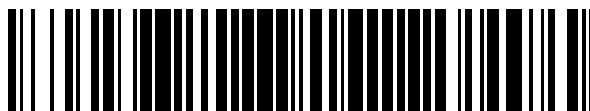


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 177**

51 Int. Cl.:
A61L 27/22 (2006.01)
A61L 27/38 (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01)
C07K 14/51 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09174835 .0**
96 Fecha de presentación: **31.01.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **2174674**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.04.2010**

54 Título: **Procedimientos y composiciones para curar y reparar cartílago articular**

30 Prioridad:
01.02.1999 US 118160 P
28.01.2000 US 493545

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.03.2012

73 Titular/es:
GENETICS INSTITUTE, LLC
87 CAMBRIDGE PARK DRIVE
CAMBRIDGE, MA 02140, US

72 Inventor/es:
Zhang, Renwen;
Peluso, Diane y
Morris, Elisabeth A.

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 377 177 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

Procedimientos y composiciones para curar y reparar cartílago articular.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de la reparación tisular, específicamente, a la regeneración de reparación de cartílago articular estable y funcional. Así, la presente invención puede ser útil en cirugía reconstructiva u otros procedimientos para la regeneración o reparación de cartílago articular.

Antecedentes de la invención

10 La reparación de lesiones del cartílago articular siguen siendo un reto en la ortopedia actual. Algunas de las estrategias terapéuticas actuales se basan en el injerto de tejidos condrales y osteocondrales. El injerto osteocondral autólogo proporciona el material fisiológico más apropiado. Sin embargo, el tejido de donador es limitado y con frecuencia requiere cirugía en un sitio secundario para extraer tejido para trasplante. De acuerdo con esto, a pesar de los esfuerzos sustanciales en este campo, continúa existiendo la necesidad de un procedimiento de reparación eficaz de defectos y lesiones del cartílago articular que proporciona reparación fisiológica apropiada sin la necesidad de extraer tejido autólogo del paciente.

Sumario de la invención

15 La presente invención proporciona procedimientos y composiciones para regenerar reparación de tejido funcional y fisiológicamente apropiado para la reparación de lesiones y defectos del cartílago articular. En particular, la presente invención comprende procedimientos para tratar a pacientes con lesiones o defectos del cartílago articular. Los procedimientos y las composiciones de la presente invención son ventajosos porque utilizan proteínas morfogenéticas óseas (las BMP, por sus siglas en inglés), que se sabe que tienen propiedades osteogénicas y/o condrogénicas y que se pueden producir mediante tecnología de ADN recombinante y, por lo tanto, son de suministro potencialmente ilimitado. Los procedimientos y las composiciones de la presente invención son ventajosos además porque se puede acelerar la regeneración de cartílago articular funcional o puede ser de mayor resistencia y estabilidad últimas y el tejido formado en el sitio del defecto o de la lesión es fisiológicamente apropiado.

20 El uso de BMP para aumentar la reparación de defectos y lesiones de cartílago articular puede dar como resultado mejores procedimientos para tratamiento de artrosis, eliminando, retrasando o reduciendo así la necesidad de artroplastias de cadera artificial y otras intervenciones comunes. Las evaluaciones preclínicas indican que rhBMP-2 mejora la curación temprana de defectos de espesor total de cartílago articular en conejos.

Descripción detallada de la invención

30 Según la presente invención, se proporcionan procedimientos y composiciones para tratamiento de pacientes que padecen alguna forma de lesión o defecto del cartílago articular. La lesión puede ser el resultado de tensión aguda o herida, tal como resultante de participación en deportes o de casos accidentales que desgarran, estropean o lesionan de otro modo el cartílago articular.

35 Los procedimientos y la composición son ventajosos en esa reparación o mejora de los defectos del cartílago articular, en particular los defectos del cartílago articular de espesor total. También se pueden tratar otros defectos por los procedimientos y las composiciones de la presente invención, en particular con un procedimiento adicional en que el sitio del defecto se agrava más de manera que se alcanza el hueso subcondral subyacente.

