

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 405**

51 Int. Cl.:

A61F 2/44 (2006.01)

A61L 27/12 (2006.01)

A61L 27/18 (2006.01)

A61L 27/22 (2006.01)

A61L 27/24 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08018044 .1**

96 Fecha de presentación: **24.10.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **2085055**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.08.2009**

54 Título: **Dispositivos para fusionar vértebras**

30 Prioridad:
24.10.2000 US 242794 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.07.2012

73 Titular/es:
Warsaw Orthopedic, Inc.
2500 Silveus Crossing
Warsaw, IN 46581, US

72 Inventor/es:
McKay, William F

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 384 405 T3

DESCRIPCIÓN

Dispositivos para fusionar vértebras

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere en general a dispositivos para estabilizar la columna vertebral. Más específicamente, la invención proporciona dispositivos para fusionar vértebras adyacentes y para localizar el crecimiento de hueso de la columna vertebral.

El dolor de espalda afecta a millones de individuos y es una causa común de incapacidad para la población trabajadora de mediana edad. Una causa frecuente de dolor de espalda es la ruptura o degeneración de los discos intervertebrales.

10 Los discos intervertebrales, situados entre las placas terminales de vértebras adyacentes, estabilizan la columna vertebral, distribuyen las fuerzas entre las vértebras y protegen los cuerpos vertebrales. Un disco intervertebral incluye el núcleo pulposo, un componente gelatinoso que está rodeado y confinado por un anillo fibroso, externo, denominado el anillo fibroso. En una columna vertebral no dañada, sana, el anillo fibroso evita que el núcleo pulposo sobresalga fuera del espacio discal.

15 Los discos espinales se pueden desplazar o dañar debido a traumatismo, enfermedad o envejecimiento. La ruptura molecular del anillo fibroso permite que el núcleo pulposo sobresalga al canal vertebral; una afección referida comúnmente como un disco herniado o roto. El núcleo pulposo extruido puede presionar un nervio espinal, que puede dar como resultado el daño del nervio, dolor, adormecimiento, debilidad muscular y parálisis. Los discos intervertebrales también se pueden deteriorar debido al proceso normal de envejecimiento o a enfermedad. Cuando un disco se deshidrata y se endurece, la altura del espacio discal se reducirá conduciendo a inestabilidad de la columna vertebral, movilidad disminuida y dolor.

25 En muchos casos, el único alivio de los síntomas de estas afecciones es una discectomía o retirada quirúrgica de todo o una porción de un disco intervertebral seguido por fusión de las vértebras adyacentes. La retirada del disco dañado o no sano permitirá que se hunda el espacio discal. El hundimiento del espacio discal puede causar inestabilidad de la columna vertebral, mecanismos de articulación anormales, desarrollo prematuro de artritis o daño del nervio, además de dolor serio. El alivio del dolor proporcionado por una discectomía y artrodesis requiere la conservación del espacio discal y la fusión eventual de los segmentos de movimiento afectados.

30 Una solución a la estabilización de un espacio discal extirpado es fusionar las vértebras entre sus respectivas placas terminales. Típicamente, se implanta un material osteoinductor en el sitio de tratamiento para favorecer la fusión espinal. El éxito de la discectomía y el procedimiento de fusión requiere el desarrollo de un crecimiento contiguo de hueso para crear una masa sólida capaz de soportar las cargas compresivas en la columna vertebral durante la vida del paciente.

35 Adicionalmente, se han desarrollado diversos espaciadores de metal para implante en un espacio discal y se pueden usar para favorecer la fusión. Medtronic Sofamor Danek, Inc., (Memphis, TN) comercializa una serie de cajas espinales huecas y se conoce en la técnica una amplia variedad de otras cajas. Por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 5.015.247 y 5.984.967 para Michelson et al., y Zdeblick et al., respectivamente, describen cajas espinales roscadas. Las cajas están huecas y se pueden rellenar con material osteoinductor, tal como autoinjerto, aloinjerto y/o material aislado de los injertos. Las aberturas definidas en las cajas comunican con el interior hueco para proporcionar un camino para el crecimiento del tejido entre las placas terminales vertebrales.

40 Dichos implantes se han colocado in vivo por procedimientos médicos conocidos en la técnica, incluyendo las propuestas anteriores y posteriores. En ciertos casos, es posible que el material osteoinductor que incluye un factor osteoinductor se pueda difundir, o de otro modo migrar, desde el implante a las posiciones no deseadas, que puede dar como resultado la formación ósea en estas posiciones. Por ejemplo, el material osteoinductor se puede difundir fuera de la caja u otro implante y puede formar hueso en el interior de un hematoma adyacente, o tejido, tal como tejido fibroso de tipo cicatriz. Puede ser un riesgo aumentado de formación de hematoma con fusión intercorporal lumbar posterior (PLIF, por sus siglas en inglés) o procedimiento de fusión intercorporal transforaminal lumbar, debido a que la sangre liberada durante estos procesos puede mezclarse en el canal espinal o espacio de foramen. La formación de tejido de cicatriz a partir de la sangre mezclada de cirugías previas es también más propensa a procedimientos de revisión de PLIF o TLIF. Hay por lo tanto una necesidad de métodos para fusionar vértebras adyacentes y composiciones osteoinductoras que ayuden a reducir la formación de tejido óseo en posiciones no queridas, o no deseadas de otro modo.

50 La patente de EE.UU. Nº 5.776.193 se refiere a una matriz de injerto óseo que mantiene la integridad estructural después del implante. La matriz comprende colágeno insoluble fibrilar mineralizado, derivado de colágeno o gelatina modificada, ligado con un aglutinante. La patente de EE.UU. Nº 5.776.193 ni describe ni sugiere una composición osteoinductora o su uso, en la que la composición osteoinductora está ocluida dentro de una esponja de colágeno absorbible que es sustancialmente impermeable a eflujo de la composición osteoinductora.

En vista de los problemas descritos anteriormente, hay una necesidad continua de avances en el campo pertinente, incluyendo composiciones osteogénicas y dispositivos relativos a fusión espinal mejorada. La presente invención es dicho avance y proporciona una amplia variedad de beneficios y ventajas.

SUMARIO DE LA INVENCION

5 Se ha descubierto que mezclar composiciones osteoinductoras con un portador de liberación retardada puede reducir eficazmente la formación ósea en posiciones no deseadas durante los procedimientos de fusión espinal. Por ejemplo, el portador de liberación retardada puede inhibir la migración de la composición osteoinductora ocluida a tejido adyacente al sitio de tratamiento, por ejemplo, sitios de hematoma, tejidos de cicatriz u otros tejidos fibrosos que están a una distancia de, o adyacentes a, el sitio deseado para fusión. De acuerdo con esto, la
10 invención proporciona fusión de vértebras adyacentes y de otro modo localización de crecimiento óseo, en un procedimiento de fusión intercorporal. Es ventajoso en particular para sitios de tratamiento que presenten ya un hematoma localizado o tejidos de cicatriz o presenten una predisposición clínica para tal. Durante la preparación del espacio discal se puede exponer o evaluar un sitio de hematoma o un sitio de tejido de cicatriz para una predisposición para crecimiento de tejido óseo inducido por un factor osteoinductor difusible. En una realización, se
15 puede formular una composición osteoinductora y una composición de portador para favorecer y limitar el crecimiento óseo a un sitio de tratamiento deseado. En otra realización, se puede formular y configurar ventajosamente un implante para retener una composición osteoinductora. La composición osteoinductora se proporciona, por lo tanto, a y es soportada por el implante, minimizando la migración no deseable de la composición osteoinductora del implante.

20 El dispositivo de fusión espinal de la invención se define en las reivindicaciones 1-7.

Se describen métodos para preparar el dispositivo de fusión.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La FIG. 1 es una serie de imágenes escaneadas de exploraciones con escáner CT de tres lonchas axiales por una vértebra de mono Rhesus que se trataron por fusión de proceso transversal posterolateral usando rhBMP-2
25 en un portador de cemento de fosfato de calcio de Etex estándar. Las exploraciones con escáner CT se tomaron los meses 2, 4 y 6 después del implante.

