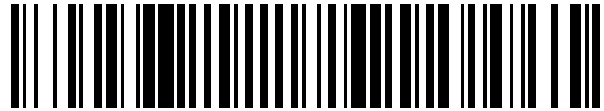


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 056**

51 Int. Cl.:

A61F 2/28 (2006.01)
A61F 2/44 (2006.01)
A61L 27/36 (2006.01)
A61F 2/30 (2006.01)
A61F 2/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2006 E 06718593 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 1838248**

54 Título: **Osteoimplante expansible**

30 Prioridad:

14.01.2005 US 643901 P

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

26.04.2013

73 Titular/es:

WARSAW ORTHOPEDIC, INC. (100.0%)
2500 Silveus Crossing
Warsaw, IN 46581 , US

72 Inventor/es:

MORRIS, JOHN, W.;
RICHARDS, CRISTY, J.;
SHIMP, LAWRENCE, A.;
MILLER, TIMOTHY, R. y
ROSENTHAL, DANIEL

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 402 056 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

Osteoimplante expandible

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

5 Esta invención se refiere, de modo general, a un osteoimplante y, más específicamente, a un osteoimplante que comprende un material expandible biocompatible. El material expandible puede incluir esquirlas esponjosas desmineralizadas, fibras corticales desmineralizadas, polímeros expandibles, otros materiales adecuados, o combinaciones de los mismos. El osteoimplante tiene un primer estado y un estado expandido, y puede utilizarse con otro dispositivo o por sí mismo. La descripción da a conocer además, de modo general, un método para fabricar el osteoimplante.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Son bien conocidos los procedimientos quirúrgicos para fundir vértebras adyacentes a efectos de tratar diversas patologías. Los implantes para tales procedimientos tienen una amplia variedad de configuraciones, formas y materiales, de hueso a materiales inertes de titanio, rígidos y elásticos, formas circulares, cilíndricas, de cuña, y jaulas con o sin aberturas para aceptar materiales que favorecen la fusión ósea. Los implantes están dimensionados y conformados para llenar un espacio discal predeterminado entre las vértebras adyacentes a fundir.

15 Durante la cirugía de fusión vertebral, el contacto íntimo entre las placas extremas vertebrales y los dispositivos y materiales que favorecen la fusión es beneficioso para una respuesta exitosa a tiempo. Con las técnicas actuales, el cirujano implanta a menudo un dispositivo de fusión corporal intervertebral (óseo o no óseo) para mantener la altura intervertebral recuperada, proporcionar estabilidad al segmento móvil, transferir carga desde un cuerpo vertebral al siguiente y permitir que una masa de fusión se desarrolle entre los dos cuerpos vertebrales. Antes de insertar el dispositivo, las placas extremas vertebrales se preparan para crear una superficie uniforme en las mismas, aumentando la probabilidad del contacto entre placa extrema y dispositivo y de la posterior formación de la masa de fusión. No obstante, dependiendo del caso, de las indicaciones, de la concavidad de la placa extrema y de la habilidad del cirujano, puede ser difícil conseguir una preparación uniforme de las placas extremas. Para ayudar a la creación de una masa de fusión, el cirujano empaquetará a menudo el implante con material que es osteoconductor. Alternativamente, o además del material osteoconductor, el cirujano puede empaquetar el implante con material que es osteoinductor. No obstante, una vez implantado el material osteoconductor y/u osteoinductor en el espacio intervertebral, no se asegura que esté en contacto próximo con ambas placas extremas vertebrales.

20 Los injertos óseos se utilizan comúnmente en el tratamiento de fracturas y defectos óseos. Además, los injertos óseos pueden utilizarse como parte de la cirugía espinal para estimular la fusión ósea con el implante o a través del mismo. Los procedimientos de injerto óseo están dirigidos a un conjunto diverso de intervenciones médicas para complicaciones tales como fracturas que implican disminución de la masa ósea, lesiones, o a otras condiciones que necesitan inmovilización por fusión (tales como para la columna vertebral o las articulaciones), y a otros defectos óseos que pueden estar presentes debido a traumatismo, infección o enfermedad. El injerto óseo implica el trasplante quirúrgico de piezas de hueso dentro del cuerpo y se efectúa, en general, gracias al uso de material de injerto adquirido de procedencia humana.

