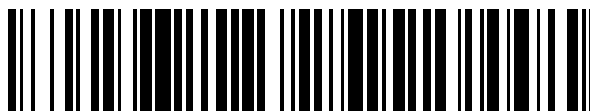


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 270**

51 Int. Cl.:
A61L 27/40 (2006.01)
A61L 27/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02704421 .3**
96 Fecha de presentación: **14.02.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1368073**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.12.2003**

54 Título: **NANOCOMPUESTOS BIOACTIVOS Y MÉTODOS PARA SU USO.**

30 Prioridad:
22.02.2001 US 790741

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.02.2012

73 Titular/es:
WARSAW ORTHOPEDIC, INC.
2500 SILVEUS CROSSING
WARSAW, IN 46581, US

72 Inventor/es:
TRIEU, Hai, H. y
CHAFFIN, Kimberly A.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 375 270 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

Nanocompuestos bioactivos y métodos para su uso

ANTECEDENTES DEL INVENTO

- 5 El presente invento se refiere a materiales compuestos que pueden ser conformados para formar una amplia variedad de prótesis para aplicaciones ortopédicas. Específicamente, son proporcionadas composiciones que son compuestos de un polímero biocompatible y un material cerámico en partículas, en las que el material cerámico en partículas tiene un tamaño medio de partícula no mayor de aproximadamente 500 nm.
- 10 El disco intervertebral funciona para estabilizar la columna vertebral y para distribuir fuerzas entre cuerpos vertebrales. Un disco normal incluye un núcleo gelatinoso pulposo, una fibrosis anular y dos placas de extremidad vertebrales. El núcleo pulposo está rodeado y limitado por la fibrosis anular.
- 15 Los discos intervertebrales pueden ser desplazados o dañados debido a un trauma o a una enfermedad. El trastorno o interrupción de la fibrosis anular permite que el núcleo pulposo sobresalga en el canal medular, un estado o situación denominado comúnmente como un disco herniado o roto. El núcleo pulposo extruído puede presionar sobre la médula espinal, lo que puede dar como resultado un daño en el nervio, dolor, entumecimiento, debilidad del músculo y parálisis. Los discos intervertebrales también pueden deteriorarse debido al proceso de envejecimiento normal. Cuando un disco se deshidrata y se endurece, la altura de espacio discal se reducirá, conduciendo a una inestabilidad de la columna vertebral, una movilidad disminuida y dolor.
- 20 Un modo de aliviar los síntomas de estos estados es mediante la retirada quirúrgica de una parte o la totalidad del disco intervertebral. La retirada del disco dañado o malsano puede permitir que el espacio del disco se colapse, lo que podría conducir a inestabilidad de la columna vertebral, mecánicas de unión anormales, daños en la médula, así como dolor intenso. Por ello, después de la retirada del disco, las vértebras adyacentes son típicamente fundidas para preservar el espacio del disco.
- 25 Existen varios dispositivos para llenar un espacio intervertebral después de la retirada de la totalidad o parte del disco intervertebral con el fin de impedir que el espacio del disco se colapse y para promover la fusión de vértebras adyacentes que rodean el espacio del disco. Muchos de los implantes, incluyendo los espaciadores de disco intervertebral, así como placas cervicales junto con tornillo de hueso utilizados para sujetar las placas en su sitio, han sido hechos de metal. Debido a la rigidez del material, algunos implantes metálicos, tales como los espaciadores de disco intervertebrales, pueden estresar el revestimiento del hueso, aumentando así el tiempo requerido para la fusión. La disminución o hundimiento del dispositivo en el hueso, también puede ocurrir cuando los implantes metálicos son implantados entre vértebras si la fusión se retrasa.
- 30 Quing Liu y col., en "Compuestos de nano-apatita/polímeros: características mecánicas y fisicoquímicas", Biomateriales, 18, 1997, pág. 1263-1270, describe dispersiones de nanopartículas para material sustitutivo del hueso con polímero biocompatible en el que las partículas de nano-apatita usadas tienen un diámetro de 9-25 nm.
- 35 El documento US-A-6165486 se refiere a composiciones ortopédicas, por ejemplo cemento óseo, aumento de hueso o dispositivos tales como anclajes, placas y tornillos, hechos de una mezcla de hidroxiapatita y polímeros biodegradables, en que el tamaño de partícula de dicha hidroxiapatita es de aproximadamente 100 nm – 500 micras.
- 40 El documento WO 02/22117 indicado en el informe de búsqueda como un documento P describe una preparación para tratar enfermedades de tejidos óseos, en los que la preparación comprende un polímero biocompatible y partículas de hidroxiapatita cristalina de nano-tamaño bioactiva que tiene dimensiones medias de no más de aproximadamente 500 nm y un área de 900 m²/g.
- 45 Con el fin de resolver los problemas asociados con implantes metálicos, han sido usados una amplia variedad de injertos de hueso y sustitutos de los mismos. Los auto-injertos son a menudo preferidos porque son osteoinductivos, aunque también pueden usarse aloinjertos. Sin embargo, tales fuentes de injertos proporcionan varias desventajas. Los auto-injertos sólo están disponibles en suministros limitados. Además, la cirugía adicional aumenta el riesgo de infección y la pérdida de sangre y puede reducir la integridad estructural en el lugar del donante. Adicionalmente, algunos pacientes se quejan de que la cirugía de retirada del injerto provoca más dolor a corto plazo y a largo plazo que la cirugía de fusión.
- 50 El material de alo-injerto, que es obtenido de donantes de las mismas especies, es obtenido más fácilmente. Sin embargo, el hueso alogénico no tiene el potencial osteoinductivo del hueso autógeno y así solo puede proporcionar soporte temporal. La velocidad lenta de fusión al usar hueso alo-injertado puede conducir a colapsar el espacio del disco antes de que se haya cumplido la fusión.
- 55 Se han hecho varios intentos para desarrollar un material que puede ser usado para formar un implante, tal como un implante de disco intervertebral u otra estructura de soporte de carga, que evite las desventajas de implantes metálicos e implantes de hueso. Son conocidos los implantes a base de fosfato de calcio, pero son frágiles en muchos casos y así no pueden tener suficiente capacidad de soporte de carga para una aplicación deseada.

También son conocidos los polímeros sintéticos, pero tienen varios inconvenientes, incluyendo su pequeña capacidad de soporte de carga y su mínima o inexistente capacidad de unir el hueso. Aunque las composiciones de polímeros sintéticos e hidroxiapatita, típicamente dimensionados en el intervalo de micras, han sido hechas con el fin de combinar las ventajas de los polímeros y de los materiales cerámicos a base de fosfato de calcio, y se ha obtenido un cierto grado de éxito, aún existe una necesidad de composiciones mejoradas para uso ortopédico. El presente invento está orientado a esta necesidad.

RESUMEN DEL INVENTO

Composiciones ortopédicas que son compuestos de una mezcla homogénea de un polímero biocompatible y un material cerámico bioactivo en partículas en que el material cerámico tiene un tamaño medio de partícula no mayor de aproximadamente 500 nm son proporcionadas. El área aumentada de las partículas y su interacción con los distintos polímeros proporciona composiciones con propiedades biológicas y mecánicas ventajosas. En formas preferidas del invento, la composición está comprendida predominantemente de un polímero de tal forma que el polímero forma una matriz en la que son embebidas o incrustadas las partículas de material cerámico. En otras formas preferidas del invento, es proporcionada una composición que incluye un material cerámico bioactivo en partículas embebido en una matriz de polímero biocompatible en que el material cerámico tiene un tamaño medio de partícula no mayor de aproximadamente 500 nm.