La FIG. 2 es una serie de imágenes escaneadas de exploraciones con escáner CT de las tres lonchas axiales por una vértebra de mono Rhesus que se trataron por fusión de proceso transversal posterolateral usando rhBMP-2 en un portador de cemento de fosfato de calcio de Etex modificado. Las exploraciones con escáner CT se
30 tomaron los meses 2, 4 y 6 después del implante.

La FIG. 3 es una serie de imágenes escaneadas de rayos X de la columna vertebral completa de un mono tratado como en la FIG. 1.

La FIG. 4 es una serie de imágenes escaneadas de los rayos X de la columna vertebral completa de un mono tratado como en la FIG. 2.

35 La FIG. 5 es una gráfica que ilustra la cinética de liberación de rhBMP-2 de cemento de Etex.

La FIG. 6 es una gráfica que ilustra el perfil de retención de rhBMP-2 en cemento de Etex.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES

Para los fines de favorecer un entendimiento de los principios de la invención, se hará ahora referencia a realizaciones y se usará lenguaje específico para describir las mismas. Se entenderá, sin embargo, que no se desea
40 de ese modo limitar el alcance de la invención, considerándose tales alteraciones y más modificaciones de la invención y más aplicaciones de los principios de la invención como se ilustra en la presente memoria, como normalmente se producirían para un experto en la materia a las que se refiere la invención.

Se describen métodos y dispositivos para tratar vértebras adyacentes. Se proporcionan métodos para fusionar vértebras adyacentes mediante una propuesta de fusión intercorporal posterior o transforaminal, tal como
45 una propuesta de fusión intercorporal lumbar posterior (PLIF) o de fusión intercorporal lumbar transforaminal (TLIF) (ambas por sus siglas en inglés). También se proporcionan métodos para la localización de formación ósea para una posición preseleccionada en un procedimiento de fusión de disco intervertebral. Los métodos descritos en la presente memoria también se pueden realizar posterolateralmente o anterolateralmente. En la preparación del espacio discal en un procedimiento de fusión intercorporal posterior o transforaminal, se puede exponer tejido que es susceptible de o está predispuesto a crecimiento de tejido óseo no deseable. Se favorece el crecimiento de tejido
50 óseo deseable por mezcla, dispersión o de otro modo ocluyendo un material osteoinductor seleccionado con un portador que no permite eflujo sustancial del material o una porción activa del material del portador. En una forma, el portador no libera una porción sustancial del material osteoinductor, sino que más bien ya que el portador se degrada y/o es bioabsorbido y se expone gradualmente el material osteoinductor ocluido al sitio de tratamiento.

55 El tejido que presenta una predisposición a crecimiento óseo incluye tejido de cicatriz que puede preexistir

de una cirugía previa u otra enfermedad u enfermedades incidentes o lesión que causa la formación del mismo. El tejido de cicatriz puede formarse o de otro modo situarse, en un sitio a una distancia desde, típicamente adyacente a, un sitio deseado de formación ósea. Por ejemplo, se puede haber formado tejido de cicatriz debido a invasión de fibroblastos en un coágulo sanguíneo o hematoma de una cirugía previa.

Además, se puede formar un hematoma durante o como resultado de la cirugía actual descrita en la presente memoria o un procedimiento quirúrgico, enfermedad y/o traumatismo previo. El hematoma puede ser creado o de otro modo situado a una distancia desde, o adyacente a, el sitio de formación ósea deseado. Por ejemplo, el tejido herido o lesionado durante el procedimiento quirúrgico filtra sangre y otro fluido y este tejido puede continuar filtrando sangre/fluido posteriormente al cierre quirúrgico. Esta sangre/fluido puede mezclarse y recogerse en cavidades y bolsas de tejido tales como en el canal espinal y espacio de foramen.

Con frecuencia es deseable minimizar la difusión de composiciones osteoinductores en un hematoma o tejido de cicatriz debido a que estas composiciones pueden inducir a calcificación del hematoma o tejido de cicatriz en tejido óseo.

Se proporcionan métodos para fusionar vértebras adyacentes y localizar de otro modo el crecimiento óseo. En una forma, las vértebras se funden por un procedimiento PLIF o TLIF. Se prepara primero un paciente para el procedimiento quirúrgico. Por ejemplo, el paciente se coloca adecuadamente en la mesa de operaciones, típicamente en una posición boca abajo con la pelvis paralela al suelo. El acceso al nivel vertebral que se tiene que fundir, tal como el disco lumbar seleccionado, se alcanza entonces utilizando metodología y herramientas quirúrgicas. El espacio discal intervertebral y las vértebras adyacentes se preparan entonces para recepción de un implante de disco intervertebral o espaciador. El espaciador se prepara o configura para retener una composición osteoinductora ventajosa. En ciertas formas de la invención, no se utiliza un espaciador y se inyecta la composición osteoinductora o se dispone de otro modo, en el espacio discal intervertebral, eliminándose así los procedimientos quirúrgicos abiertos con frecuencia necesarios para la colocación del implante espinal.

Los métodos pueden combinar métodos de cirugía mínimamente invasiva. El espacio discal se puede preparar por métodos mínimamente invasivos conocidos por el experto, típicamente haciendo una pequeña incisión en el paciente, tal como no mayor que aproximadamente 30 mm e insertando una cánula de manera percutánea en el paciente por la que las herramientas necesarias se pueden suministrar a y manipular en, el sitio quirúrgico. La composición osteoinductora se puede inyectar en el espacio discal.

Por otra parte, como se desea o estima médicamente prudente, la instrumentación de la columna vertebral, incluyendo varillas y placas, se puede utilizar ventajosamente para mantener o restablecer la altura del espacio discal deseada y evitar el hundimiento del espacio discal después de cirugía durante el procedimiento de fusión.

La composición osteoinductora se combina con un portador de liberación retardada farmacéuticamente aceptable. Se selecciona un portador preferido que permita una liberación retardada del factor osteoinductor. "Liberación retardada" se define en la presente memoria para querer decir liberación del factor osteoinductor a una velocidad que reduce sustancialmente la liberación del factor osteoinductor del portador y así se reduce sustancialmente la migración o difusión, del factor osteoinductor a tejido a una distancia de, típicamente adyacente a, el portador o implante. El sitio distante puede incluir tejido de cicatriz u otro tejido fibroso, un hematoma u otra colección de células sanguíneas o tejido, que pueda presentar una propensión a crecimiento de tejido óseo. Así, "liberación retardada" como se define en la presente memoria también significa liberación de la composición osteoinductora a una velocidad que disminuye sustancialmente la formación de tejido óseo en posiciones no deseadas. La liberación retardada también incluye una velocidad de liberación en la que la semivida para la liberación de la composición osteoinductora del portador es típicamente mayor que aproximadamente 2 días, preferiblemente al menos aproximadamente 4 días, más preferiblemente al menos aproximadamente 7 días y aún más preferiblemente al menos aproximadamente 14 días. Con respecto a la composición osteoinductora, la semivida se refiere a la cantidad de tiempo que lleva que se libere el 50% de la masa de la composición del portador. En una realización, la composición o las composiciones osteoinductores se liberan completamente del portador en aproximadamente 8 a aproximadamente 12 semanas.

Los portadores de la presente invención son biodegradables y presentan una semivida para mantener su integridad. La semivida del portador es el periodo de tiempo en que la mitad de la masa del portador se ha degradado o absorbido. En una realización, la semivida del portador es típicamente mayor que aproximadamente 2 días posimplante, preferiblemente al menos aproximadamente 4 días, más preferiblemente al menos aproximadamente 10 días y aún más preferiblemente al menos aproximadamente 14 días. Además, en otras realizaciones, el portador se selecciona o se formula de manera que no se degrade completamente o su masa o volumen se aproxime a cero hasta al menos aproximadamente 8 semanas posimplante; más preferiblemente el portador seleccionado no se degrada completamente o su masa/volumen se reduce a cero antes de aproximadamente 16 semanas posimplante.