25 Los autoinjertos o injertos autógenos ortopédicos implican hueso fuente adquirido del individuo que recibe el trasplante. De esta manera, este tipo de trasplante desplaza material óseo de una posición en el cuerpo a otra posición en el mismo cuerpo y tiene la ventaja de producir mínimas complicaciones inmunológicas. No obstante, no siempre es posible o incluso deseable utilizar un autoinjerto.

30 Cuando se utilizan, los injertos pueden colocarse, por ejemplo, en un hueso anfitrión y servir como la subestructura para soportar el crecimiento de tejido de hueso nuevo a partir del hueso anfitrión. Los injertos están conformados para adoptar una forma que es apropiada para la inserción en la fractura o la zona defectuosa, y requieren a menudo la fijación a dicha zona mediante tornillos o pasadores.

35 El documento WO00/35510, de la firma Osteotech, hace referencia a injertos óseos osteogénicos implantables y biocompatibles que comprenden, al menos, una zona de impermeabilidad al crecimiento de tejido blando, que es integral con el injerto óseo, y hace referencia además a la aplicación del injerto óseo a una zona de reparación ósea que conduce a un crecimiento rápido y selectivo de hueso nuevo y a la inhibición o prevención de que tejido blando, por ejemplo tejido gingival, epitelial, conectivo y/o muscular, crezca en dichas zonas adyacentes a la zona o zonas de impermeabilidad al crecimiento de tejido blando.

40 El documento WO98/17209, de la firma SDGI Holdings, Inc., hace referencia a espaciadores espinales dispuestos para fusión de un segmento móvil. Dichos espaciadores incluyen un miembro de soporte de carga que tiene una pared dimensionada para aplicarse dentro de un espacio entre vértebras adyacentes a efectos de mantener el espacio y una cantidad eficaz de una composición osteogénica para estimular la osteoinducción.

45 El documento US2002/0120338, de Boyer et al., hace referencia a implantes obtenidos de manera selectivamente parcial y de hueso desmineralizado.

SUMARIO DE LA INVENCION

Se describen un osteoimplante y un método para fabricar el osteoimplante. Más específicamente, se proporciona un osteoimplante según la reivindicación 1, que comprende partículas óseas desmineralizadas que tienen un primer estado y un estado expandido. El osteoimplante puede utilizarse con otro dispositivo o por sí mismo.

5 En el primer estado, el osteoimplante puede insertarse en un dispositivo tal como un dispositivo de fusión corporal intervertebral. De esta manera, el osteoimplante puede denominarse, alternativamente, un inserto óseo. El osteoimplante puede rehidratarse para su expansión hasta un tamaño aumentado, por ejemplo hasta lo permitido mediante los confines del dispositivo de fusión corporal intervertebral y las placas extremas espinales, ayudando por ello a un mayor contacto y conformidad con las placas extremas vertebrales en cirugía espinal.

10 Alternativamente, el osteoimplante puede utilizarse por sí mismo, por ejemplo en una abertura quirúrgica o un vacío anatómico, en el que es deseable que el osteoimplante se expanda desde un primer estado hasta un estado expandido.

Esta solicitud hace referencia a diversas patentes, solicitudes de patente, artículos periodísticos y otras publicaciones. Se hace referencia a los siguientes documentos: la patente de EE. UU. número 6.294.187, de Boyce et al., por "LOAD-BEARING OSTEOIMPLANT, METHOD OF ITS MANUFACTURE AND METHOD OF REPAIRING BONE USING SAME" ("Osteoimplante de soporte de carga, método para su fabricación y método para reparar hueso utilizando el mismo"); la patente de EE. UU. número 6.123.731, de Boyce et al., por "OSTEOIMPLANT AND METHOD FOR ITS MANUFACTURE" ("Osteoimplante y método para su fabricación"); la patente de EE. UU. número 6.706.067, de Shimp et al., por "SPINAL INTERVERTEBRAL DEVICE AND METHOD OF MAKING" ("Dispositivo intervertebral espinal y método de fabricación"); "Current Protocols in Molecular Biology, Current Protocols in Immunology, Current Protocols in Protein Science, and Current Protocols in Cell Biology", John Wiley & Sons, NY, edición de julio de 2002; Sambrook, Russell, y Sambrook, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", 3ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 2001; Rodd 1989, "Chemistry of Carbon Compounds", volúmenes 1-5 y suplementos, Elsevier Science Publishers, 1989; "Organic Reactions", volúmenes 1-40, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1991; marzo 2001, "Advanced Organic Chemistry", 5ª edición, John Wiley and Sons, Nueva York, NY. En caso de conflicto entre la memoria descriptiva y cualquiera de las referencias, dicha memoria descriptiva será la que predomine. En el caso de que los valores numéricos en esta memoria estén expresados como un intervalo, se incluyen los puntos extremos.