40 En la presente invención, se añade factor de crecimiento activo, tal como una BMP, a una fuente de tejido adecuada. La fuente de tejido puede ser un injerto osteocondral, o autólogo para el paciente, o puede comprender aloinjerto o tejido preparado artificialmente. En una realización preferida, la fuente de tejido puede ser cultivos celulares condrocíticos, tales como cultivos de condrocitos o hemocitoblastos que se han preparado por procedimientos de cultivo de células *ex vivo*, con o sin factores de crecimiento adicionales. Por ejemplo, véase la divulgación de las patentes de EE.UU. 5.226.914; 5.811.094; 5.053.050; 5.486.359; 5.786.217 y 5.723.331.

45 También se puede extraer el tejido por medios a base de cultivo no celular tradicional, usando técnicas tales como mosaicoplastia, en que se extrae cartílago usando instrumentos comercialmente disponibles tales como Acufex7 [Smith and Nephew, Inc., Andover MA]; COR System [Innovasive Technologies, Marlborough MA] o Arthrex7 Osteochondral Autograft Transfer System [Arthrex, Munich, Alemania]. El tejido extraído se puede aplicar directamente en los procedimientos de la presente invención o se puede combinar con los sistemas de cultivo celular a base de tejido descritos anteriormente.

Factor de crecimiento

50 El factor de crecimiento activo usado en la presente invención es de la subclase de proteínas conocidas en general como proteínas morfogenéticas óseas (las BMP), que se ha descrito que tienen actividades osteogénicas,

condrogénicas y otras actividades de tipo crecimiento y diferenciación. Estas BMP incluyen rhBMP-2, rhBMP-3, rhBMP-4 (también referidas como rhBMP-2B), rhBMP5, rhBMP-6, rhBMP-7 (rhOP-1), rhBMP-8, rhBMP-9, rhBMP-12, rhBMP-13, rhBMP-15, rhBMP-16, rhBMP-17, rhBMP-18, rhGDF-1, rhGDF-3, rhGDF-5, rhGDF-6, rhGDF-7, rhGDF-8, rhGDF-9, rhGDF-10, rhGDF-11, rhGDF-12, rhGDF-14. Por ejemplo, BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6 y BMP-7, divulgadas en Las Patentes de Estados Unidos 5.108.922; 5.013.649; 5.116.738; 5.106.748; 5.187.076 y 5.141.905; BMP-8, divulgada en la publicación PCT WO91/18098 y BMP-9, descrita en la publicación PCT WO93/00432, BMP-10, divulgada en la Patente de Estados Unidos 5.637.480; BMP-11, divulgada en la Patente de Estados Unidos 5.639.638 o BMP-12 o BMP-13, divulgadas en la Patente de Estados Unidos 5.658.882, BMP-15, divulgada en la Patente de Estados Unidos 5.635.372 y BMP-16, divulgada en la solicitud de patente en tramitación con la presente número de serie 08/715.202. Otras composiciones que también pueden ser útiles incluyen Vgr-2 y cualquiera de los factores de crecimiento y diferenciación [los GDF], incluyendo los divulgados en las solicitudes PCT WO94/15965; WO94/15949; WO95/01801; WO95/01802; WO94/21681; WO94/15966; WO95/10539; WO96/01845; WO96/02559 y otros. También puede ser útil en la presente invención BIP, divulgado en WO94/01557; HP00269, divulgado en la Publicación Japonesa número: 7-250688 y MP52, divulgado en la solicitud PCT WO93/16099. También son útiles en la presente invención heterodímeros de los anteriores y proteínas modificadas o productos de delección parcial de los mismos. Estas proteínas se pueden usar individualmente o en mezclas de dos o más y se prefiere rhBMP-2.

La BMP se puede producir de manera recombinante o purificar a partir de una composición proteínica. La BMP puede ser homodimérica o puede ser heterodimérica con otras BMP (por ejemplo, un heterodímero constituido por un monómero cada uno de BMP-2 y BMP-6) o con otros miembros de la superfamilia TGF- β , tales como activinas, inhibinas y TGF- β 1 (por ejemplo, un heterodímero constituido por un monómero cada uno de una BMP y un miembro relacionado de la superfamilia TGF- β). Ejemplos de tales proteínas heterodiméricas se describen por ejemplo en la Solicitud de Patente PCT Publicada WO 93/09229, cuya memoria descriptiva se incorpora por esto en la presente memoria por referencia. La cantidad de proteína osteogénica útil en la presente memoria es la cantidad eficaz para estimular la actividad osteogénica mejorada de células progenitoras de infiltración y dependerá del tamaño y la naturaleza del defecto que se esté tratando, así como el portador que se esté empleando. En general, la cantidad de proteína que se tiene que suministrar está en un intervalo de aproximadamente de 0,05 a aproximadamente 1,5 mg.