Como un ejemplo comparativo que no se encuentra en la invención, el portador se puede seleccionar y/o formular para que pueda fluir o se pueda inyectar a alta temperatura y que se endurece a una temperatura inferior. La alta temperatura no debería estar a un nivel tan alto que cause daño del tejido y de ahí, la alta temperatura se selecciona típicamente para que esté por debajo de aproximadamente 60°C, más preferiblemente por debajo de

aproximadamente 50°C e incluso más preferiblemente por debajo de aproximadamente 45°C. La baja temperatura debería ser suficientemente alta para que el portador mantenga su conformación seleccionada a la temperatura corporal y pueda tener en cuenta niveles de temperatura corporal mayores de lo normal causados por fiebre de infecciones u otros fenómenos fisiológicos. El bajo nivel de temperatura se puede seleccionar que sea al menos aproximadamente 37°C, más preferiblemente al menos aproximadamente 40°C.

Se seleccionan portadores a base de polímeros. Los portadores a base de polímeros son una matriz polimérica con poros tal como se puede encontrar en matrices de tipo esponja. El material polimérico puede ser un material polimérico con memoria de la forma como se describe en las Publicaciones de Patente Internacional PCT Nos. WO 02/34310 y WO 02/47587 y en la patente de EE.UU. N° 6.613.089. El material polimérico se puede modificar para que libere lentamente una composición osteoinductora. Por ejemplo, aumentar la reticulación entre cadenas poliméricas, combinar el polímero con un colágeno, gelatina o carboximetilcelulosa o glicano, puede servir para atrapar una composición osteoinductora dentro de la matriz polimérica.

Se puede usar una amplia variedad de portadores en la invención. Los portadores adecuados incluyen polímeros, tales como, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), alternando copolímeros de poli(ácido láctico) y poli(ácido glicólico), polietilenglicol. Estos polímeros se pueden formar en una matriz tal como una esponja con huecos para la infiltración con el material osteoinductor. Opcionalmente, estos polímeros se pueden combinar con uno o más de carboximetilcelulosa ácido hialurónico, glicanos tales como glicosaminoglicanos, gelatina y/o colágeno para efectuar perfiles de liberación adecuados. Las velocidades de liberación de estos polímeros se pueden influenciar además por modificación química tal como inducción y/o aumento de longitud de cadena polimérica y/o reticulación, formando redes poliméricas de semiinterpenetración (SIPN, por sus siglas en inglés) o redes poliméricas de interpenetración (IPN, por sus siglas en inglés), complejos y mezclas poliméricas de polímeros de estrella o aleaciones de polímeros y una combinación de los mismos. Además, carboximetilcelulosa ácido hialurónico, glicanos tales como glicosaminoglicanos, gelatina y/o colágeno se pueden modificar para que presenten perfiles de liberación adecuados por aumento de la densidad de estas composiciones. Otros portadores que no están incluidos en esta invención incluyen cementos reabsorbibles tales como cementos a base de fosfato de calcio, fosfato tricálcico e hidroxiapatito. Los cementos reabsorbibles pueden ser materiales sustancialmente amorfos con las propiedades de liberación retardada descritas en la presente memoria. En una forma los portadores se formulan para que tengan una mayor afinidad por las composiciones osteoinductoras seleccionadas. Estos portadores se pueden combinar después y/o mezclar con las composiciones osteogénicas seleccionadas.

Como un ejemplo comparativo que no se incluye en la invención, el portador se proporciona como un cemento de fosfato de calcio. Tales cementos de fosfato de calcio son materiales de fosfato de calcio sintéticos que incluyen un fosfato de calcio deficientemente cristalino o poco cristalino, tal como un apatito poco o deficientemente cristalino, incluyendo hidroxiapatito, disponible en Etex Corporation y como se describe, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. Nos. 5.783.217, 5.676.976, 5.683.461 y 5.650.176 y las Publicaciones de Patente Internacional PCT Nos. Wo 98/16268, WO 96/39202 y WO 98/16209, todas para Lee et al. Por el uso de la terminología "deficientemente o poco cristalino" se quiere decir que incluye un material que es amorfo, con poco o ningún orden de gran alcance y/o un material que es nanocristalino, que presenta dominios cristalinos en el orden de nanómetros o Angstroms. La relación calcio:fosfato del portador está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,7, más preferiblemente aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6.

En otra forma el portador se puede modificar para que presente una estructura porosa sustancialmente cerrada. El material osteoinductor se combina o se mezcla preferiblemente con el material portador o precursor previamente a portador de modificación en una matriz sustancialmente cerrada. El material osteoinductor llega a estar atrapado en las células internas de la matriz. En su uso el material portador se erosiona lentamente y cuando el material portador se erosiona, se exponen las células internas que ocuyen el material osteoinductor. Las células expuestas liberan el material osteoinductor contenido en las mismas. La velocidad de biodegradación del portador se puede variar como se desee para variar la velocidad de liberación del material osteoinductor.

Utilizando el portador descrito en la presente memoria, la formación ósea se confina ventajosamente al volumen del portador. El hueso que forma se puede configurar así o conformar de otro modo que la conformación original del portador en el implante. Un portador puede confinar o de otro modo atrapar el factor osteoinductor dentro del portador de manera que el factor se libere sustancialmente a medida que se reabsorbe el portador. Se afirma alternativamente, el portador será ventajosamente sustancialmente impermeable al flujo del factor osteoinductor. Se prefiere además que el portador se seleccione de manera que no migre o se difunda de otro modo, sustancialmente factor osteoinductor en áreas de formación ósea no querida como se describió anteriormente o la cantidad de factor osteoinductor que pueda migrar en tales áreas no será suficiente para inducir sustancialmente la generación de tejido óseo.

Se puede usar una amplia variedad de factores osteoinductores en la composición osteogénica, incluyendo (por sus siglas en inglés) proteínas morfogenéticas óseas (las BMP), proteínas de mineralización LIM (las LMP), incluyendo LMP-1, factores de diferenciación del crecimiento (GDF), proteínas morfogénicas procedentes de cartílago (CDMP) y otros factores de crecimiento tales como factores de crecimiento epidérmico, factores de crecimiento procedentes de plaquetas, factores de crecimiento de tipo insulina, factores de crecimiento de fibroblastos y factores de crecimiento de transformación, incluyendo TGF- β y TGF- α y combinaciones de los mismos. Según la invención, se usa una BMP seleccionada de BMP-2 y BMP-7. Se considera una amplia variedad de

proteínas morfogenéticas óseas, incluyendo proteínas morfogenéticas óseas designadas como BMP-2 a BMP-18, heterodímeros de las mismas y combinaciones de las mismas. Las proteínas pueden ser proteínas recombinantes, tales como, proteínas recombinantes humanas. Las proteínas morfogenéticas óseas humanas recombinantes adecuadas (las rhBMP) incluyen rhBMP-2 y rhBMP-7.

Las BMP están disponibles en Genetics Institute, Inc., Cambridge, Massachussets y también pueden ser preparadas por un experto en la materia como se describe en las patentes de EE.UU. Nos. 5.187.076 para Wozney et al., 5.366.875 para Wozney et al., 4.877.864 para Wang et al., 5.108.922 para Wang et al., 5.116.738 para Wang et al., 5.013.649 para Wang et al., 5.106.748 para Wozney et al., y las patentes internacionales PCT Nos. WO 93/00432 para Wozney et al., WO 94/26893 para Celeste et al., y WO 94/26892 para Celeste et al. Todas las proteínas morfogénicas seleccionadas de BMP-2 y BMP-7 se consideran tanto obtenidas como anteriormente como aisladas de hueso. Los métodos para aislar proteína morfogenética ósea de hueso se describen, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. Nº 4.294.753 para Urist y Urist et al., 81 PNAS 371, 1.984.