Las composiciones pueden ser usadas para formar, por ejemplo, artículos conformados y cementos óseos para aplicaciones ortopédicas. Por ejemplo, las composiciones pueden ser usadas para formar distintos implantes de columna vertebral, incluyendo distintos espaciadores y jaulas de columna vertebral, así como placas óseas y tornillos de huesos. Los métodos para estabilizar una columna vertebral que incluyen asociar con vértebras de una columna vertebral, un artículo que soporta carga, conformado a partir de las composiciones descritas aquí son también proporcionados. Se han proporcionado además métodos para corregir defectos óseos que incluyen aplicar al defecto las composiciones descritas aquí. Además, están descritos métodos para promover la fusión de vértebras adyacentes que incluyen proporcionar un implante formado a partir de las composiciones descritas aquí, preparando las vértebras adyacentes para recibir el implante en un espacio del disco intervertebral entre las vértebras adyacentes y posicionando el implante en el espacio del disco después de la operación de preparación.

Es un objeto del invento proporcionar composiciones que son compuestos de un polímero biocompatible y un material cerámico en partículas en las que el compuesto tiene propiedades mecánicas y biológicas ventajosas.

Es otro objeto del invento proporcionar métodos para estabilizar una columna vertebral, métodos para corregir defectos óseos y métodos para promover la fusión de vértebras adyacentes que utilizan las composiciones descritas aquí.

Estos y otros objetos y ventajas del presente invento resultarán evidentes a partir de las descripciones siguientes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La fig. 1 es una vista en perspectiva de un implante de un disco intervertebral que puede ser formado a partir de las composiciones del presente invento.

La fig. 2 es una vista lateral del implante de la fig. 1.

La fig. 3 es una vista en perspectiva de otro implante de disco intervertebral, tal como un dispositivo de fusión intercorporal, que puede estar formado a partir de las composiciones descritas aquí.

La fig. 4 es una vista de extremidad de una placa cervical que puede estar formada a partir de las composiciones del presente invento.

La fig. 5 es una vista lateral de la placa cervical de la fig. 4.

La fig. 6 es una vista de extremidad de una placa cervical que puede ser formada a partir de las composiciones del presente invento.

La fig. 7 es una vista lateral de la placa cervical de la fig. 6.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Con los propósitos de promover una comprensión de los principios del invento, se hará referencia a continuación a realizaciones preferidas y se usará un lenguaje específico para describir las mismas. Sin embargo se comprenderá que no se ha pretendido por ello ninguna limitación del marco del invento, siendo consideradas tales alteraciones y otras modificaciones del invento, y tales aplicaciones adicionales de los principios del invento como se ha ilustrado aquí, como se le ocurriría normalmente a un experto en la técnica a la que se refiere el invento.

El presente invento se refiere a nanocompuestos bioactivos y métodos para su empleo en ortopedia. En algunas formas del invento, los nanocompuestos incluyen una mezcla homogénea de un polímero biocompatible y un

material cerámico bioactivo en partículas en que el material cerámico tiene un tamaño medio de partícula no mayor de aproximadamente 500 nm. En otras formas preferidas del invento, las partículas de material cerámico son embebidas o dispersadas de otra manera en una matriz de polímero. El área aumentada de la fase cerámica puede mejorar ventajosamente las interacciones entre las dos fases para propiedades mecánicas y biológicas mejoradas como se ha descrito más completamente a continuación. Los nanocompuestos puede ser usados ventajosamente para formar un artículo conformado útil como un dispositivo de fijación hueso con hueso, un dispositivo de fijación de hueso con tejido blando, un reemplazamiento de tejido u otro injerto o dispositivo similar. Por ejemplo, los nanocompuestos pueden formar artículos conformados tales como jaulas intervertebrales de soporte de carga, tornillos para huesos, tales como tornillos de interferencia, placas óseas tales como, por ejemplo placas cervicales, y distintos reemplazamientos de unión o discos artificiales. Además, los nanocompuestos pueden formar un cemento óseo para un empleo ventajoso en artoplastia, cráneoplastia, vertebroplastia y otras aplicaciones similares. Se han proporcionado también métodos para estabilizar una columna vertebral y para corregir defectos óseos utilizando las composiciones del presente invento.

En un aspecto del invento, es proporcionada una composición que es un compuesto que incluye una mezcla homogénea de un material cerámico bioactivo en partículas y un polímero biocompatible. Los componentes son mezclados juntos de manera suficiente de tal forma que se entremezclan para formar la composición. El tamaño medio de partícula del material cerámico bioactivo en partículas es ventajosamente no mayor de aproximadamente 500 nm, tal como de 1 nm a 500 nm. Otros tamaños preferidos incluyen un tamaño medio de partícula no mayor de aproximadamente 250 nm, preferiblemente un tamaño medio no mayor de aproximadamente 100 nm y más preferiblemente un tamaño de partícula medio no mayor de aproximadamente 50 nm. Tamaños medios típicos de partículas incluyen de 1 nm a 250 nm, de 1 nm a 100 nm y de 1nm a 50 nm.

En otras formas del invento, al menos aproximadamente el 30%, preferiblemente al menos aproximadamente el 50% y más preferiblemente al menos aproximadamente el 75% del material cerámico en partículas tiene un tamaño medio de partícula no mayor de aproximadamente 400 nm, preferiblemente no mayor de aproximadamente 300 nm, más preferiblemente no mayor de aproximadamente 200 nm, más preferiblemente no mayor de aproximadamente 100 nm y más preferiblemente no mayor de 50 nm a 100 nm.

La fase cerámica es un material bioactivo en el que puede obtenerse una respuesta biológica en su superficie que da como resultado la formación de una unión con tejido adyacente. La fase cerámica puede ser elegida a partir de una amplia variedad de materiales cerámicos, incluyendo materiales cerámicos sintéticos, naturales, biorreabsorbibles o no reabsorbibles. Por ejemplo, la fase cerámica puede incluir vidrio bioactivo y varios materiales cerámicos que contienen calcio, tales como materiales cerámicos que contienen fosfato de calcio y que incluyen hidroxiapatita, fosfato tricálcico, fosfato tricálcico, y fosfato tetracálcico. Los materiales cerámicos que contienen calcio pueden incluir otras sales de calcio distintas, tales como sulfato de calcio, carbonato de calcio así como una combinación de éstos y/o los materiales cerámicos antes referenciados. Los materiales cerámicos que contienen calcio pueden estar sinterizadas o no sinterizadas como es conocido en la técnica.

Una característica del invento incluye el uso de material cerámico en partículas que tiene un área superficial grande. Por ejemplo, el área del material cerámico en partículas es al menos de aproximadamente 10 m²/g, más preferiblemente al menos de aproximadamente 20 m²/g, pero típicamente al menos de aproximadamente 40 m²/g. El material cerámico mantiene su naturaleza en partículas en el compuesto. Adicionalmente, la relación calcio:fosfato en el material cerámico que contiene fosfato de calcio puede variar, pero puede ser de 1,50 a 2,00, preferiblemente de 1,50 a 1,70, y más preferiblemente de 1,60 a 1,67. Además, el material cerámico en partículas puede ser poroso, con una porosidad del 1% al 80%, más preferiblemente del 1% al 50%. La porosidad puede ajustarse como se desee para, por ejemplo, controlar la velocidad de entrega de distintos agentes farmacológicos como se ha descrito adicionalmente a continuación.

Los materiales cerámicos en partículas pueden ser aislados o sintetizados por métodos conocidos en la técnica, como los descritos en las Patentes Norteamericanas n° 6.013.591; n° 5.858.318 y n° 5.676.976, o pueden ser compradas comercialmente. Por ejemplo, las partículas de apatita nanocristalina pueden ser formadas precipitando apatita desde un disolvente añadiendo sal de calcio a una fuente de fosfato con un pH de 7 a 14 seguido por envejecimiento a una temperatura de aproximadamente - 25° C y por encima de 100° C, y, si es necesario, por molienda en húmedo.

En algunas formas del invento como se ha mencionado antes, una combinación de hidroxiapatita y otro material que contiene calcio, tal como otro material que contiene fosfato de calcio, actúa como el componente cerámico en partículas, En tal realización, se ha preferido que la relación de hidroxiapatita a otro material que contiene calcio es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 20:1.