En una realización preferida, la proteína osteogénica se administra junto con una cantidad eficaz de una proteína que puede inducir la formación de tejido de tipo tendón o ligamento. Tales proteínas, incluyen BMP-12, BMP-13 y otros miembros de la subfamilia BMP-12, así como MP52. Estas proteínas y su uso para regeneración de tejido de tipo tendón y ligamento se divulgan en La solicitud de Estados Unidos número de serie 08/362.670, presentada el 22 de diciembre de 1.994. En otra realización preferida, un heterodímero en que una unidad monomérica es una proteína osteogénica tal como BMP-2, y la otra subunidad monomérica es una proteína inductora de tendón, tal como BMP-12, se administra según los procedimientos descritos a continuación, para inducir la formación de una unión funcional entre tejido conjuntivo y hueso.

Aplicación de factor de crecimiento

Se puede aplicar factor de crecimiento a la fuente de tejido en forma de disolución tampón. Una disolución tampón preferida es una composición que comprende, además del factor de crecimiento activo, aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0% (p/v) de glicina, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0% (p/v) de un azúcar, preferiblemente sacarosa, aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mM de hidrocloreuro de ácido glutámico, y opcionalmente aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1% de un tensioactivo no iónico, tal como polisorbato 80. Son disoluciones preferidas de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% p/v de portador/tampón celulósico. Si se desea, se puede añadir una sal.

Otros materiales que pueden ser adecuados para uso en aplicación de los factores de crecimiento en los procedimientos y las composiciones de la presente invención incluyen ácido hialurónico, malla o suturas quirúrgicas, poligliconato, polímeros sensibles a la temperatura, hueso desmineralizado, minerales y cerámica, tales como fosfatos de calcio, hidroxapatito, etc., así como combinaciones de los materiales descritos anteriormente. En la realización preferida de la presente invención, sin embargo, no se emplea portador.

El factor de crecimiento de la presente invención, en un tampón adecuado tal como el descrito anteriormente o combinado con un portador adecuado, se puede aplicar directamente al tejido y/o al sitio con necesidad de reparación tisular. Por ejemplo, el factor de crecimiento se puede aplicar físicamente al tejido por pulverización o inmersión o usando una brocha u otro aplicador adecuado, tal como una jeringa para inyección. Alternativamente, o en conjunto, la proteína se puede aplicar directamente al sitio con necesidad de reparación tisular.

Los siguientes ejemplos describen además la práctica de realizaciones de la invención con BMP-2. Los ejemplos no son limitantes y como se apreciará por los expertos en la materia, se pueden variar según la memoria descriptiva anterior.

Ejemplos

I. Aloinjerto de Conejo

Se realizaron todos los procedimientos con la aprobación de IACUC. Se usaron doce conejos blancos macho de Nueva Zelanda (de 6 meses). Dos conejos sirvieron como donadores y 10 como receptores. Se extrajeron injertos osteocondrales (3,5 mm de diámetro) del canal troclear o la epífisis femoral media de los donadores y se trasplantaron en un defecto de 3,5 mm de profundidad en el canal troclear del receptor. Se bañó el injerto en control de o rhBMP-2 (0,5 mg/ml) o tampón previamente al implante. Se sacrificaron los conejos 4 semanas después de la cirugía y se evaluaron los trasplantes y el tejido circundante mediante una escala de graduación histológica-histoquímica, como se describe en Sellers et al., J. Bone Joint Surg., 79-A:1.452-1.463 (1.997). También se realizó análisis de imagen computarizada de secciones histológicas. Los resultados se evaluaron usando el ensayo t de Students no pareado.

En el examen general, las articulaciones no mostraron signos de inflamación. Todos los defectos se rellenaron mediante tejido de reparación. El aspecto de la superficie de los defectos fue variable pero aceptable y no se correlacionó con la forma de tratamiento. Se encontraron osteofitos en 3 articulaciones (2 en el grupo experimental; 1 en grupo tampón de control).