Aunque se describen múltiples realizaciones, incluso otras realizaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada, que muestra y describe realizaciones ilustrativas de la invención. Como se comprenderá, la invención puede admitir modificaciones en diversos aspectos obvios, todos ellos sin salirse del alcance de la invención. En consecuencia, los dibujos y la descripción detallada se han de considerar como ilustrativos por naturaleza, y no como restrictivos.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

35 La figura 1 ilustra un osteoimplante de acuerdo con una realización de la presente invención.

La figura 2 ilustra un dispositivo de fusión intervertebral para la recepción de un osteoimplante de acuerdo con una realización de la presente invención.

La figura 3a ilustra una realización del osteoimplante de la presente invención, que se ha insertado en el dispositivo de fusión intervertebral de la figura 2 y que está en un primer estado.

40 La figura 3b ilustra una realización del osteoimplante de la presente invención, que se ha insertado en el dispositivo de fusión intervertebral de la figura 2 y que está en un estado expandido.

La figura 4 ilustra un dispositivo intervertebral separado entre placas extremas vertebrales sustancialmente uniformes.

La figura 5 ilustra un dispositivo intervertebral separado entre placas extremas vertebrales no uniformes.

45 La figura 6 ilustra el dispositivo intervertebral de la figura 5 después de la expansión.

La figura 7 ilustra un dispositivo intervertebral con el osteoimplante de acuerdo con una realización de la presente invención e ilustra la expansión del osteoimplante y el crecimiento óseo presentes en la zona aproximadamente en 4 semanas.

La figura 8 ilustra un osteoimplante después de una rehidratación de 0 minutos.

50 La figura 9 ilustra un osteoimplante después de una rehidratación de 30 minutos.

La figura 10 ilustra un ensayo de inserción/expansión de un osteoimplante de acuerdo con una realización de la presente invención.

La figura 11 ilustra un ensayo de inserción/expansión de un osteoimplante de acuerdo con una realización de la presente invención.

La figura 12 ilustra un ensayo de inserción/expansión de un osteoimplante de acuerdo con una realización de la presente invención.

- 5 La figura 13 ilustra una expansión de muestra de un osteoimplante en una jaula vertebral de acuerdo con una realización de la presente invención.

DEFINICIONES

10 El término "osteoimplante" se utiliza en esta memoria en su sentido más amplio y no está destinado a estar limitado a ningún material, forma, tamaño, configuración o aplicación particulares. Puede incluir cualquier material, tal como aloinjerto, xenoinjerto o material sintético, utilizado para favorecer o soportar la cicatrización del hueso.

15 El término "forma" o "conformado", como se aplica al osteoimplante en esta memoria, hace referencia a una forma o configuración determinada o regular, en contraste a una forma o configuración indeterminada o vaga (como en caso de un bulto u otra masa sólida sin forma especial), y es característica de materiales tales como láminas, placas, discos, conos, pasadores, tornillos, tubos, dientes, huesos, partes de hueso, cuñas, cilindros, cilindros roscados, y similares.

20 El término "osteogénico", como se utiliza en esta memoria, hace referencia a la capacidad de una sustancia para inducir una formación de hueso nuevo a través de la participación de células vivas desde el interior de la sustancia. Indicado de otro modo, el término osteogénico se entenderá que hace referencia a la capacidad del osteoimplante para mejorar o acelerar el crecimiento de tejido de hueso nuevo mediante uno o más mecanismos tales como osteogénesis, osteoconducción y/o osteoinducción.