El polímero biocompatible, tal como un polímero de refuerzo, puede ser obtenido similarmente a partir de fuentes naturales o sintéticas, y puede también ser biorreabsorbible o no reabsorbible. El polímero biocompatible puede ser seleccionado de tal forma que actuará para reforzar el compuesto con el fin de, por ejemplo, aumentar la capacidad de soporte de carga del compuesto. Ejemplos de materiales naturales el polímero puede estar compuesto o incluir colágeno, elastina, seda, y matriz de huesos desmineralizada. Ejemplos de materiales sintéticos no reabsorbibles incluyen polietileno, polimetacrilato de metilo, polieteretercetona, y poliuretano. Los polímeros sintéticos

5 biorreabsorbibles adecuados incluyen poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(L-co-D,L-lactida), poliglicolida, poli(lactida-co-glicolida), poli(hidroxilbutirato), poli(hidroxivalerato), policarbonato derivado de tirosina, polianhídrido, poliortoéster, polifosfaceno, poli(dioxanona), poli(-caprolactona), y poligliconato. Pueden usarse otros polímeros similares conocidos en la técnica y pueden incluirse distintas combinaciones de polímeros en la composición para ajustar las propiedades de la composición como se desee.

El peso molecular de los polímeros puede variar dependiendo de la aplicación deseada, pero preferiblemente no es mayor de aproximadamente 1×10^6 Daltons. Otros pesos moleculares preferidos de los polímeros incluyen 50.000 a 750.000, 100.000 a 500.000 y 200.000 a 400.000 Daltons.

10 Los polímeros pueden ser proporcionados en una variedad de formas, dependiendo de la aplicación deseada. Las formas adecuadas incluyen geles, polvos, pelets, gránulos y líquidos. Los polímeros pueden ser polimerizados a partir de monómeros como es conocido en la técnica o pueden ser comprados comercialmente.

15 Cada componente de la composición está presente en una cantidad suficiente para impartir o aumentar de otra manera una propiedad beneficiosa en la composición. Por ejemplo, el polímero puede estar presente en una cantidad suficiente para disminuir la fragilidad del material cerámico en partículas o aumentar de otra manera la flexibilidad del material cerámico, o reforzarla. Como otro ejemplo, el material cerámico en partículas puede estar presente en una cantidad suficiente para aumentar la rigidez del polímero. Cada componente puede finalmente estar presente en una cantidad suficiente para aumentar la capacidad de soporte de carga, ductilidad y/o flexibilidad de la composición.

20 Como un ejemplo, el material cerámico en partículas puede estar presente en la composición en una cantidad de 1% al 49% en volumen de la composición y en otras formas del invento de 1% al 25% en volumen de la composición, estando formado el resto del polímero. La composición puede incluir además del 10% al 40%, y más del 20% al 30% en volumen del material cerámico, el resto formado de polímero. Así, el polímero puede estar presente en la composición en una cantidad del 51% al 99%, del 75% al 99%, del 60% al 90%, y del 70% al 80%, todo sobre una base de volumen. En formas preferidas del invento, la composición está compuesta predominantemente de una matriz de polímero, y el material cerámico en partículas es embebido en la matriz. En otras formas, la composición está compuesta predominantemente de un material cerámico en partículas en el que es embebido, o que es combinado de otra manera con, el polímero o combinación de polímeros deseados.

30 Las composiciones pueden ser preparadas mezclando el polímero y el material cerámico juntos y pueden ser procesadas usando métodos de tratamiento convencionales para polímeros termoplásticos y termoendurecibles como es conocido en la técnica, incluyendo moldeo por inyección, moldeo por compresión, extrusión, moldeo por transferencia, colada por solución o polimerización in situ. El mezclado homogéneo de las dos fases, de modo que los dos componentes sean suficientemente entremezclados, puede conseguirse por una variedad de métodos, incluyendo métodos de mezclado de polímero conocidos en la técnica, que incluyen, por ejemplo, mezclado, extrusión, y suspensión en disolvente. Los disolventes portadores pueden ser utilizados como un portador para, por ejemplo, el polímero, el material cerámico, o ambos, o pueden ser aplicados tratamientos superficiales de partículas para facilitar la mezcla homogénea. Por ejemplo, pueden utilizarse tetrahidrofurano, etanol, o agua, o puede tratarse la superficie de la partícula con calor, plasma o tensioactivos. Los tratamientos post-procesado tales como tratamientos de presión/térmicos, recocido, forja y mecanización, como se han llevado a cabo en la fabricación de polímeros y materiales cerámicos pueden ser realizados en las composiciones si se desea. Los tratamientos de procesado son seleccionados para asegurar que la naturaleza de las partículas del material cerámico es mantenida de modo que, en algunas formas del invento, una mayoría, y de modo preferible sustancialmente la totalidad de las partículas de cerámica están rodeadas de forma individual preferiblemente por el polímero.

45 Como un ejemplo, con el fin de conseguir una mezcla homogénea de un polímero y un material cerámico que contiene fosfato de calcio, tal como hidroxiapatita, el polímero puede en primer lugar ser disuelto en un disolvente miscible. Puede a continuación añadirse hidroxiapatita a la mezcla de disolvente de polímero, en la que el disolvente portador de hidroxiapatita es inmisible con el disolvente de polímero. La hidroxiapatita se asentará en la fase de disolvente rica en polímero más pesado, creando una mezcla de disolvente/polímero/hidroxiapatita. El disolvente portador de hidroxiapatita puede ser eliminado, dejando el disolvente miscible, el polímero y la hidroxiapatita. La baja viscosidad del sistema disuelto ayuda a la dispersión uniforme de la hidroxiapatita dentro del polímero. La mezcla (polímero/hidroxiapatita/disolvente) puede ser enfriada rápidamente en una solución de hielo seco y metanol. El polímero y la hidroxiapatita serán separadas del disolvente y pueden ser recuperadas. Una ventaja de la operación de enfriado rápido es que, espacialmente cuando se ha utilizado una matriz de polímero, se mantiene la dispersión más fina posible de hidroxiapatita dentro de la matriz del polímero.

55 Como otro ejemplo de lograr la mezcla homogénea de un polímero e hidroxiapatita, el mezclado en seco del polímero y de la hidroxiapatita puede ser conseguido después de recuperar la hidroxiapatita de su disolvente portador mediante filtración en vacío y secado. En este caso, puede requerirse el tratamiento con plasma de la superficie de hidroxiapatita para impedir que se formen agregados de hidroxiapatita. Tales métodos son bien conocidos, y son similares a los métodos de tratamiento con plasma desarrollados en la industria de la silicóna.

La composición puede entregar ventajosamente agentes farmacológicos deseados, especialmente cuando uno o

ambos componentes del implante son reabsorbibles. Los agentes farmacológicos pueden incluir un factor de crecimiento que puede aumentar la velocidad de fusión, o puede tener algún otro efecto beneficioso. Una amplia variedad de factores de crecimiento puede ser empleada ventajosamente en el presente invento. Por ejemplo, el factor de crecimiento puede incluir una proteína morfogenética de hueso, proteínas de mineralización LIM (LMP), factores de crecimiento de transformación, tales como el factor- β (TGF- β) de transformación, factores de crecimiento similares a la insulina, factores de crecimiento derivados de plaqueta, factores de crecimiento de fibroblastos, u otro factor de crecimiento similar que tenga algún efecto beneficioso.

Los factores de crecimiento, u otros agentes farmacológicos, están incluidos típicamente en la composición en cantidades efectivas terapéuticamente. Por ejemplo, los factores de crecimiento pueden estar incluidos en las composiciones en cantidades efectivas en promover la fusión. Aunque estas cantidades dependerán del caso específico, las composiciones pueden incluir típicamente no más de aproximadamente un cinco por ciento de peso de los factores de crecimiento, y preferiblemente no más de aproximadamente un uno por ciento en peso de los factores de crecimiento.

