $C_3H_7O_2$ ), miristato de etilo ( $C_{13}H_{27}COOC_2H_5$ ), oleato de etilo ( $C_{17}H_{33}COOC_2H_5$ ), palmitato de etilo ( $C_{15}H_{31}COOC_2H_5$ ), linoleato de etilo ( $C_{17}H_{31}COOC_2H_5$ ), laurato de etilo ( $C_{11}H_{23}COOC_2H_5$ ), linoleato de etilo ( $C_{17}H_{29}COOC_2H_5$ ), estearato de etilo ( $C_{17}H_{35}COOC_2H_5$ ), araquidato de etilo ( $C_{19}H_{39}COOC_2H_5$ ), caprilato de etilo ( $C_7H_{15}COOC_2H_5$ ), caprato de etilo ( $C_9H_{19}COOC_2H_5$ ), caproato de etilo ( $C_5H_{11}COOC_2H_5$ ), butirato de etilo ( $C_3H_7COOC_2H_5$ ), triacetina ( $C_9H_{14}O_6$ ), alfa-tocoferol ( $C_{29}H_{50}O_2$ ), beta-tocoferol ( $C_{28}H_{48}O_2$ ), delta-tocoferol ( $C_{27}H_{46}O_2$ ), gamma-tocoferol ( $C_{28}H_{48}O_2$ ), alcohol bencílico ( $C_7H_8O$ ), benzoato de benzilo ( $C_{14}H_{12}O_2$ ), metilfenol ( $C_7H_8O$ ), sebacato de di-n-butilo ( $C_{18}H_{34}O_4$ ), ftalato de dietilo ( $C_{12}H_{14}O_4$ ), mono-oleato de glicerilo ( $C_{21}H_{40}O_4$ ), lecitina, triglicéridos de cadena media, aceite mineral, el petrolato y las parafinas líquidas.

23. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, **caracterizada** porque está dividida en un componente en polvo y en un componente líquido así

A) dicho componente en polvo comprende el componente en polvo de dicho cemento óseo de dos componentes y un polisacárido bajo la forma de polvo y

B) dicho componente líquido comprende el componente líquido de dicho cemento óseo de dos componentes y una solución acuosa de dicho agente de contraste a los rayos X.

24. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, **caracterizada** porque el tercer componente es una pasta de cemento de fosfato de calcio recientemente mezclada.

25. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, **caracterizada** porque el tamaño de todas las partículas de polvo de la mezcla es inferior a 300 micrometros, preferentemente inferior a 250 micrometros.

26. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, **caracterizada** porque el tamaño de al menos un 80% de todas las partículas de polvo está en la gama comprendida entre 50 y 300 micrometros, preferentemente en la gama desde 80 a 250 micrometros.

27. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, **caracterizada** porque se endurece en 7 a 10 minutos, preferentemente en 8 a 9 minutos después de la mezcla de sus componentes.

28. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, **caracterizada** porque la mezcla endurecida presenta un módulo de elasticidad de Young en la gama desde 10 a 2 800 MPa, preferentemente en la gama desde 100 a 700 MPa.

29. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, **caracterizada** porque comprende, además, una sustancia osteoinductiva, preferentemente en su tercer componente.

30. Mezcla según la reivindicación 29, **caracterizada** porque dicha sustancia osteoinductiva se elige en el grupo de sustancias siguiente:

a) las proteínas morfogenéticas óseas, preferentemente BMP2, BMP4 o BMP7;

b) TGFb - 3 (factor de crecimiento transformante) o IGF - 1 (somatomedina);

c) factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF);

d) hormona paratiroidea (PTH) y la proteína aparentada con la hormona paratiroidea (PTHrP);

## ES 2 269 973 T3

e) las hormonas sexuales, en particular el estrógeno y

f) la prostaglandina.

5 31. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, **caracterizada** porque comprende, además, una sustancia antiresorción, preferentemente en su tercer componente.

32. Mezcla según la reivindicación 31, **caracterizada** porque la sustancia antiresorción es un bisfosfonato.

10 33. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, **caracterizada** porque comprende, además, una sustancia anabólica, una hormona paratiroidea (PTH) o un estrógeno.

15 34. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, **caracterizada** porque comprende, además, un inhibidor de la bomba de hidrógeno, preferentemente la basilomicina A1.

35. Utilización de una mezcla inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 para la fabricación de un medicamento en vista de tratar la osteoporosis.