El término "osteoconductor", como se utiliza en esta memoria, hace referencia a la capacidad de una sustancia o un material para proporcionar superficies biológicamente inertes que son receptivas para el crecimiento de nuevo hueso anfitrión. El término "osteoinductor" se entenderá que hace referencia a la capacidad de una sustancia para reunir celdas procedentes del anfitrión que tienen la posibilidad de reparar tejido óseo.

25 El término "osteoadaptación" ("osteconformingTM"), como se utiliza en esta memoria, hace referencia a la capacidad de una sustancia para adaptarse a formas geométricas biológicas *in vivo*.

La utilización de la expresión "elementos derivados del hueso" hace referencia a piezas de hueso en cualquier variedad de tamaños, grosores y configuraciones, incluyendo partículas, fibras, tiras, láminas delgadas a gruesas, etc., que pueden obtenerse fresando, rebanando, cortando o mecanizando todo el hueso.

30 La expresión "partículas óseas" hace referencia a piezas de hueso y puede comprender piezas óseas esponjosas, piezas óseas corticales, o una combinación de las mismas. Las partículas óseas pueden estar parcial o completamente desmineralizadas y/o combinadas con partículas óseas no desmineralizadas y/o con otros materiales. Las partículas óseas pueden obtenerse a partir de hueso cortical, esponjoso y/o corticoesponjoso que puede ser de origen autógeno, alogénico y/o xenogénico. Las partículas óseas pueden ser partículas óseas en polvo, que poseen un amplio intervalo de tamaño de partícula, que varían desde polvos relativamente finos hasta granos bastos e, incluso, esquirlas más grandes. Las partículas óseas pueden variar en tamaño desde aproximadamente 1 mm hasta aproximadamente 15 mm. Las piezas de hueso pueden ser alternativamente alargadas, pudiendo utilizarse en esta memoria las que poseen relaciones entre longitud media y grosor medio relativamente altas. Dichas partículas alargadas pueden denominarse fibras. Las partículas óseas alargadas pueden tener una longitud media desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 200 mm, un grosor medio desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 2 mm y una anchura media desde aproximadamente 1 mm hasta aproximadamente 20 mm.

45 El término "incorporación", como se utiliza en esta memoria, hace referencia al mecanismo biológico por el que el tejido anfitrión extrae gradualmente partes del osteoimplante de la invención y reemplaza las partes extraídas con tejido óseo anfitrión nativo, al tiempo que mantiene la resistencia. Este fenómeno se conoce asimismo en la documentación científica como "sustitución progresiva" ("creeping substitution"). El término "incorporación" utilizado en esta memoria se entenderá que abarca lo que los expertos en la técnica conocen como "sustitución progresiva".

50 "Desmineralizado" hace referencia a la extracción de minerales del hueso. La desmineralización puede variar desde sustancialmente completa (en cuyo caso los elementos derivados del hueso son principalmente colágeno) hasta parcial o superficial (en cuyo caso solamente las superficies de los elementos derivados del hueso presentan colágeno expuesto). La desmineralización parcial o superficial produce elementos derivados del hueso que tienen una zona de unión superficial, a saber, colágeno expuesto, al tiempo que retienen una zona de refuerzo, a saber, la zona no desmineralizada, sin afectar de los elementos derivados del hueso. La expresión "colágeno expuesto superficialmente" hace referencia al resultado obtenido desmineralizando elementos derivados del hueso.

“Material biocompatible” hace referencia a un material que no tiene efectos tóxicos o perjudiciales en la función biológica que serían inapropiados en una aplicación específica.