En una forma preferida del invento, el factor de crecimiento es una proteína morfogenética de hueso. Las proteínas morfogenéticas de hueso humano recombinantes (rhBMPs) son además preferidas porque están disponibles en grandes cantidades y no transmiten enfermedades infecciosas. Más preferiblemente, la proteína morfogenética de hueso es una rhBMP-2, rhBMP-4 o heterodímeros de la misma. Sin embargo, se ha contemplado cualquier proteína morfogenética, incluyendo proteínas morfogenéticas de hueso designadas como BMP-1 a BMP-18.

Los BMP están disponibles en el Genetics Institute, Inc., Cambridge, Massachussets, y también pueden ser preparadas por un experto en la técnica como se ha descrito en la Patente Norteamericana nº 5.187.076 de Wozney y col.; nº 5.366.875 de Wozney y col.; nº 4.877.864 de Wang y col.; nº 5.108.922 de Wang y col.; nº 5.116.738 de Wang y col.; nº 5.013.649 de Wang y col.; nº 5.106.748 de Wozney y col.; y las Patentes PCT nº WO93/00432 de Wozney y col.; WO94/26893 de Celeste y col.; y WO94/26892 de Celeste y col. Se han contemplado todas las proteínas morfogenéticas de hueso si se han obtenido como antes o aisladas del hueso. Los métodos para aislar la proteína morfogenética de hueso del hueso están descritos, por ejemplo, en la Patente Norteamericana nº 4.294.753 de Urist y Urist y col., 81 PNAS 371, 1984.

En otras formas del invento, el agente farmacológico puede ser uno que es usado para tratar distintos estados de la columna vertebral, incluyendo médulas espinales infectadas, médulas espinales cancerosas y osteoporosis. Tales agentes incluyen antibióticos, analgésicos y medicamentos anti-inflamatorios, incluyendo esteroides. Otros agentes son bien conocidos por los expertos en la técnica. Estos agentes también son usados en cantidades efectivas terapéuticamente que tratarán las distintas condiciones y síntomas que provocan. Tales cantidades puede ser determinadas por los expertos en la técnica dependiendo del caso específico.

Los agentes farmacológicos son dispersados preferiblemente dentro de la composición para su liberación *en vivo*. La porosidad de la composición puede ser ajustada con el fin de conseguir el nivel apropiado de porosidad para liberar los agentes farmacológicos en una tasa deseada. Los agentes farmacológicos puede ser añadidos a la composición antes de que sea formada en un artículo conformado, si se desea, añadiendo los agentes a la composición, mientras las condiciones de tratamiento no afecten adversamente al agente. Alternativamente, las composiciones pueden formar un artículo conformado o distinto como se ha descrito más completamente a continuación y estos artículos pueden ser empapados en una solución apropiada que contiene el agente, o por otros métodos apropiados conocidos por el experto en la técnica.

Las composiciones del presente invento tienen una amplia variedad de aplicaciones. Por ejemplo, las composiciones pueden formar compuestos que pueden ser soportes de carga y pueden formar un artículo conformado, tal como un implante de disco intervertebral, que incluye una jaula de fusión. Con referencia ahora a las figs. 1 y 2, se han mostrados distintos implantes de disco intervertebral. El implante 50 es un espaciador en forma de C de cámara abierta que tiene un cuerpo 51 con un extremo 53 de aplicación a un útil o herramienta y un extremo 52 de inserción opuesto. El cuerpo 51 incluye roscas 54 y una pared 55 en que la pared define una cámara 56 entre los dos extremos 52 y 53 y que incluye una abertura 57 en comunicación con la cámara 56. En una forma del invento como se ha visto en la fig. 1, el primer brazo 58 está truncado con relación al segundo brazo 59, formando un canal 60 en comunicación con la boca 61 y la cámara 56. El extremo de aplicación a la herramienta incluye una marca o ranura de ajuste 61 y un agujero 62 de aplicación a la herramienta o de unión al instrumento. En otras formas del invento, tanto el primer brazo 58 como el segundo brazo 59 tienen la misma longitud. Tales implantes, así como otros implantes que pueden formarse utilizan las composiciones ventajosas descritas aquí, están mostrados y descritos en la Patente Norteamericana nº 6.033.438 de Bianchi y col.

Con referencia ahora a la fig. 3, se ha mostrado un dispositivo de fusión intercorporal 100, o jaula. El dispositivo es un cuerpo cónico 101 que define una serie de roscas exteriores interrumpidas 102 y una rosca completa 103 en el extremo delantero del implante. El cuerpo cónico 101, y particularmente la pared 104 del cuerpo, incluye paredes laterales truncadas paralelas 105. El dispositivo tiene preferiblemente un interior hueco 106, así como aberturas de vascularización 107 y 108 definidas a través de cada una de las paredes laterales truncadas 105. Puede haber previstas muescas 109 diametralmente opuestas que están configuradas para aplicarse a una herramienta o útil accionador de implantes. Las aberturas 107 y 108 están dimensionadas para proporcionar un paso óptimo para

vascularización. Tal dispositivo, y distintas formas del dispositivo, están mostrados y descritos en las patentes Norteamericanas nº 5.669.909 y nº 5.782.919. Pueden formarse una amplia variedad de otros implantes de columna vertebral a partir de las composiciones descritas aquí, incluyendo las descritas en las Patente Norteamericana nº 5.015.247 de Michelson.

5 Con referencia ahora a las figs. 4 a 7, se han mostrado distintas placas óseas. El implante mostrado en las figs. 4 y 5 es una sistema de revestimiento anterior o conjunto de fijación 150. El sistema 150 incluye una placa alargada 151 y varios tornillos de hueso 152. La placa alargada 151 está provista con una pluralidad de agujeros roscados 153 que pueden estar presentes en una variedad de disposiciones, tales como el diseño 154 de cuatro agujeros como se ha visto en la fig. 4. La superficie inferior 155 de la placa 151 está configurada preferiblemente para contactar y aplicarse a los cuerpos vertebrales en cada uno de los niveles instrumentados de la columna vertebral. Los tornillos de hueso 152 son sujetados a la placa 151 a modo de una pluralidad de conjuntos de bloqueo 156. Tales placas están descritas, por ejemplo, en la Patente Norteamericana nº 6.152.927 de Farris y col.

10 Con referencia ahora a las figs. 6 y 7, se ha visto aún otro ejemplo de una placa ósea. El implante es una placa cervical 200 que incluye una placa de fijación alargada 201. La placa 201 incluye una pluralidad de ánimas de tornillo 202 definidas en la placa así como rebajes 207 del ánima de tornillo. Un medio 203 de fijación de tornillo, tal como el ánima 204 de fijación roscada, sirve para impedir que los tornillos se aflojen con el tiempo. La placa 201 define además una ranura 205 formada dentro de la parte de puente 206 de la placa, en la que la ranura 205, o el eje S a lo largo de la longitud de la ranura, está orientado en un ángulo agudo T respecto al eje longitudinal L de la placa 201. Tales placas están descritas, por ejemplo, en la Patente Norteamericana nº 5.364.399 de Lowery y col. Una amplia variedad de otras placas óseas y tornillos conocidos en la técnica pueden ser formados a partir de las composiciones descritas aquí.

15 Las composiciones descritas aquí proporcionan un número de otras ventajas no descritas en este punto. Por ejemplo, cuando un polímero es combinado con un material cerámico en partículas, tal como hidroxiapatita en combinación con otras formas de fosfato de calcio, el material cerámico puede promover ventajosamente la aposición de hueso. Además, aunque tales jaulas pueden ser resistentes debido a la estructura de refuerzo bifásica, las jaula pueden perder gradualmente su resistencia mecánica durante la degradación *en vivo* y la resorción eventual. Como otra ventaja de tales jaulas formadas de hidroxiapatita y/o otras formas de fosfato de calcio en combinación con un polímero readsorbible, las nanopartículas del material cerámico pueden almacenar temporalmente los productos de degradación ácida del polímero reabsorbible. Adicionalmente, tales jaulas pueden ser colocadas *en vivo* radiográficamente debido a la presencia de hidroxiapatita y/o otros fosfatos de calcio. Además, material cerámico puede actuar ventajosamente como una estructura de soporte para mejorar el crecimiento interno del hueso en las composiciones descritas aquí y, en otras formas del invento, puede actuar para reforzar el polímero con el que se combina. Por ejemplo, las partículas de material cerámico de tamaño de un nanómetro pueden ser más beneficiosas en promover el crecimiento interno del hueso que partículas mayores, incluyendo las mayores de aproximadamente 1 micra.