La composición osteoinductora puede incluir los factores osteoinductores o secuencias de nucleótidos que codifican los respectivos factores osteoinductores, de manera que el factor osteoinductor se puede producir in vivo, en un portador farmacéuticamente aceptable. Las secuencias de nucleótidos se pueden unir de manera operativa a una secuencia activadora y se pueden insertar en un vector, incluyendo un vector plásmido. Una secuencia de ácidos nucleicos puede estar "unida de manera operable" a otra secuencia de ácidos nucleicos cuando se pone en una relación funcional específica con la otra secuencia de ácidos nucleicos.

En ejemplos comparativos, las células se pueden transformar con secuencias de nucleótidos que codifican el factor osteoinductor y la composición osteoinductora incluirá entonces las células transformadas en un portador farmacéuticamente aceptable. En otras formas, la composición osteoinductora incluye un virus tal como, por ejemplo, un adenovirus capaz de provocar la producción intracelular de una proteína de mineralización LIM.

Como un ejemplo comparativo que no se incluye en la invención, cuando se utiliza un portador de cemento reabsorbible, se incluye además en el portador un componente que mantiene a las células. El componente que mantiene a las células es uno que proporciona nutrientes a las células de manera que sean capaces de producir el factor osteoinductor. El componente que mantiene a las células también se selecciona de manera que no altere sustancialmente o modifique de otro modo la velocidad a la que el portador se reabsorbe o la velocidad a la que se libera el factor osteoinductor. Tales componentes que mantienen a las células incluyen colágeno y diversos medios de cultivo celular utilizados para cultivo de células ex vivo, incluyendo un medio infusible tal como disolución salina normal enriquecida con albumen de suero humano al 5% (HSA), medio de Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM) o RPMI 1640 enriquecido con formulaciones de suero fetal bovino o medio sin suero tales como los productos X VIVO o los componentes incluyen una combinación de los mismos. En otras formas más de la invención, las secuencias de nucleótidos se pueden combinar directamente con el portador para su suministro.

La cantidad de factor osteoinductor incluida en el portador, y la cantidad aplicada al sitio de tratamiento, es una cantidad eficaz para formar hueso nuevo y la fusión eventual de vértebras adyacentes. Esta cantidad dependerá de una variedad de factores incluyendo la naturaleza del factor osteoinductor, el potencial osteoinductor del factor y la naturaleza del portador, pero será 0,5 mg de BMP/ml de portador a 4 mg de BMP/ml de portador (que corresponde a una relación en peso de BMP:portador seco de aproximadamente 1:2.000 a aproximadamente 1:250). Las composiciones pueden incluir 1 mg de BMP/ml de portador a 3 mg de BMP/ml de portador (que corresponde a una relación en peso de BMP:portador seco de aproximadamente 1:1.000 a aproximadamente 1:333), pero típicamente incluyen al menos 2 mg de BMP/ml de portador (que corresponde a una relación en peso de BMP:portador seco de al menos aproximadamente 1:500). La cantidad de la composición osteoinductora aplicada al sitio de fusión también variará, pero será suficiente para suministrar 2 mg de BMP a 40 mg de BMP, preferiblemente 4 mg de BMP a 20 mg de BMP y típicamente al menos 12 mg de BMP.

Adicionalmente, se puede usar una amplia variedad de diferentes implantes o espaciadores con la presente invención. Los implantes o espaciadores se pueden configurar para retener una composición osteoinductora como se describe en la presente memoria. Los implantes pueden incluir cámaras, canales, poros u otros espacios en que se puede envasar, colocar o de otro modo retener la composición osteoinductora. Los implantes o espaciadores pueden ser reabsorbibles/biodegradables o no reabsorbibles/biodegradables. Además, los implantes pueden ser dispositivos de fusión intervertebrales, tales como cajas con una cámara en los mismos y opcionalmente con tapones terminales para ayudar además en la retención de la composición osteoinductora. Ejemplos de implantes adecuados se pueden encontrar en las patentes de EE.UU. Nos. 4.961.740, 5.015.247, 5.423.817, las Solicitudes de Patente PCT Nº PCT/US01/08193 y PCT/US01/08073 y la Solicitud de Patente Internacional PCT publicada WO 99/29271.

También se describen dispositivos de fusión intervertebrales que incluyen el implante espinal y las composiciones osteoinductoras descritas anteriormente, que se pueden usar ventajosamente para localizar hueso en áreas deseadas como se describe en la presente memoria durante un procedimiento de fusión intervertebral, especialmente un procedimiento PLIF o uno TLIF.

En métodos descritos en la presente memoria utilizando un implante espinal, la composición osteoinductora se dispone preferiblemente en, sobre o se asociada de otro modo con, el implante espinal descrito en la presente

memoria previamente a la inserción del implante en el espacio discal intervertebral. La composición osteoinductora se puede disponer en una o más cámaras en un implante previamente a la inserción del implante en el espacio discal intervertebral. Se observa además que la composición osteoinductora puede ser retenida o dispuesta de otro modo sobre o en el implante mientras se coloca el implante en el espacio discal o después de que se coloca así.

5 Cuando se dispone la composición sobre o en el implante después de que se dispone en el espacio discal, se prefiere utilizar un portador en una forma que pueda fluir, que preferiblemente se endurecerá a aproximadamente temperatura corporal, aunque se observa que el portador puede estar en una amplia variedad de formas previamente a la disposición del portador sobre o en el implante, incluyendo una forma que se puede endurecer o endurecida, que puede fluir o que no puede fluir, mientras esté por último en una forma o estado endurecido in vivo a

10 temperatura farmacológica, pH, y en fluidos corporales seleccionados tal como se encuentra próximo a tejido óseo y tejido conjuntivo.

Ahora se hará referencia a ejemplos específicos que ilustran las composiciones, métodos y dispositivos descritos anteriormente. Se tiene que entender que los ejemplos se proporcionan para ilustrar realizaciones preferidas y que no se desea de ese modo ninguna limitación del alcance de la invención.

15 EJEMPLO 1: Ejemplo Comparativo: Fusión Posterolateral de un Solo nivel en Monos Rhesus.

Este ejemplo muestra que las fusiones posterolaterales realizadas en monos Rhesus con las composiciones de sustitución ósea descritas en la presente memoria dan como resultado la formación de nuevo hueso que está confinado al volumen ocupado por las composiciones de sustitución ósea.

Animales y Diseño Experimental

20 Se realizaron fusiones por procedimiento transversal posterolateral en 2 grupos de 2 monos Rhesus. Uno de los grupos recibió rhBMP-2 en un portador de material sustituto óseo α (α -BSM® estándar), un cemento de fosfato de calcio comercialmente disponible adquirido en Etex Corp., Cambridge, MA. Este material estándar tiene una microporosidad de 40%. El otro grupo recibió rhBMP-2 en un portador de α -BSM® modificado (un material sustituto óseo de Etex con una porosidad mayor que 40%). En este segundo grupo, el lado izquierdo de la columna vertebral se trató con la rhBMP-2 en un portador de α -BSM® con porosidad del 80% (la porosidad se aumentó aumentando el contenido líquido) y el lado derecho de la columna vertebral se trató con α -BSM® con una porosidad de aproximadamente 80% de adición de fibras de colágeno al α -BSM® estándar. Se observó la extensión de la fusión por Tomografía Computerizada CT (por sus siglas en inglés) y análisis de rayos X.

Preparación de BMP/Portador

30 Se suministró la rhBMP-2 en una disolución tampón, pH 4,5 de Genetics Institute, Cambridge, MA. La disolución de rhBMP-2 se retiró del vial proporcionado con una aguja y jeringa y se inyectó en una "ampolla" de mezcla de plástico que contenía el polvo seco de α -BSM®. El polvo se mezcló después a mano amasando la ampolla de plástico durante aproximadamente 2-3 minutos hasta que se obtuvo una mezcla con consistencia de tipo masilla. La punta de la ampolla se cortó entonces y se aplicó o se administró de otro modo, el material de tipo

35 masilla al sitio de fusión posterolateral espinal respectivo. La concentración de rhBMP-2 fue 2,1 mg de BMP/ml de portador. Se usó un material compuesto que comprendía aproximadamente 15 ng de BMP y aproximadamente 15 ng de BMP y aproximadamente 7 ml del material de tipo arcilla en cada lado de la columna vertebral.