5 “Agente bioactivo” o “compuesto bioactivo” hace referencia a un compuesto o una entidad que altera, impide, activa o afecta de otro modo a sucesos biológicos o químicos. Por ejemplo, los agentes bioactivos pueden incluir, pero no están limitados a proteínas o péptidos osteogénicos o condrogénicos, sustancias contra el SIDA, sustancias contra el cáncer, antibióticos, inmunodepresores, sustancias antivirales, inhibidores de enzimas, hormonas, neurotoxinas, opioides, somníferos, antihistaminas, lubricantes, tranquilizantes, anticonvulsivos, relajantes musculares y sustancias contra el Parkinson, antiespasmódicos y contractores musculares incluyendo bloqueadores de canal, mióticos y anticolinérgicos, compuestos antiglaucoma, compuestos antiparásitos y/o antiprotozoicos, moduladores de las interacciones entre la célula y la matriz extracelular incluyendo inhibidores del crecimiento celular y moléculas de antiadherencia, agentes vasodilatadores, inhibidores del DNA, el RNA o la síntesis de proteínas, antihipertensores, analgésicos, antipirógenos, agentes antiinflamatorios esteroides y no esteroides, factores antiangiogénicos, factores angiogénicos, factores antiseoretos, anticoagulantes y/o agentes antitrombóticos, anestésicos locales, colirios, prostaglandinas, antidepresivos, sustancias antipsicóticas, antivomitivos, agentes de diagnóstico, y cualquier otra sustancia útil. En ciertas realizaciones, el agente bioactivo es un medicamento. En algunas realizaciones, el agente bioactivo es un factor de crecimiento, una citoquina, una molécula de matriz extracelular o un fragmento o derivado de la misma, por ejemplo, una secuencia de fijación celular tal como una RGD. Una enumeración más completa de agentes bioactivos y medicamentos específicos adecuados para su utilización en la presente invención puede encontrarse en "Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications", por Axel Kleemann y Jurgen Engel, Thieme Medical Publishing, 1999; el "Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals", editado por Susan Budavari et al., CRC Press, 1996; y la Pharmacopeia-25/National Formulary-20 de Estados Unidos, publicado por la United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville MD, 2001.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES PREFERENTES

25 **INTRODUCCIÓN**

Se describen un osteoimplante y un método para fabricar el osteoimplante. Más específicamente, se proporciona un osteoimplante conformado según la reivindicación 1, que comprende un material expandible que tiene un primer estado y un estado expandido, que puede utilizarse con otro dispositivo o por sí mismo. Se describe un método para fabricar dicho implante. El material expandible puede comprender partículas óseas desmineralizadas tales como esquirlas esponjosas desmineralizadas, fibras corticales desmineralizadas, un material sintético tal como un polímero, cualquier otro material adecuado, o combinaciones de los mismos. El osteoimplante puede denominarse alternativamente un inserto óseo.

IMPLANTE

35 La figura 1 ilustra un osteoimplante 10 de acuerdo con una realización. El osteoimplante 10 es un implante conformado que está diseñado para la expansión *in vivo*. De esta manera, cuando se utiliza en el contexto de la fusión vertebral, el osteoimplante se expande hasta los contornos de las placas extremas vertebrales, creando una matriz para la penetración celular a efectos de favorecer la cicatrización ósea.

De modo general, el osteoimplante comprende un material expandible. El material expandible puede ser natural o sintético. El material expandible puede comprender partículas óseas, un polímero, un hidrogel, un material esponjoso, colágeno, u otro material. En una realización, el osteoimplante comprende un aloinjerto óseo que comprende partículas óseas desmineralizadas. Las partículas óseas desmineralizadas comprenden una mezcla de hueso cortical y esponjoso. Por ejemplo, el osteoimplante puede comprender fibras corticales desmineralizadas y esquirlas esponjosas desmineralizadas. Las fibras corticales inductivas están desmineralizadas para dejar expuestos factores de crecimiento encontrados en el hueso que se presentan naturalmente. Las esquirlas esponjosas desmineralizadas crean una matriz saludable para la incorporación de hueso nuevo y añaden características de expansión avanzadas.

En realizaciones alternativas de la invención pueden utilizarse diferentes materiales y/o configuraciones óseas. Por ejemplo, puede ser útil en ciertas aplicaciones utilizar fibras óseas corticales, partículas óseas corticales, o cualquier otra forma geométrica de piezas óseas corticales, desmineralizadas o no, junto con fibras óseas esponjosas, partículas óseas esponjosas, o cualquier otra forma geométrica de piezas óseas esponjosas, desmineralizadas o no, o cualquier mezcla o combinación de las mismas. En algunas realizaciones, el osteoimplante puede comprender un material sintético.

Además de partículas óseas, pueden utilizarse un polímero expandible, un material esponjoso de colágeno, hidrogeles comprimidos y/o secos, u otros materiales. Además de propiedades de expansión, el material puede presentar propiedades osteoinductoras y/o osteoconductoras. Por ejemplo, las partículas óseas esponjosas pueden presentar propiedades osteoconductoras, mientras que las partículas óseas corticales desmineralizadas pueden presentar propiedades osteoinductoras.