20 Aún en otras formas del invento, las composiciones pueden ser tratadas para formar un cemento óseo. El cemento óseo es fluido o moldeable de otra manera a una temperatura por debajo de la temperatura corporal de un mamífero, tal como aproximadamente a 30° C, y especialmente a una temperatura ambiente (de 17° C a 25° C), y es endurecido preferiblemente in situ a una temperatura corporal aproximada (37° C) o temperatura ambiente como se ha descrito aquí. En tales formas del invento, es preferible que el polímero utilizado esté en forma líquida, de gel o de pasta, aunque pueden ser adecuadas otras formas, mientras el cemento óseo está en una forma flexible o moldeable de otra manera para su aplicación.

25 Aún en otros aspectos del invento, se han proporcionado métodos para estabilizar una columna vertebral. En una forma, un método incluye asociar con las vértebras de la columna vertebral un artículo de soporte de carga, conformado formado a partir de las composiciones descritas aquí. Por ejemplo, una placa ósea puede ser asociada, o unida de otra manera a, vértebras adyacentes por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Tal estabilización puede probar su utilidad, por ejemplo, en diferentes procedimientos de fusión de columna vertebral.

30 En otros aspectos del invento, se han proporcionado métodos para promover la fusión de vértebras adyacentes. En una forma, un método incluye proporcionar un implante, preferiblemente un implante de soporte de carga como se ha descrito aquí, formado a partir de las composiciones descritas aquí y preparar las vértebras adyacentes para recibir el implante en un espacio de disco intervertebral entre vértebras adyacentes. Tales métodos de preparación son bien conocidos por los expertos en la técnica, y pueden incluir retirar la totalidad o parte del disco intervertebral, incluyendo la totalidad o parte del núcleo pulposo. El implante puede a continuación ser posicionado en el espacio del disco intervertebral entre las vértebras adyacentes después de la operación de preparación.

35 En otros aspectos del presente invento, se han proporcionado métodos para corregir un defecto del hueso. En una forma, un método incluye aplicar al defecto una composición como la que se ha descrito aquí, preferiblemente en forma de una composición moldeable, aún endurecible, tal como un cemento óseo como se ha descrito aquí. La composición es aplicada por técnicas conocidas en la técnica y en una cantidad suficiente para corregir el defecto.

Se hará a continuación referencia a ejemplos específicos que ilustran las composiciones y métodos anteriores. Ha

de comprenderse que los ejemplos son proporcionados para ilustrar realizaciones preferidas y no se pretende por ello ninguna limitación al marco del invento.

EJEMPLO 1

Jaulas de Fusión Formadas a partir de Composiciones de Polieterecetercetona/Hidroxiapatita

5 Puede utilizarse una composición de polieterecetercetona(PEEK)/hidroxiapatita (HA) para formar una jaula de fusión de un cuerpo intervertebral. Puede fabricarse una jaula de fusión por moldeo por inyección o mecanizando una
10 pletina extruída de nanocompuestos de PEEK/HA. La pletina puede ser producida usando un proceso de extrusión durante el cual cantidades proporcionales de pelets de resina de PEEK y nanopartículas de HA son suministradas simultáneamente a un extrusor. Puede usarse una composición de 2 gramos de PEEK por gramo de HA. Como el
15 polímero de PEEK se funde a aproximadamente 340° C, las nanopartículas son mezcladas y dispersadas dentro del polímero antes de salir del extrusor. Los nanocompuestos extruidos de PEEK-HA pueden también ser peletizados o
20 cortados en pedazos en pequeños pelets para el proceso de moldeo por inyección.

EJEMPLO 2

Composición del Cemento Óseo

15 Un cemento óseo nanocompuesto de polimetacrilato de metilo (PMMA) y HA puede ser preparado mezclando un polvo de polímero PMMA y un líquido de monómero de metacrilato de metilo mediante métodos de mezclado conocidos por los expertos en la técnica. Las nanopartículas de HA pueden ser dispersadas dentro del polvo de
20 polímero, el monómero líquido o ambos en cantidades proporcionales, tal como 1 gramo de HA por 5 gramos de cemento óseo resultante. Después de mezclar, el cemento óseo resulta una pasta homogénea fluida. La viscosidad del cemento óseo aumenta con el tiempo antes de endurecer a un material sólido duro. El cemento óseo de
25 nanocompuesto de PMMA-HA puede ser aplicado en cualquier momento durante su etapa sin curar dependiendo de su aplicación final, que puede incluir vertebroplastia, artroplastia, cráneoplastia, o procedimiento similares.

La presencia de HA puede ayudar a reducir la liberación de calor durante la polimerización exotérmica que podría afectar adversamente al hueso anfitrión. Además, la HA también trabaja como un medio de contraste para
30 visualización del flujo de cemento bajo fluoroscopia en una vertebroplastia.

EJEMPLO 3

Jaulas de Fusión Formadas a partir de Composiciones de Poli(L-lactida-co-D,L-lactida)/Hidroxiapatita

Las jaulas de fusión pueden ser fabricadas mediante moldeo por inyección o mecanizando una pletina extruída de
30 nanocompuestos de poli(L-lactida-co-D,L-lactida) (PLDLA) (relación en volumen de L-lactida a D,L-lactida de 70:30) y HA. La pletina puede ser producida usando un proceso de extrusión durante el cual son alimentadas simultáneamente cantidades proporcionales de gránulos de resina de PLDLA y nanopartículas de HA a un extrusor. Puede usarse una relación de peso de 2:1 de PLDLA:HA. Antes del proceso de extrusión, pueden obtenerse
35 gránulos de PLDLA revestidos con una cantidad proporcional de nanopartículas de HA mediante el mezclado de una suspensión de PLDLA y HA en etanol y el secado subsiguiente. Como el polímero de PLDLA funde aproximadamente por encima de 150° C, las nanopartículas de HA son mezcladas y dispersadas dentro del polímero antes de salir del extrusor. Los nano-compuestos extruidos de PLDLA-HA pueden ser peletizados o cortados en
40 pequeños pelets para el proceso de moldeo por inyección.