Resultados

40 Se encontró que la fusión se conseguía en todos los animales estudiados y que se confinaba la formación de hueso nuevo a la forma del material sustituto de hueso implantado por el procedimiento transversal. La FIG. 1 es una serie de imágenes escaneadas de exploraciones con escáner CT tomadas a tres niveles diferentes por el sitio del procedimiento transversal tratado los meses 2, 4 y 6 posimplante para la primera serie de monos tratados con rhBMP-2 en un portador de Etex estándar. Similarmente, la FIG. 2 es una serie de imágenes escaneadas de exploraciones con escáner CT tomadas a tres niveles diferentes por el sitio del procedimiento transversal tratado los

45 meses 2, 4 y 6 posimplante para la segunda serie de monos tratados con rhBMP-2 en un portador de Etex modificado. Se puede ver después de analizar las FIGS. 1 y 2, que la forma y el tamaño de la masa de fusión permanece igual con el tiempo, indicando que el portador retiene la BMP dentro de su matriz. Como el portador se reabsorbe desde la superficie exterior hacia el interior, se reemplaza por hueso nuevo, dando como resultado así formación de hueso controlada exactamente.

50 Las FIGS. 3 y 4 son imágenes escaneadas de rayos X tomadas los meses 1; 2; 4,5 y 6 posimplante de la columna vertebral de los monos que corresponden a las exploraciones con escáner CT en las FIGS. 1 y 2, respectivamente. Como se ve en las FIGS. 3 y 4, la α -BSM® se reabsorbe con el tiempo y se reemplaza por hueso nuevo por el procedimiento transversal.

EJEMPLO 2: Estudio Farmacocinético de la Liberación de rhBMP-2 De α -BSM y ACS.

55 La cinética de liberación para rhBMP-2 de α -BSM y ACS se evaluó en una osteotomía de la ulna de conejo. Se implantó quirúrgicamente producto 125I-rhBMP-2/ α -BSM o 125IrhBMP-2/ACS en una osteotomía de ulna de conejo. La valoración de la radioactividad en el sitio del implante se hizo tan pronto como fue posible siguiendo a la

cirugía. Se hicieron periódicamente valoraciones adicionales después incluyendo los días 1, 2, 3, 4, 7, 14 y 21 después de cirugía.

Se radiomarcó la rhBMP-2 con ^{125}I usando la técnica de Iodogen. Lo siguiente es un procedimiento típico. Se preparó una disolución de 80 µg/ml de reactivo de iodogen (Pierce, Rockford, Illinois) en cloroformo. Se puso una alícuota de esta disolución (50 µl) en un microtubo de eppendorf y se evaporó a sequedad bajo una corriente suave de nitrógeno. A este tubo se añadieron 30 µg de rhBMP-2, suficiente tampón MFR 00842 para llevar el volumen hasta 50 µl y 1-2 mCi de ^{125}I sin portador (Dupont NEN Research Product, Boston MA). Se incubó esta disolución a temperatura ambiente durante 30 minutos con agitación suave. Después de la incubación, se añadió la disolución a una columna de NAP-5 (Sephadex G-25, Pharmacia, Uppsala, Suecia), que se había equilibrado previamente con el volumen de 1 columna de tampón MFR 00842. La columna contenía aproximadamente 100 µl de MFR 00842 cuando se añadió la mezcla de reacción. Se eluyó la proteína yodada de la columna con tampón MFR 00842 y se recogieron fracciones de 500 µl. Se determinó el contenido en ^{125}I total en cada fracción por adición de 5 µl de cada fracción de un tubo de poliestireno que contenía 295 µl de albúmina de suero bovino (BSA, 10 mg/ml) y 200 µl de disolución salina tamponada de fosfato (PBS). Se realizó el recuento de actividad total de cada tubo en un contador gamma. Se determinó la radioactividad precipitable con ácido tricloroacético (TCA) como sigue: se añadieron 500 µl de TCA al 20% a cada tubo y se centrifugó a aproximadamente 700xg durante 10 minutos. Se realizó el recuento de quinientos µl del sobrenadante y se determinó la radioactividad soluble por la ecuación:

$$([2 \times \text{CPM sobrenadante}] + \text{CPM total}) \times 100$$

Se mezclaron las fracciones que eran menos solubles que 5% y se almacenaron a 4°C. Cada yodación proporciona 30 µg de rhBMP-2 en 400 µl de tampón con unas CPM (cuentas por minuto) de aproximadamente $3,3 \times 10^9$.

Se preparó el implante de ensayo de α-BSM como se describió anteriormente en el Ejemplo 1. La formulación clínica de α-BSM presentó una relación L:S de 0,85; la formulación húmeda presentó una relación L:S de 1,0.

El ACS una fuente de colágeno absorbible (Helistat® disponible en Integra Life Sciences Holdings Corp. de Plainsboro, N.J.) se preparó pipeteando una muestra de la ^{125}I -rhBMP-2 en un tampón (MFR 00926) en los trozos de la fuente de colágeno. Se permitió que los implantes de ensayo se fijaran durante aproximadamente 5 minutos y se implantó en el sujeto conejo tan pronto como fue posible después de este tiempo.

Se hizo valoración de la radioactividad del sitio usando escintigrafía gamma (Cámara Gamma Orbitor de Siemens). Para cuantificar las imágenes de la cámara gamma, se debe desarrollar un espectro. El espectro se designó basado en la atenuación de la actividad observada desde el implante de un vial que contiene una cantidad conocida de rhBMP-2 marcada con ^{125}I en el sitio del implante en un cadáver de conejo. Se evaluó el espectro en cada momento del tiempo para justificar el decaimiento del ^{125}I con el tiempo. Después de cierre quirúrgico (5 a 10 minutos después del implante), se hizo una valoración a tiempo cero (T0) de la radioactividad en el sitio. Después, se anestesiaron los animales, si era necesario, y se hicieron las valoraciones.

La FIG. 5 es una gráfica que ilustra la retención de rhBMP-2 en α-BSM preparada como y medida como se describió anteriormente. Se puede ver a partir de las gráficas que la composición osteogénica se libera del portador BSM a una velocidad mucho menor que la del portador de esponja de colágeno de ACS.

La FIG. 6 es una gráfica que ilustra la cinética de la velocidad de liberación de rhBMP-2 de α-BSM preparada como se describió anteriormente. Estos resultados indican que la velocidad de retención de rhBMP-2 en la α-BSM fue mucho mayor que la retención de la misma rhBMP-2 en una fuente de colágeno absorbible, Helistat®.