No hubo correlación entre el aspecto bruto e histológico en cualquiera de los defectos. La presencia de condrocitos en las lagunas y la clonación esporádica de células en el cartílago del donador indicó supervivencia del tejido. La degeneración focal del cartílago del donador estuvo presente en todos los grupos de control, pero sólo uno del grupo tratado de rhBMP-2. La curación del defecto en el grupo tratado de rhBMP-2 mejoró significativamente comparado con el grupo de control. El grupo tratado de rhBMP-2 presentó integración ósea mejorada indicada por tejido de reparación menos fibroso en el compartimento óseo subcondral. El tratamiento con rhBMP-2 también dio como resultado más cartílago por encima del margen original, que consiste aparentemente de tanto tejido del donador como cartílago del receptor recién regenerado. No hubo diferencia significativa en la cantidad total de hueso observada entre los dos grupos.

TABLA I

PUNTUACIÓN HISTOLÓGICA Y MEDIDA HISTOMORFOMÉTRICA PARA REPARACIÓN DE CARTÍLAGO, VALOR MEDIO (DE)		
Parámetro	rhBMP-2	Control
Puntuación Promedio**	10,0 (5,42)*	20,6 (5,18)
% de hueso bajo el margen	73,26 (13,28)	62,88 (18,07)
% de tejido fibroso bajo el margen	2,19 (2,04)	15,81 (9,88)
% de cartílago por encima del margen	74,70 (41,08)*	18,17 (26,70)
% de relleno del defecto	96,53 (4,86)*	88,79 (8,04)
* Diferencia estadísticamente significativa de control ($p < 0,05$).		
** El sistema de escala oscila desde 0 (cartílago normal) a 31 (no reparación).		

Los datos del análisis histomorfométrico adicional soportan además los efectos beneficiosos de rhBMP-2 en la curación de injerto. Por ejemplo, se ha demostrado que el porcentaje de relleno del nuevo tejido por encima del margen es 81,52% en un grupo tratado de rhBMP-2 frente a 57,63% en control. Hubo menos degeneración de cartílago de injerto en el grupo tratado de rhBMP-2 (23,83%) que en el grupo de control (44,52%). La integración del injerto o cartílago recién formado con el cartílago huésped mejoró por tratamiento de rhBMP-2 (56,48%) comparado con el del grupo de control (21,89%). Más cartílago nuevo formado bajo la influencia de rhBMP-2 o en el borde del injerto, que eliminó el hueco entre el injerto y el huésped, o en la parte superior del injerto, que hizo más congruente el injerto con la superficie de la articulación.

Los resultados anteriores demuestran que la curación de injertos osteocondrales alogénicos en defectos de cartílago articular mejoró por la adición de rhBMP-2. El factor de crecimiento activo puede presentar unión ósea subcondral acelerada, proporcionando soporte y nutrición al tejido del cartílago articular. La adición de factor de crecimiento también puede haber estimulado la formación de nuevo cartílago a partir de hemocitoblastos mesenquimatosos del

receptor en la médula ósea y/o el tejido sinovial. Estos resultados sugieren que la combinación de factor de crecimiento activo, en particular las proteínas morfogenéticas óseas y aloinjertos osteocondrales podían presentar una potente estrategia para el tratamiento de defectos del cartílago articular, en particular defectos del cartílago articular de espesor total.

5 II. Autoinjerto de conejo

Se extrajeron injertos osteocondrales (2,7 mm de diámetro y 3,0 mm de largo) del canal troclear o epífisis femoral y se trasplantaron en un sitio del donador de 2,7 mm de ancho y 3,5 mm de largo en el canal troclear o epífisis femoral de la articulación de la rodilla en los conejos. La mitad de los animales tuvo goteo del tampón en el sitio del receptor previamente al trasplante y después se sumergieron los injertos en tampón durante 2 minutos y se pusieron en el sitio del receptor. La otra mitad tuvo goteo de rhBMP-2, 5 µg, en el sitio del receptor previamente al trasplante y después se sumergió el injerto en tampón que contenía 500 µg/ml de rhBMP-2 durante 2 minutos y después se trasplantó al sitio del receptor. Se sacrificaron los animales 4 semanas después de la cirugía, y se evaluaron histológicamente los sitios del receptor usando tanto una escala de graduación histológica-histoquímica [Sellers, et al., J. Bone Joint Surg., 79-A: 1.452-63 (1.997)] como análisis de la imagen computerizada cuantitativa del tejido. Los datos indicaron que el tratamiento con rhBMP-2 mejoró la curación del autoinjerto. Los efectos más espectaculares fueron la reducción de degeneración de cartílago del injerto (rhBMP-2 8,18% frente a 36,25% del control), y más cartílago formado en el borde del injerto (rhBMP-2 88,23% frente al 50% del control).