20 36. Utilización de una mezcla inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 para la fabricación de un medicamento en vista de subsanar los defectos óseos.

37. Utilización de una mezcla inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 para la fabricación de un medicamento para una utilización como vehículo para un agente en visto del tratamiento de la osteoporosis.

25 38. Procedimiento de preparación de una mezcla inyectable en vista de sustituir un tejido óseo *in situ* según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 que comprende las etapas siguientes:

A) Los dos componentes del cemento óseo son mezclados en un primer momento y posteriormente.

30 B) La mezcla obtenida se dispersa en el tercer componente.

39. Procedimiento de preparación de una mezcla inyectable en vista de sustituir un tejido óseo *in situ* según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 que comprende las etapas siguientes:

35 A) Los dos componentes del cemento óseo son mezclados en un primer momento y posteriormente.

B) El tercer componente se dispersa en el cemento óseo mezclado de las componentes.

40 40. Procedimiento de preparación de una mezcla inyectable en vista de sustituir un tejido óseo *in situ* según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 que comprende las etapas siguientes que consisten en:

A) Mezclar, por separado, un cemento óseo de dos componentes de polvo/líquido;

45 B) Mezclar, por separado, un cemento de fosfato de calcio de dos componentes;

C) Añadir el cemento de fosfato de calcio a dos componentes todavía pastosos y mezclado, por separado, a dicho cemento óseo de dos componentes todavía pastoso y mezclado por separado.

50 41. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, **caracterizado** porque dicho tercer componente se dispersa en el cemento óseo de dos componentes, de modo que el diámetro medio de las gotículas del tercer componente disperso en el cemento óseo de dos componentes es inferior a 1 mm, preferentemente inferior a 0,5 mm.