Aunque se han ilustrado y descrito con detalle las realizaciones de la invención, en los dibujos y en la anterior descripción, lo mismo se tiene que considerar como ilustrativo y no restrictivo, entendiéndose que se desean proteger todos los cambios y modificaciones que estén dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de fusión espinal que consiste en una composición osteoinductora que incluye un portador y una cantidad eficaz de una proteína morfogénica ósea, siendo la composición adecuada para uso en la generación de masa ósea para fusionar las vértebras adyacentes de un paciente cuando se introduce dicha composición osteoinductora en una posición entre dichas vértebras, en la que la proteína morfogénica ósea está ocluida dentro del portador que es biodegradable y sustancialmente impermeable a eflujo de la proteína morfogénica ósea in vivo suficientemente para que la masa ósea formada esté sustancialmente confinada al volumen del portador cuando se implanta y en la que el portador expone gradualmente la proteína morfogénica ósea ocluida a medida que se degrada o se reabsorbe y en la que además el portador biodegradable comprende un portador basado en polímero en el que el portador basado en polímero forma una matriz de esponja, comprendiendo el portador basado en polímero una matriz polimérica y poros, en la que la proteína morfogénica ósea está presente en una cantidad de 0,5 mg/ml a 4 mg/ml del portador, en la que la proteína morfogénica ósea se selecciona de BMP-2 y BMP-7 y en la que la cantidad de la composición osteoinductora es suficiente para suministrar 2 mg de BMP a 40 mg de BMP.
2. El dispositivo de fusión espinal según la reivindicación 1, en el que la posición comprende tejido susceptible de o predispuesto a crecimiento de tejido óseo no deseable.
3. El dispositivo de fusión espinal según la reivindicación 1, en el que la proteína morfogénica ósea está presente en una cantidad de al menos 2 mg/ml del portador.
4. El dispositivo de fusión espinal según la reivindicación 1, en el que la proteína morfogénica ósea se selecciona de rhBMP-2 y rhBMP-7.
5. El dispositivo de fusión espinal según la reivindicación 4, en el que la rhBMP-2 o la rhBMP-7 está presente en una cantidad de al menos 2 mg/ml del portador.
6. El dispositivo de fusión espinal según la reivindicación 1, en el que la composición osteoinductora comprende una proteína morfogénica ósea presente en una cantidad de 1 mg/ml a 3 mg/ml del portador.
7. El dispositivo de fusión espinal según la reivindicación 1, en el que la cantidad de la composición osteoinductora es suficiente para suministrar 4 mg de BMP a 20 mg de BMP y opcionalmente al menos 12 mg de BMP.