III. Autoinjerto de Primate No Humano:

Los primates no humanos usados para experimentos de autoinjerto fueron macacos cynomologous. Se extrajeron injertos osteocondrales (3,5 mm de diámetro x 6 mm de largo) del canal troclear de 6 macacos cynomologous y se trasplantaron en sitios del receptor perforados en la epífisis femoral tanto media como lateral del mismo animal (n=12 trasplantes totales). Previamente al trasplante se sometieron a goteo de 25 µg de rhBMP-2 6 sitios del receptor y se sumergieron los injertos de esos 6 trasplantes en una disolución de 1,25 mg/ml de rhBMP-2 durante 2 minutos. En los otros 6 trasplantes, sólo goteó tampón en los sitios del receptor y se sumergieron los injertos a tampón sólo durante 2 minutos previamente al trasplante. Se inmovilizaron las extremidades con escayola durante 2 semanas posoperativamente y se sacrificaron los animales 9 semanas posoperativamente.

Todos los animales tenían función normal de sus articulaciones de rodilla. En el examen grosero, las articulaciones no mostraron signos de inflamación. No se encontraron osteofitos en ninguna articulación. Aunque la superficie de los defectos parecía nivelada con el cartílago circundante en el examen grosero, la observación microscópica reveló hundimiento de los injertos en la mayoría de los casos. El tejido observado cubriendo groseramente la superficie era tejido recién formado ahora en la parte superior del injerto. Se realizó análisis de imagen computerizada mediante un evaluador ciego para cuantificar el porcentaje de relleno del defecto, los tipos de nuevo tejido formados por encima del margen original y la integración de los injertos y el cartílago circundante. Se observaron resultados favorables en el grupo tratado de rhBMP-2 en todos estos parámetros. Más cartílago nuevo formado entre el injerto y cartílago huésped para eliminar el hueco dando como resultado una mejor integración del injerto con el cartílago circundante (rhBMP-2 88,59% frente a 64,82% de control). El relleno del defecto de cartílago fue mejor en grupo tratado de rhBMP-2 (95,02%) que en el grupo de control (86,68%). Hubo tejido más fibroso en el grupo de control (11,90% frente a 5,65% de rhBMP-2), al tiempo que se encontró más tejido transicional en el grupo tratado de rhBMP-2 (36,38% frente al 20,53% del control). No hubo diferencia significativa en la puntuación histológica-histoquímica total entre los dos grupos. La tomografía computerizada cuantitativa periférica (pQCT) mostró que la densidad ósea aumentaba en los sitios del donador con el tiempo. A las 6 semanas y a las 9 semanas después de la operación, el tejido en los sitios del donador tratados con rhBMP-2 era significativamente más denso y el proceso de curación era más avanzado comparado con los sitios de control. Histológicamente, los sitios del donador contenían trabécula ósea regenerada con tejido fibroso en la superficie en todos los casos.

45 IV. Retención de rhBMP-2 Ex Vivo:

Se evaluó la retención de rhBMP-2 en injerto osteocondral con esta técnica con los injertos de primates no humanos. Se sumergió el injerto en una disolución de mezcla de rhBMP-2 marcado con ¹²⁵I y rhBMP-2 no marcado. Los resultados mostraron que la cantidad de rhBMP-2 absorbido en el injerto era proporcional a la concentración de la proteína y el tiempo de remojo. Otros factores, que afectan a la retención de rhBMP-2, incluido el tamaño del injerto, y la presencia de elementos de la médula entre el hueso trabecular.