55

60

65

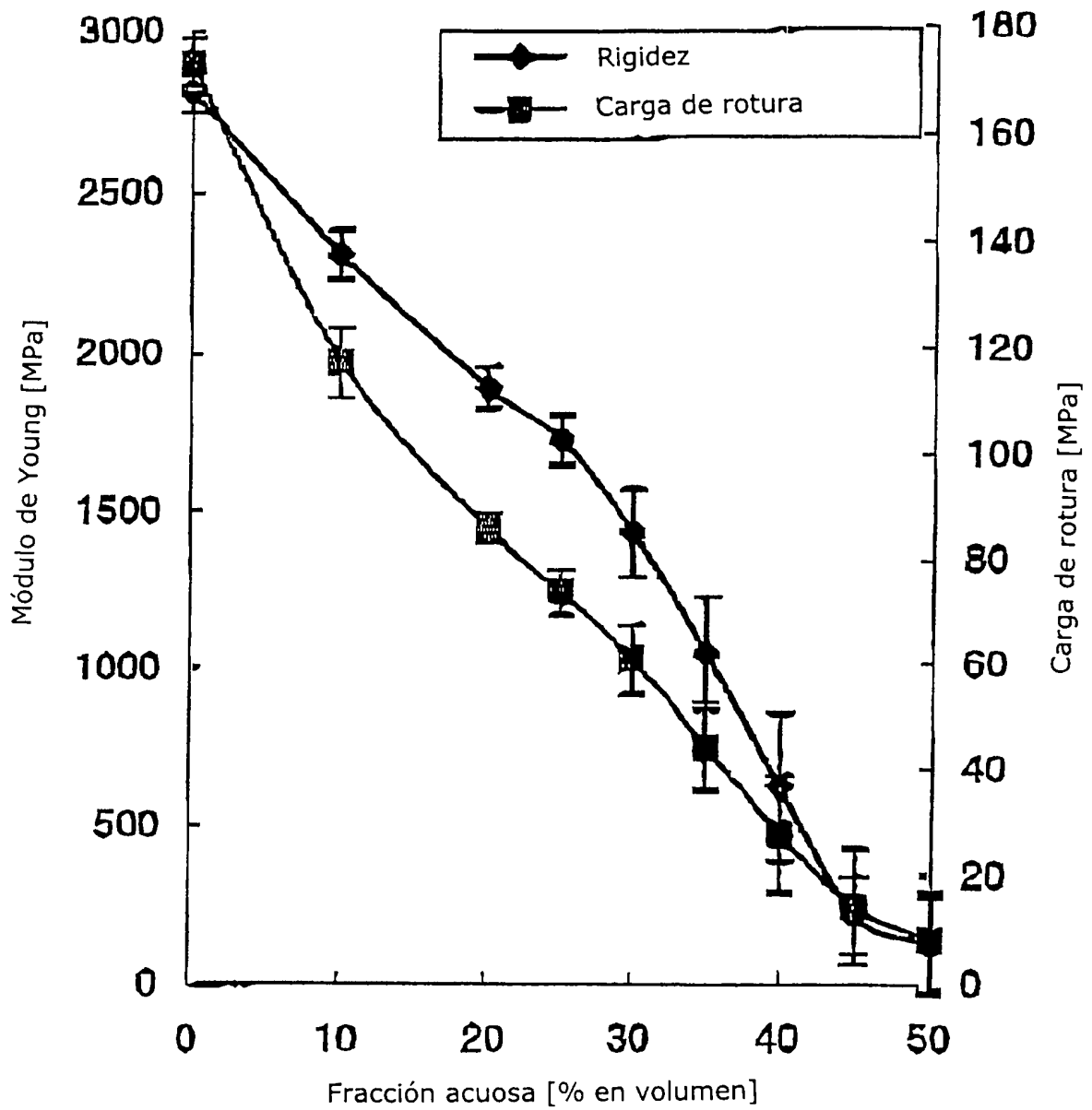
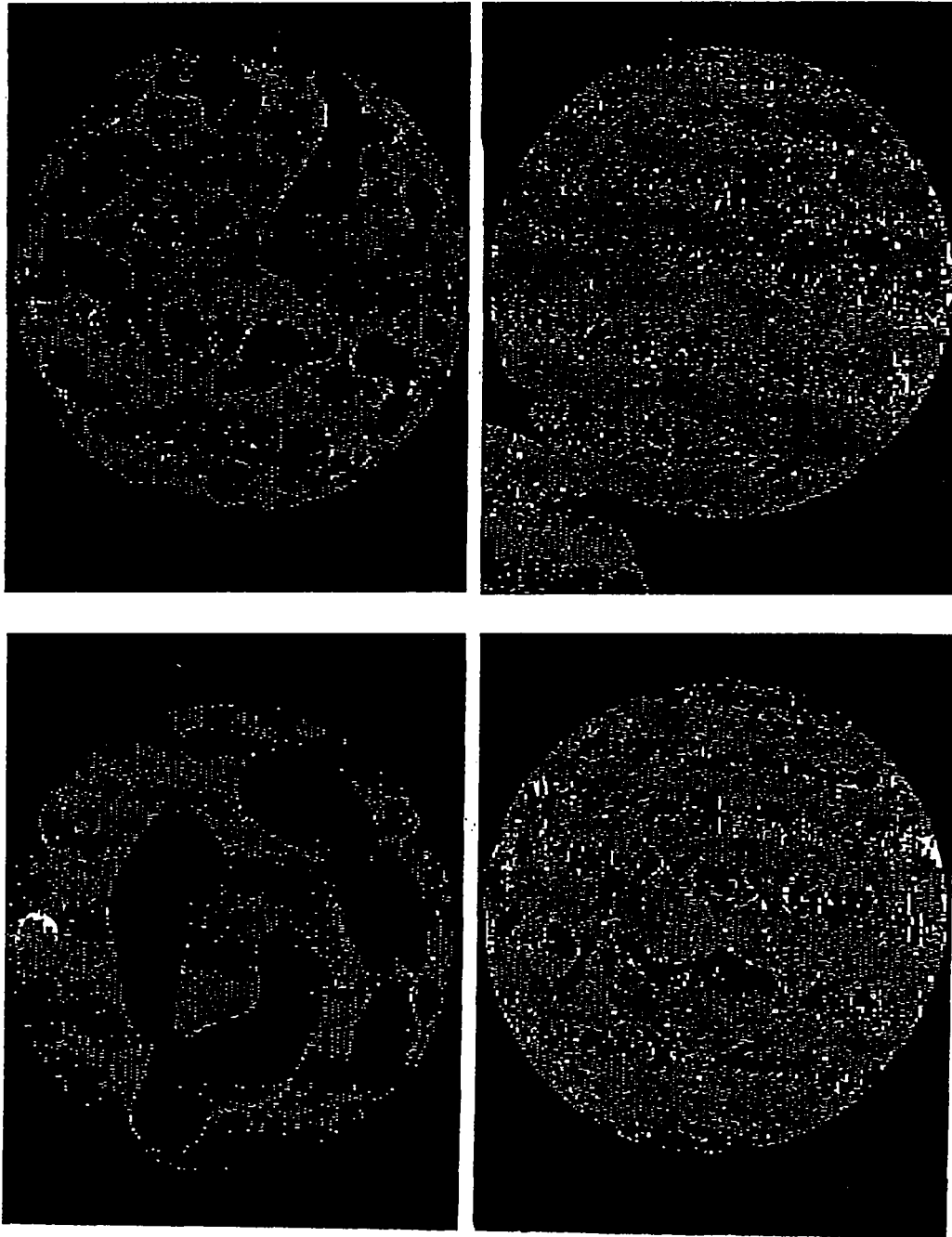