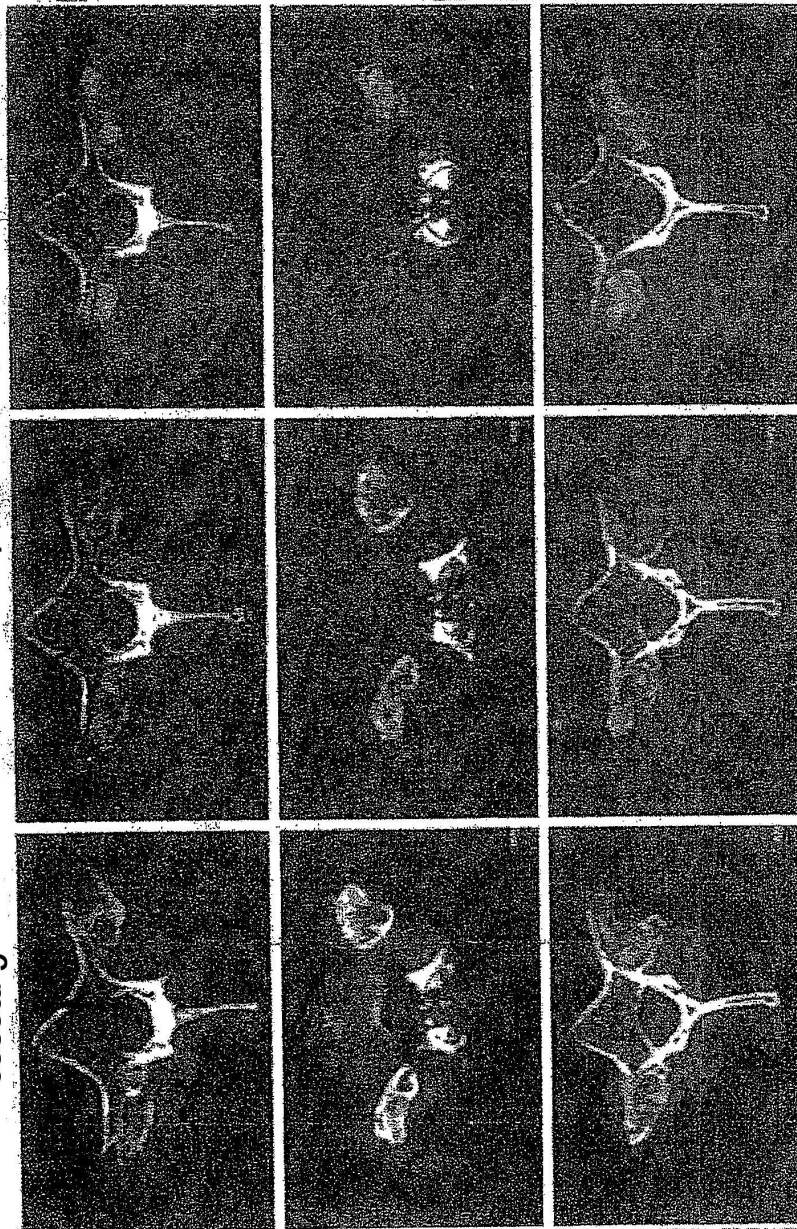
1/6

Fig 1

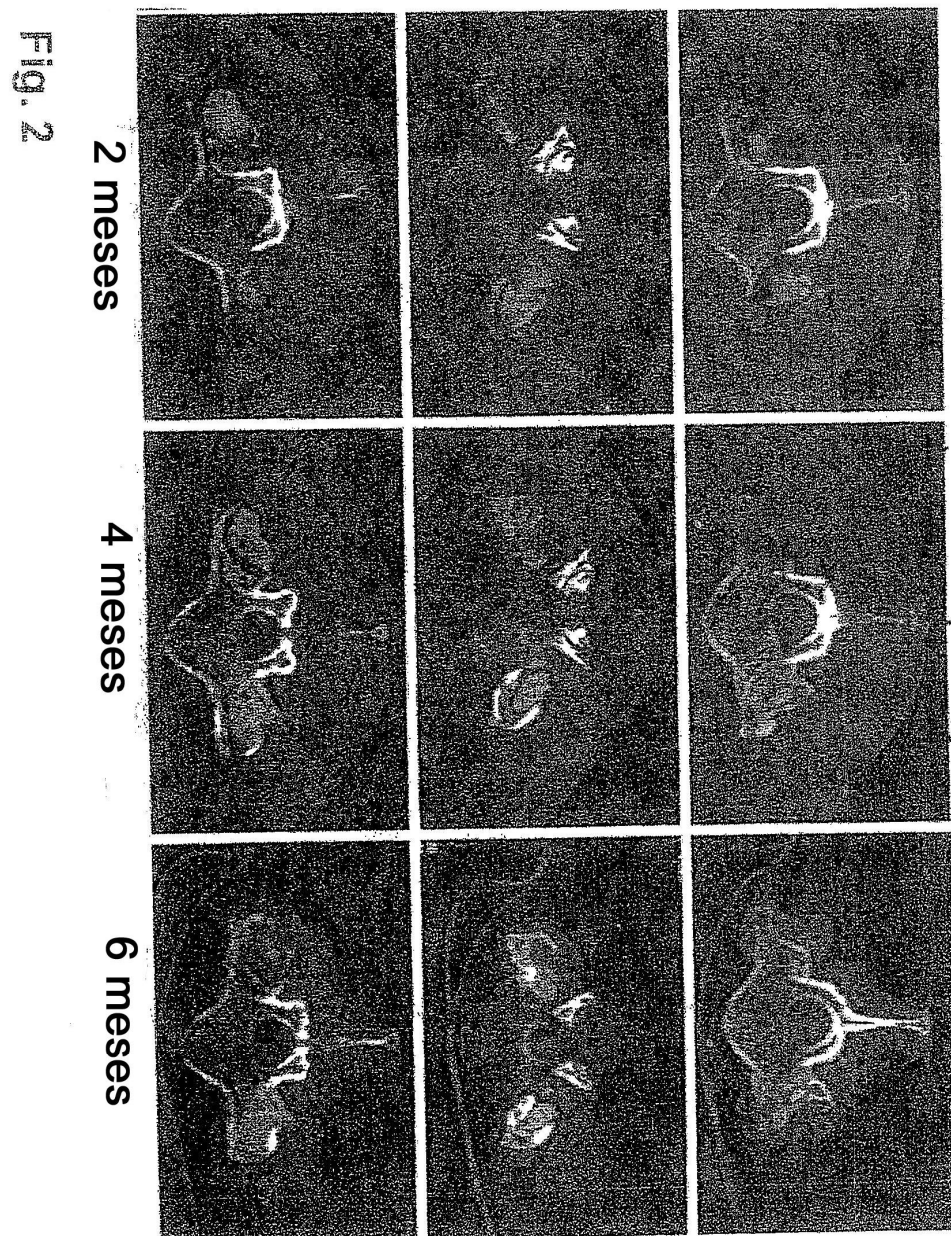
2 meses

4 meses

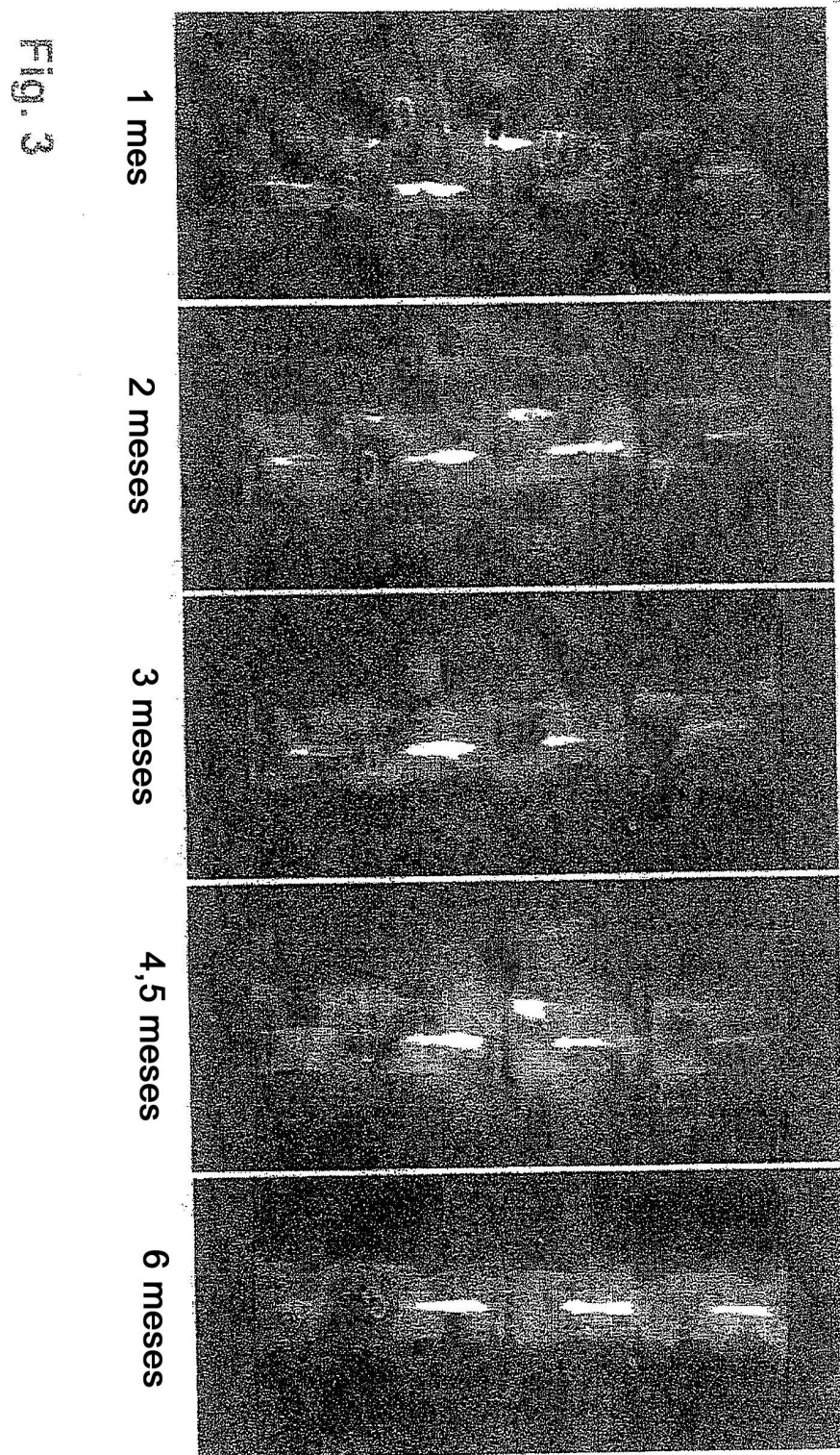
6 meses



2/6

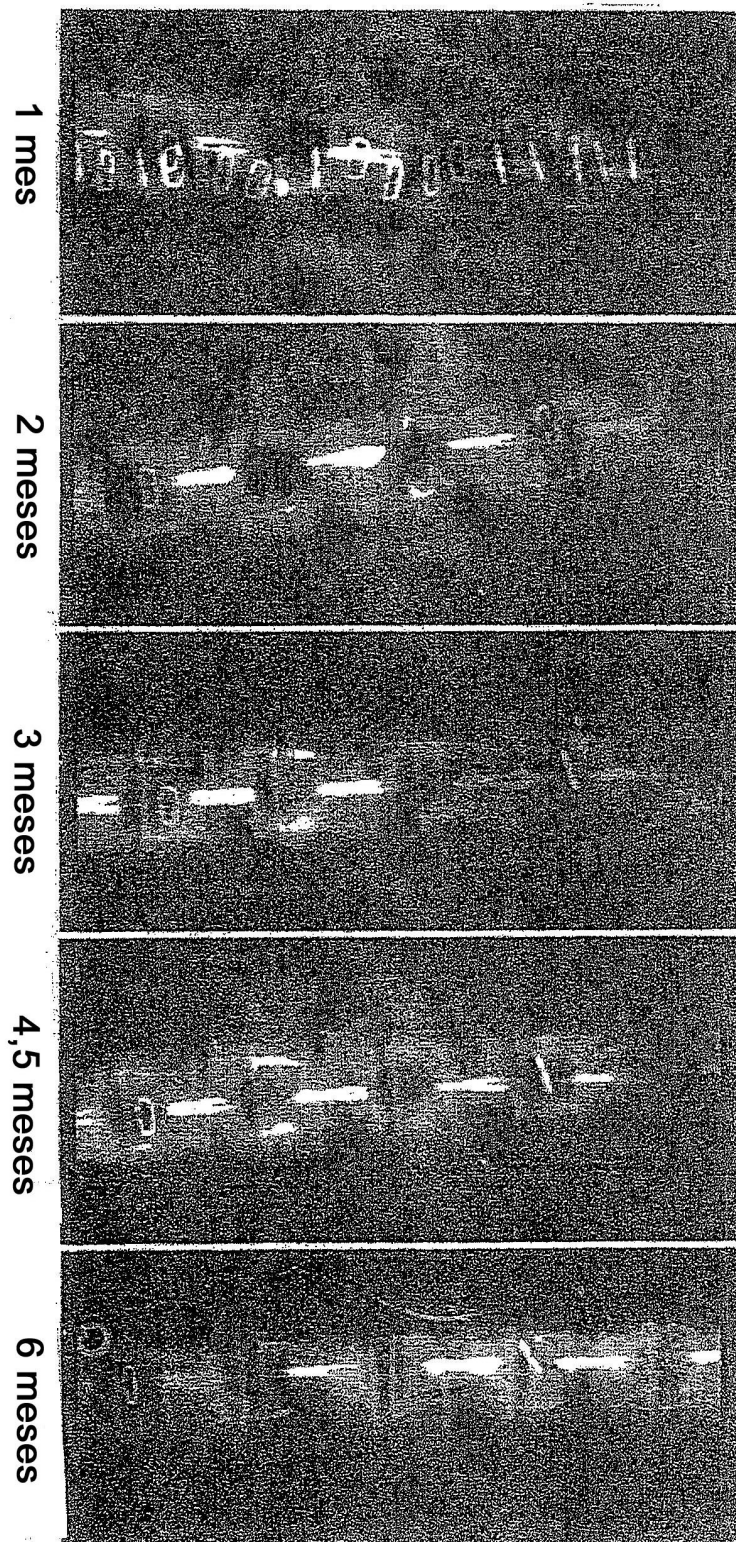


3/6



4/6

Fig. 4