V. Retención de rhBMP-2 con el Transcurso del Tiempo In Vivo:

Se evaluó el transcurso del tiempo de la retención de rhBMP-2 en injerto osteocondral en conejos. Se cargó una disolución de mezcla de rhBMP-2 marcado con ¹²⁵I y rhBMP-2 no marcado, que contenía 5 ug de rhBMP-2 y 20 uCi de ¹²⁵I, en el injerto antes del implante. Se escanearon los animales con cámara-γ durante el tiempo completo durante 22 días posoperativamente. Comparado con el transcurso del tiempo de esponja de colágeno como portador, se aumentó la mitad del tiempo de rhBMP-2 en injerto osteocondral a partir de 1 día a 3 días. La radioactividad del 10% del punto de partida se mantuvo desde 11 días de esponja de colágeno a 22 días de injerto.

VI. Aloinjertos de Primate No Humano:

5 Se retiraron sitios del donador (3,5 mm de ancho x 6 mm de largo) de los canales trocleares de 12 macacos cynomologous adultos y se trasplantaron en sitios del receptor de 3,5 x 6 mm en la epífisis femoral media y lateral de individuos no relacionados. Se remojó la mitad de los trasplantes en 1,25 mg/ml de rhBMP-2 durante 2 minutos previamente al trasplante y se remojó la mitad en tampón. Se realizó el procedimiento idéntico en la otra extremidad 7 semanas después de la primera cirugía. Se inmovilizó la extremidad con una escayola durante 2 semanas posoperativamente después de cada cirugía y se sacrificaron los animales 9 semanas después de la segunda cirugía para análisis histológico.

10 Estos resultados sugieren que la combinación de factor de crecimiento activo, en particular las proteínas morfogenéticas óseas y los autoinjertos osteocondrales podían presentar una potente estrategia para el tratamiento de defectos del cartílago articular, en particular defectos del cartílago articular de espesor total. En otras realizaciones, también se puede aplicar BMP-2 a aloinjerto osteocondral congelado para tratamiento de defecto de cartílago articular focal.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un injerto osteocondral que tiene aplicado al mismo una cantidad eficaz de una proteína morfogenética ósea (BMP) para su uso en un procedimiento de regeneración de cartílago articular, comprendiendo dicho procedimiento administrar una BMP a un área con necesidad de regeneración del cartílago articular previamente a la administración del injerto osteocondral.
- 2.** Un injerto osteocondral para uso según la reivindicación 1, en el que dicho injerto es un aloinjerto.
- 3.** Un injerto osteocondral para uso según la reivindicación 1, en el que dicho injerto es un autoinjerto.
- 4.** Un injerto osteocondral para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se aplica al mismo de 0,05 a 1,5 mg de BMP.
- 10 **5.** Un injerto osteocondral para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho BMP es BMP-2.
- 6.** Un injerto osteocondral para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que tiene aplicado además al mismo una cantidad eficaz de una proteína que induce la formación de tejido de tendón o ligamento, en el que dicha proteína se selecciona el grupo que consiste en BMP-12, BMP-13 y MP-52.
- 15 **7.** Un injerto osteocondral para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el injerto osteocondral es un autoinjerto osteocondral obtenible por mosaicoplastia.
- 8.** Un injerto osteocondral que tiene aplicado al mismo una cantidad eficaz de una proteína morfogenética ósea (BMP) para su uso en un procedimiento de regeneración de cartílago articular, en el que dicho injerto osteocondral es para ser administrado a un área con necesidad de regeneración de cartílago articular después de administración de BMP a dicho área.
- 20 **9.** Un injerto osteocondral para su uso según la reivindicación 8, en el que dicho injerto es un aloinjerto.
- 10.** Un injerto osteocondral para su uso según la reivindicación 8, en el que dicho injerto es un autoinjerto.
- 11.** Un injerto osteocondral para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que se aplican al mismo de 0,05 a 1,5 mg de BMP.
- 25 **12.** Un injerto osteocondral para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que dicha BMP es BMP-2.
- 13.** Un injerto osteocondral para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, que tiene aplicada al mismo además una cantidad eficaz de una proteína que induce la formación de tejido de tendón o ligamento, en el que dicha proteína se selecciona del grupo que consiste en BMP-12, BMP-13 y MP-52.
- 30 **14.** Un injerto osteocondral para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en el que el injerto osteocondral es un autoinjerto osteocondral obtenible por mosaicoplastia.