FIGURA 1



2 mm

FIGURA 2

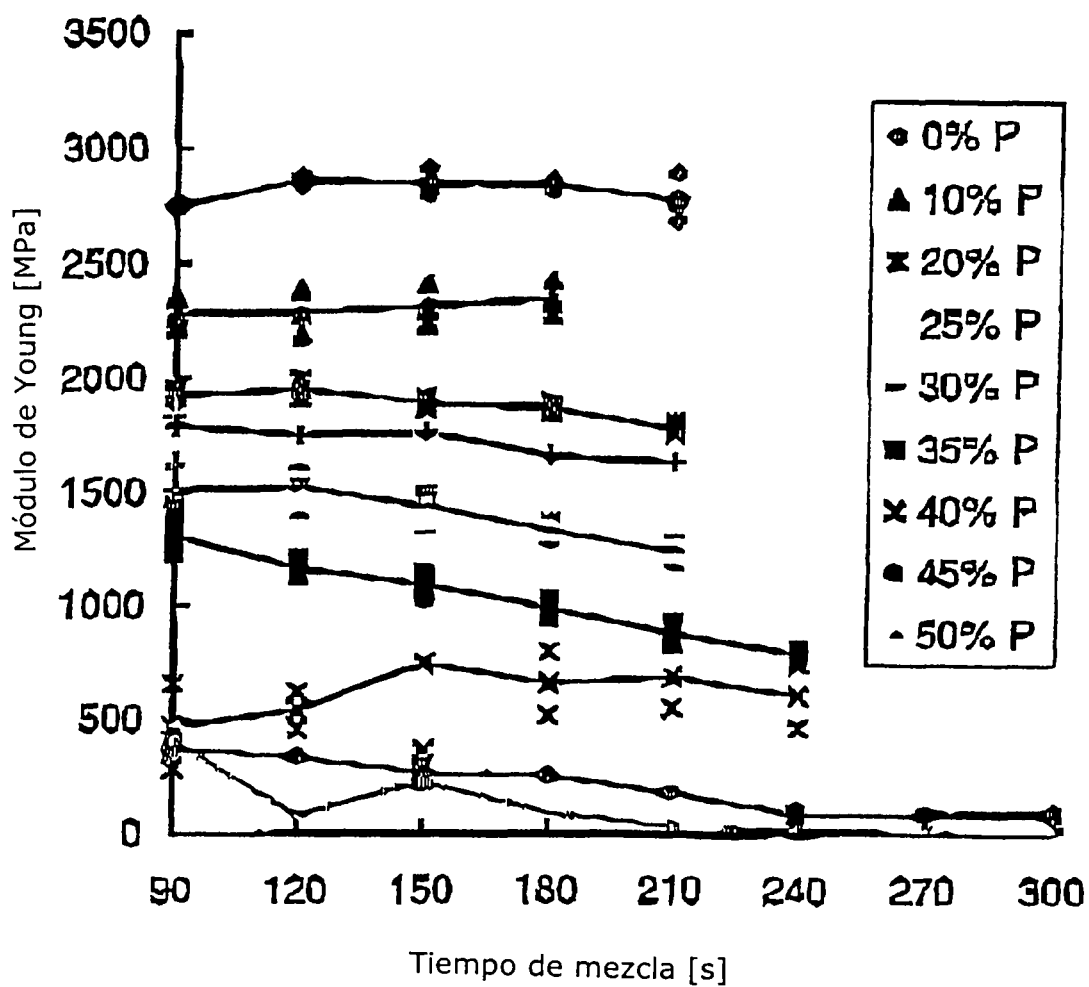


FIGURA 3