Retención rhBMP-2 para α -BSM en la Osteotomía de Ulna de Conejo

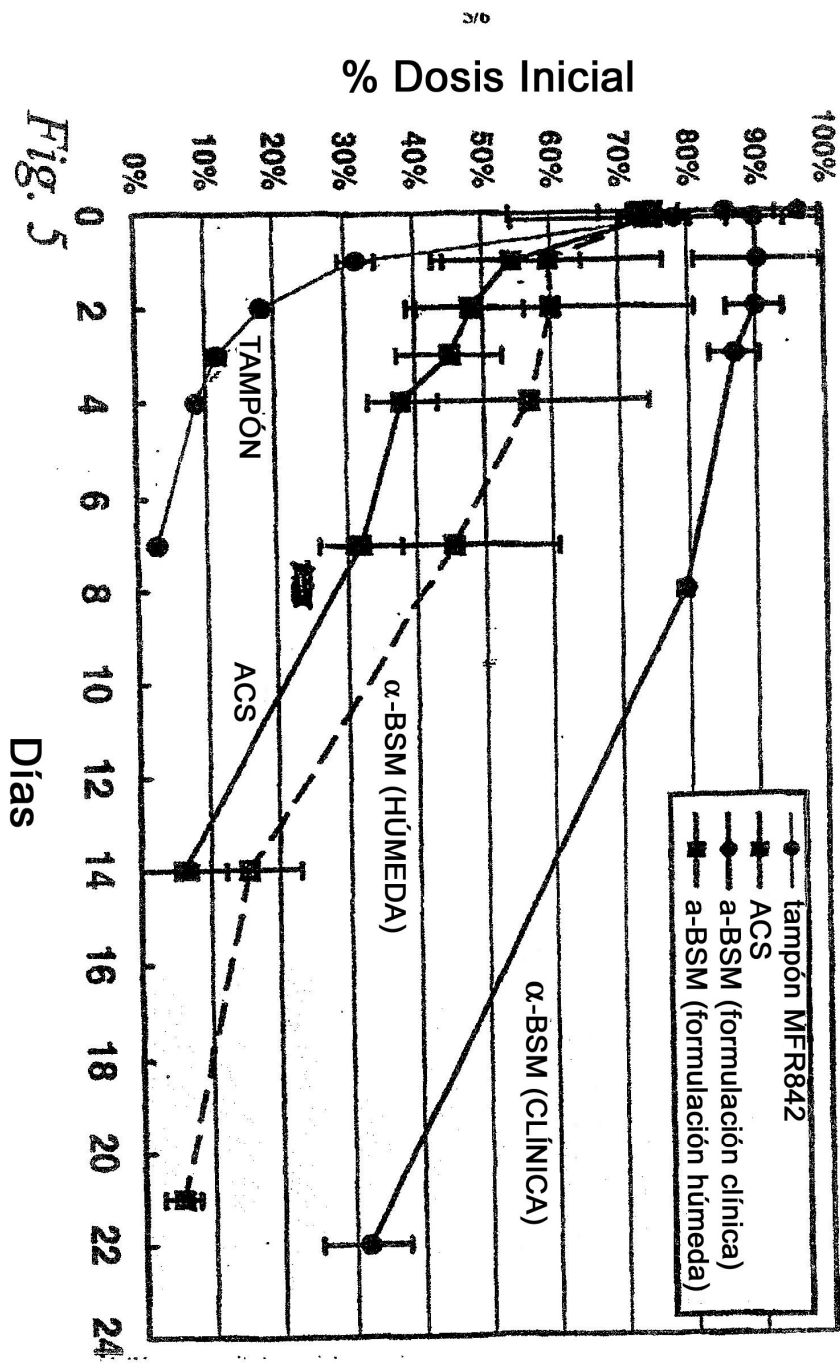


Fig. 5

Días

6/6

Retención RhBMP-2 en Etex (0,8 y 4,2 mg/ml) y Heilstat®(4,45 mg/ml)
En la tibia Proximal NHP

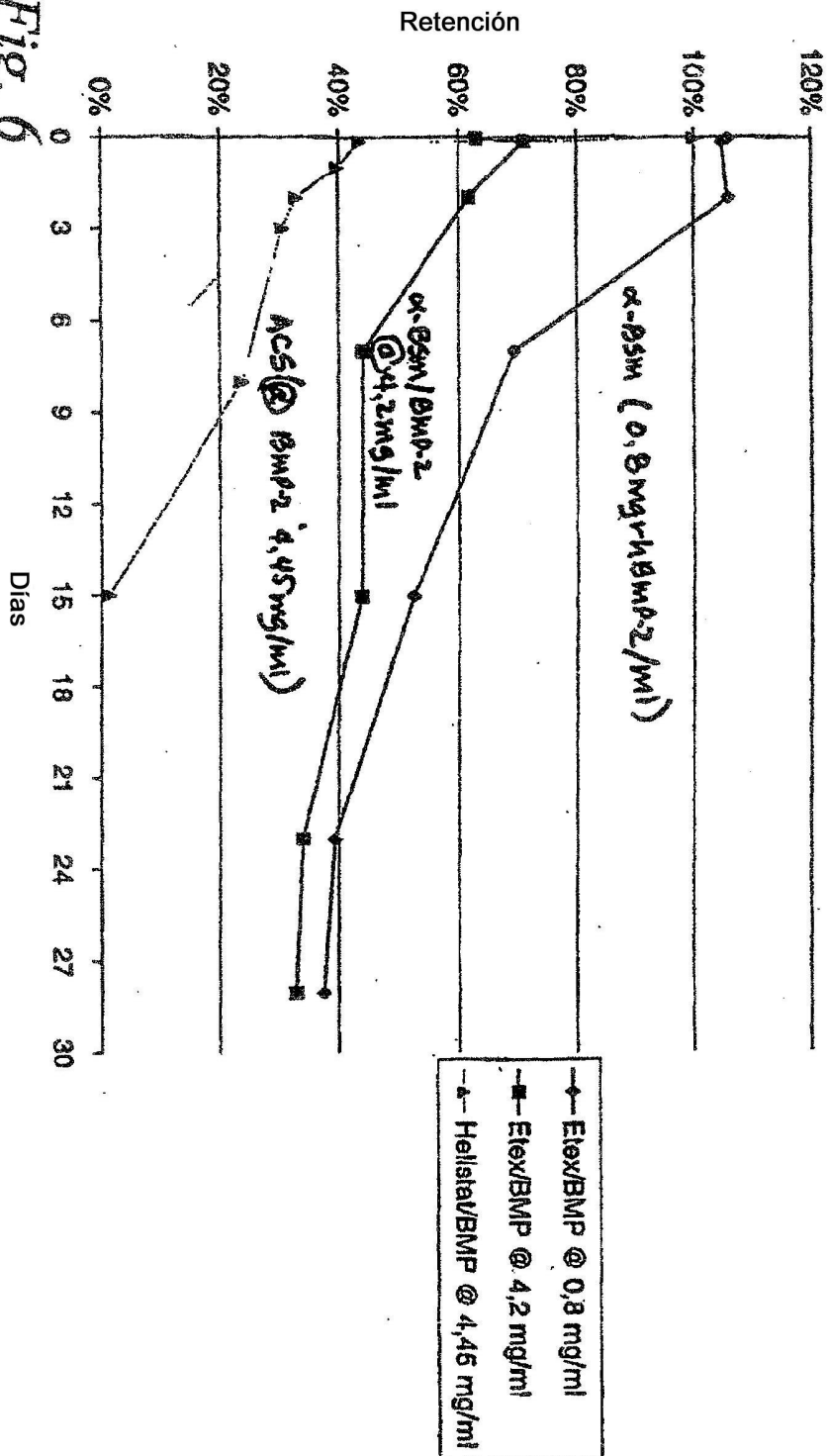


Fig. 6