REIVINDICACIONES

- 1.- La utilización de una composición ortopédica que comprende una mezcla homogénea de:
- 5 un polímero biocompatible;
un material cerámica bioactivo en partículas, teniendo dicho material cerámico un tamaño medio de partícula no mayor de 500 nm y un área de al menos aproximadamente 10 m²/g y teniendo dicho material cerámico una porosidad del 1% al 80%; y
- 10 un factor de crecimiento seleccionado a partir del grupo que consiste de proteínas morfogenéticas de hueso, proteínas de mineralización LIM, factores de crecimiento de transformación, factores de crecimiento similares a la insulina, factores de crecimiento derivados de plaqueta y factores de crecimientos de fibroblastos, en los que dicho factor de crecimiento está presente en una cantidad no mayor de aproximadamente un cinco por ciento en peso, en la fabricación de un artículo conformado, de soporte de carga.
- 2.- La utilización de la reivindicación 1, en la que el material cerámico bioactivo en partículas está integrado en una matriz de polímero biocompatible.
- 15 3.- La utilización de la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho artículo es para su uso en un método de estabilizar una columna vertebral.
- 4.- La utilización de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho material cerámico tiene un tamaño medio de partícula no mayor de 100 nm; opcionalmente no mayor de 50 nm.
- 20 5.- La utilización de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que al menos aproximadamente el 30% de dicha cerámica en partículas tiene un tamaño medio de partícula no mayor de 100 nm; opcionalmente no mayor de 50 nm.
- 6.- La utilización de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho material cerámico tiene un tamaño medio de partícula de 100 nm, opcionalmente de aproximadamente 50 nm.
- 7.- La utilización de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho material cerámico tiene un tamaño medio de partícula de 1 nm a 500 nm o de 1 nm a 100 nm o de 1 nm a 50 nm.
- 25 8.- La utilización de cualquier reivindicación precedente, en la que dicho material cerámico tiene un área de al menos aproximadamente 20 m²/g, opcionalmente de al menos aproximadamente 40 m²/g.
- 9.- La utilización de cualquier reivindicación precedente, en la que dicho material cerámico tiene una porosidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 50%.
- 30 10.- La utilización de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicha composición comprende de un 1% a un 49% en volumen de dicho material cerámico y de un 51% a un 99% en volumen de dicho polímero o en la que dicha composición está comprendida predominantemente de dicho polímero.
- 11.- La utilización de cualquier reivindicación precedente, en la que dicho polímero es seleccionado a partir de un polímero reabsorbible y de un polímero no reabsorbible.
- 35 12.- La utilización de cualquier reivindicación precedente, en la que dicho polímero incluye polieteretercetona, polietileno, polimetacrilato de metilo, poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(L-co-D,L-lactida), poliglicolida, poli(lactida-co-glicolida), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxivalerato), policarbonato derivado de tirosina y combinaciones de los mismos.
- 13.- La utilización de cualquier reivindicación precedente, en la que dicho material cerámico en partículas es seleccionado a partir de vidrio bioactivo y un material cerámico que contiene calcio.
- 40 14.- La utilización de la reivindicación 13, en la que dicho material cerámico que contiene calcio es un material cerámico que contiene fosfato de calcio; en la que la relación calcio:fosfato en el material cerámico que contiene fosfato de calcio es, preferiblemente, de 1,50 a 2,00, más preferiblemente de 1,50 a 1,70, e incluso más preferiblemente de 1,60 a 1,67.
- 45 15.- La utilización de la reivindicación 14, en la que dicho material cerámico que contiene fosfato de calcio es seleccionado a partir de hidroxiapatita, fosfato tricálcico, fosfato tricálcico, y fosfato tetracálcico; en la que opcionalmente, dicho material cerámico que contiene fosfato de calcio está compuesto de hidroxiapatita.
- 16.- La utilización de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha mezcla homogénea es obtenida tratando el material cerámico, el polímero o una combinación de los mismos, con disolventes portadores.
- 50 17.- La utilización de la reivindicación 1 ó 3, en la que dicha composición ortopédica comprende un material cerámico bioactivo en partículas embebido o incrustado en una matriz de polímero biocompatible, teniendo dicho material cerámico un tamaño medio de partícula no mayor de 500 nm, un área de al menos aproximadamente 10 m²/g y una porosidad del 1% al 80%; y un factor de crecimiento seleccionado a partir del grupo que consiste de

proteínas morfogenéticas de hueso, proteínas de mineralización LIM, factores de crecimiento de transformación, factores de crecimiento similares a la insulina, factores de crecimiento derivados de plaquetas y factores de crecimiento de fibroblastos, en la que dicho factor de crecimiento está presente en una cantidad no mayor de aproximadamente el cinco por ciento en peso.

- 5 18.- La utilización de la reivindicación 17, en la que dicho polímero es seleccionado a partir del grupo que consiste de un polímero reabsorbible, un polímero no reabsorbible y una combinación de los mismos.
- 19.- La utilización de la reivindicación 17, en la que dicho material cerámico en partículas es seleccionado a partir del grupo que consiste de vidrio bioactivo y un material cerámico que contiene calcio.
- 10 20.- La utilización de la reivindicación 19, en la que dicho material cerámico que contiene calcio está comprendido de hidroxiapatita o en la que dicho material cerámico que contiene calcio está comprendido de una mezcla de hidroxiapatita y otro material que contiene calcio, en la que, opcionalmente, la relación de hidroxiapatita al otro material que contiene calcio es de 1:2 a 20:1.
- 21.- La utilización de la reivindicación 20, en la que dicho otro material que contiene calcio es fosfato tricálcico.
- 15 22.- La utilización de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho polímero es un polímero de refuerzo biocompatible.
- 23.- Un artículo conformado que es un miembro de soporte de carga formado a partir de la composición como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 22.
- 24.- El artículo de la reivindicación 23, en el que dicho miembro es un implante de disco intervertebral.
- 20 25.- El artículo de la reivindicación 23, en el que dicho artículo está conformado para formar una estructura seleccionada a partir del grupo que se compone de placas óseas, tornillos de hueso y un implante de disco intervertebral de soporte de carga.
- 26.- Una composición ortopédica según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 7 y 11 a 22, en la que dicho material cerámico tiene un tamaño medio de partícula no mayor de 100 nm y un área de al menos aproximadamente 10 m²/g y dicho material cerámico tiene una porosidad del 1% al 80% y
- 25 en la que dicha composición está compuesta predominantemente de dicho polímero y
- en la que dicha composición comprende adicionalmente un factor de crecimiento seleccionado a partir del grupo que consiste de proteínas morfogenéticas de hueso, proteínas de mineralización LIM, factores de crecimiento de transformación, factores de crecimiento similares a la insulina, factores de crecimiento derivados de plaquetas y factores de crecimiento de fibroblastos, en la que dicho factor de crecimiento está presente en una cantidad no mayor de aproximadamente el cinco por ciento en peso.
- 30 27.- La composición de la reivindicación 26, en la que dicho material cerámico tiene un tamaño medio de partícula no mayor de 50 nm.
- 28.- Un cemento óseo formado a partir de la composición de las reivindicación 26 ó 27.
- 35 29.- Una composición según se ha reivindicado en la reivindicación 26 ó 27 para usar en un método de corregir un defecto óseo.
- 30.- La utilización de una composición según se ha reivindicado en la reivindicación 26 ó 27 en la fabricación de un medicamento para usar en un método de corregir un defecto óseo.
- 40 31.- La utilización de cualquier reivindicación precedente o el artículo conformado de cualquier reivindicación precedente o la composición ortopédica de cualquier reivindicación precedente o el cemento óseo de la reivindicación 28, en la que dicho factor de crecimiento está presente en una cantidad no mayor de aproximadamente un uno por ciento en peso.

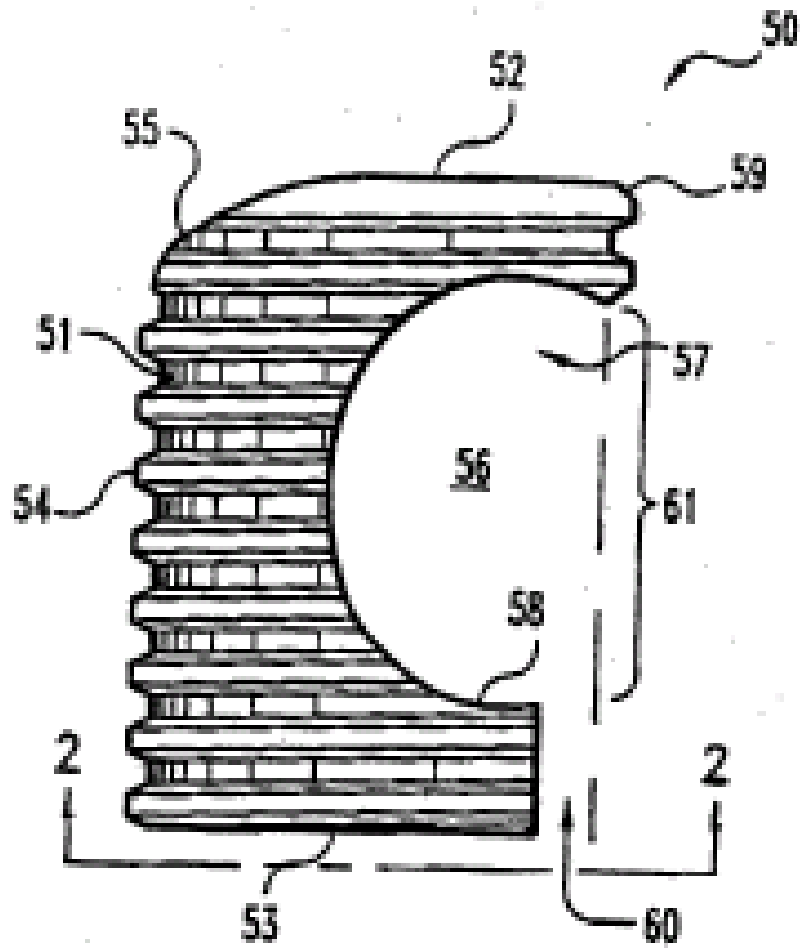


Fig. 1

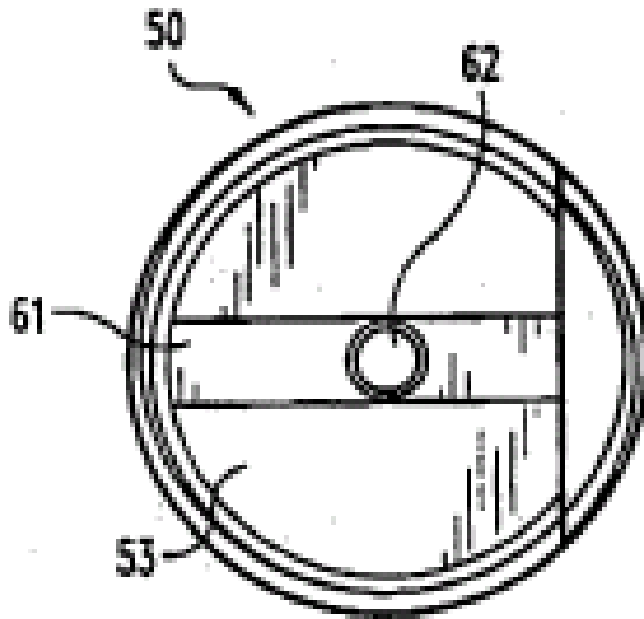


Fig. 2

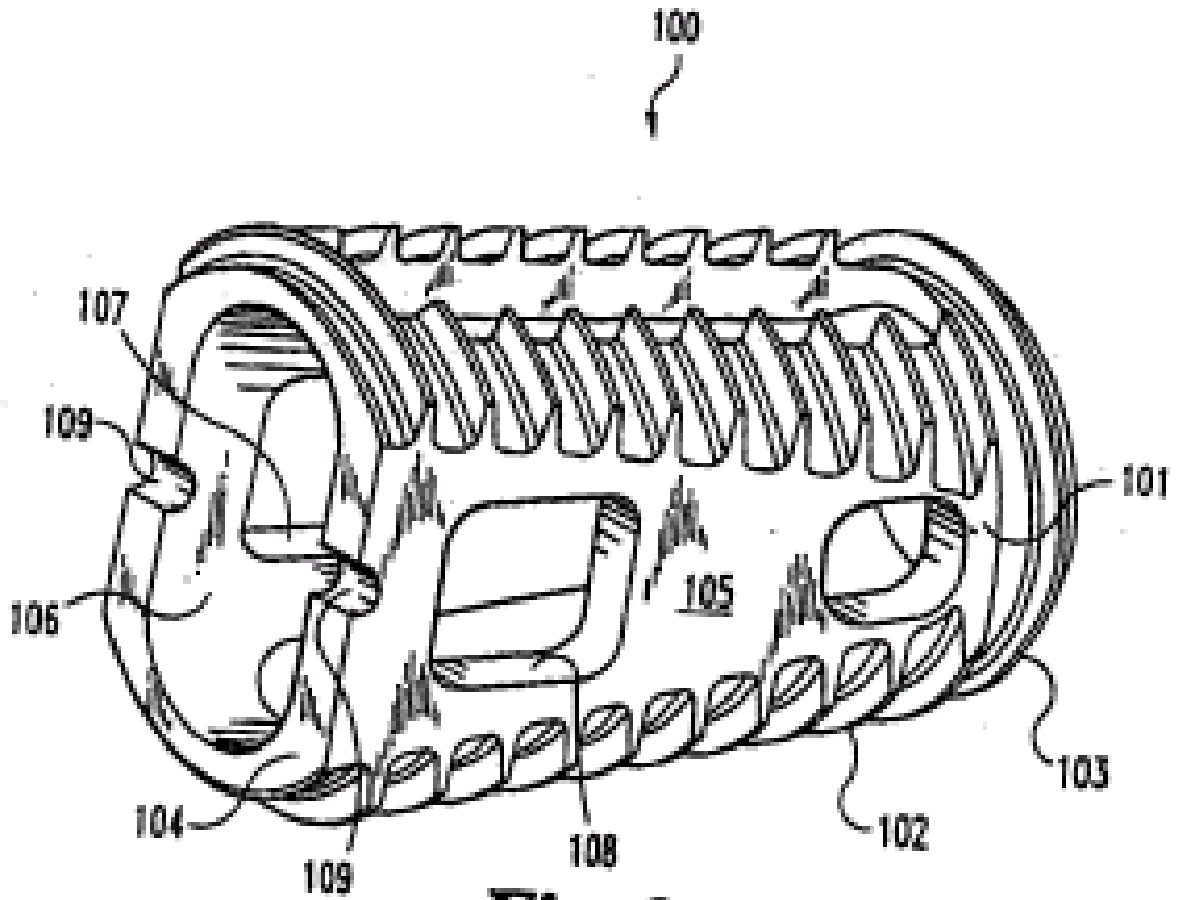


Fig. 3

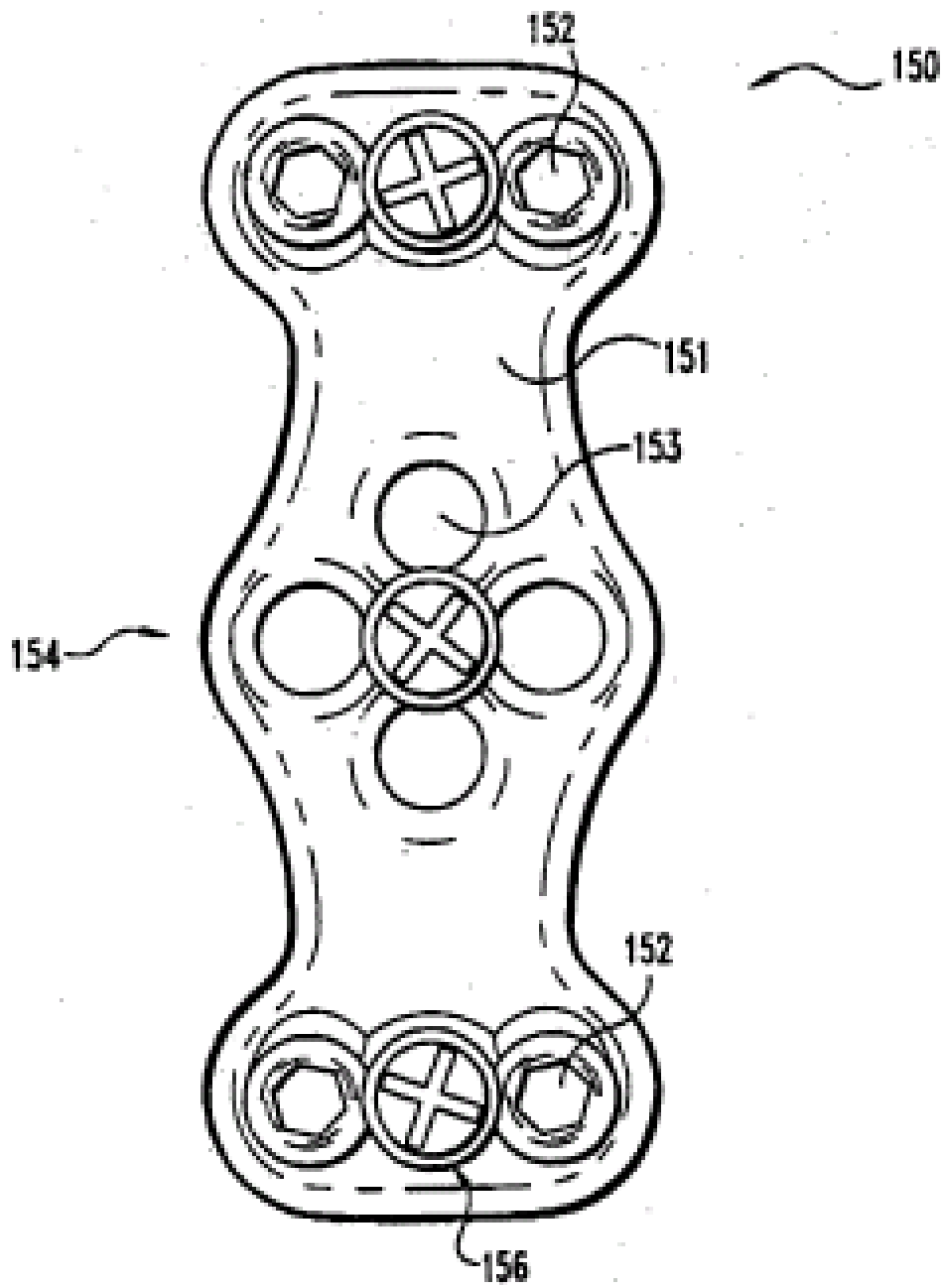


Fig. 4

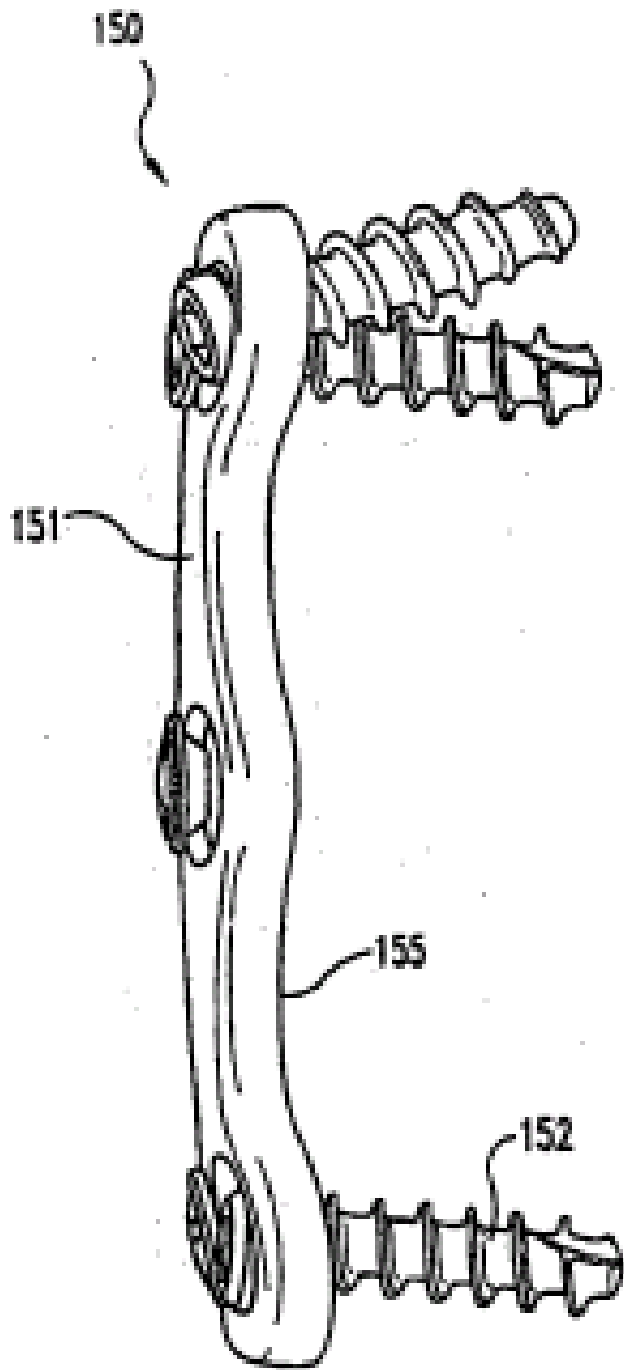


Fig. 5

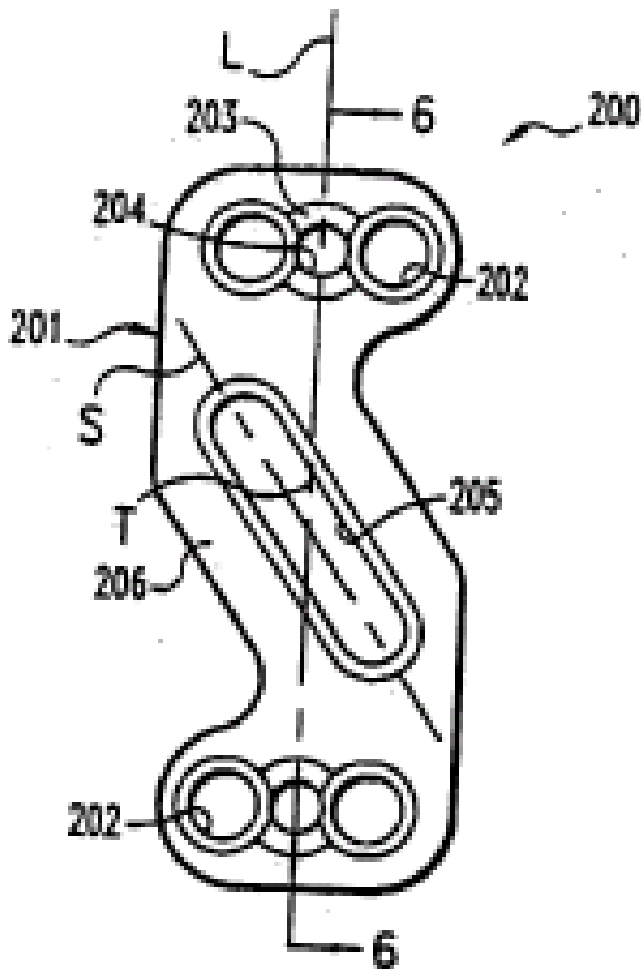


Fig. 6

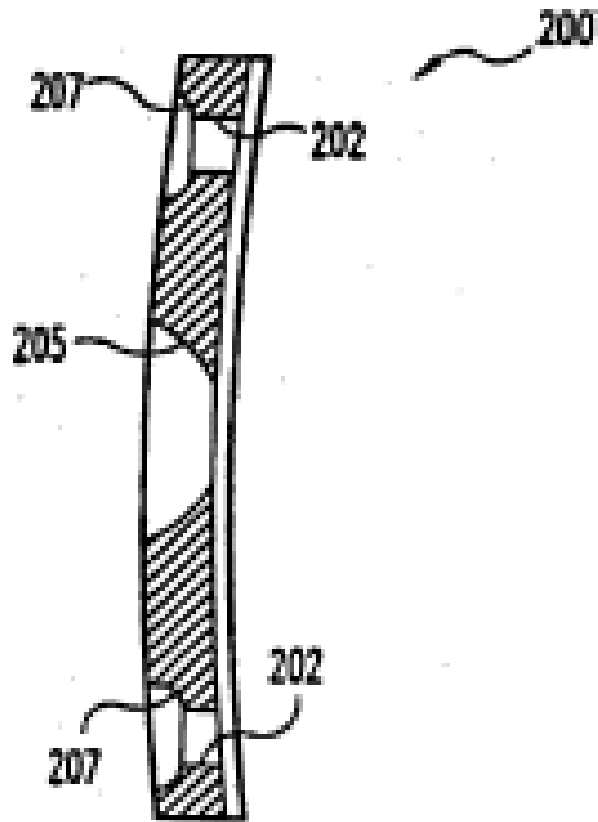


Fig. 7