Pueden impartirse propiedades de expansión al osteoimplante de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, las propiedades de expansión pueden estar afectadas por los materiales utilizados para formar el osteoimplante y/o por la manera utilizada para formar el osteoimplante. El osteoimplante puede estar configurado para expandirse, al menos, un 10 por ciento, o desde aproximadamente un 10 por ciento hasta aproximadamente un 1.000 por ciento.

- 5 Como es conocido en la técnica, algunos materiales presentan más expansión que otros. El material utilizado para formar el implante puede seleccionarse basándose en la cantidad de expansión deseada. El material puede incluir fibras en espiral, o puede estar comprimido, cargado por resorte, o configurado de otro modo para su expansión.

La compresión del material durante la formación puede conducir a una expansión posterior. De modo general, una compresión aumentada conduce a características de expansión aumentadas en el osteoimplante. Los materiales comprimidos y ciertos materiales no comprimidos pueden estar restringidos de manera que, en ausencia de la restricción, el material está libre para expandirse. Un material restringido es uno que incorpora energía, tal como un material curvado, cargado por resorte o en espiral, o cualquier otro material que está impedido artificialmente a expandirse o adaptarse a su configuración natural. La restricción puede comprender una membrana que rodea parcial o completamente el material. De esta manera, por ejemplo, la membrana puede estar dispuesta alrededor del material, de manera que la retirada de la membrana permite que el material se expanda desde su primer estado. Alternativamente, la membrana puede ser una barrera protectora, de manera que la retirada de la membrana deja expuesto el material a condiciones que pueden activar la expansión. Dicha membrana puede estar configurada, por ejemplo, como una capa que se desintegra *in vivo*. Más específicamente, la membrana puede ser un material biocompatible y biodegradable, tal como un poliéster con base de polilactida (PLA), poliglicoluro (PGA), policaprolactona (PCL), y sus copolímeros, o puede ser cualquier otro material adecuado. Alternativamente, la membrana puede ser un material protector o una barrera de contención que se extrae antes de la implantación del osteoimplante.

La expansión puede activarse de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, la expansión puede activarse por exposición al aire, al agua, a la sangre, al calor, a la extracción de una restricción, o de otro modo. En una realización, el osteoimplante puede estar comprimido y seco. Tras la exposición a líquido *in vivo*, el osteoimplante se expande. En otra realización, el osteoimplante puede estar comprimido y restringido mediante una membrana. Tras la exposición a líquido *in vivo*, la membrana se desintegra y el osteoimplante se expande. En otra realización adicional, el osteoimplante puede estar restringido mediante un material protector o una barrera de contención. Tras la extracción del material o de la barrera, el material se expande como una función del tiempo. En otra realización adicional, el osteoimplante tiene un primer estado aproximadamente a 15,6°C (60 grados F) y un estado expandido aproximadamente a 36,7°C (98 grados F) de manera que, tras la implantación *in vivo* y la exposición al calor corporal, el osteoimplante se expande. En una realización adicional, el osteoimplante está sellado al vacío tras la formación y el envasado y, cuando se quita el sellado y se expone al aire, se expande.

La dirección de expansión puede estar controlada o no. Por ejemplo, en una realización, el osteoimplante puede estar restringido en direcciones distintas de la dirección deseada de expansión. En otra realización, durante la formación del osteoimplante, el osteoimplante puede estar comprimido solamente en la dirección de expansión deseada. Incluso en otras realizaciones, el osteoimplante puede expandirse en cualquier dirección deseada o en todas ellas.

El osteoimplante puede estar configurado para ser de soporte de carga, puede estar configurado para su inserción en un implante de soporte de carga o puede utilizarse con una función que no sea de soporte de carga.

En algunas realizaciones, el osteoimplante puede estar conformado. Dicha conformación puede comprender la compresión del material en un molde y el secado a compresión. El secado puede realizarse mediante liofilización, secado al disolvente o secado por calor. El osteoimplante resultante puede expandirse. Por ejemplo, en una realización específica, el osteoimplante resultante puede estar configurado para expansión de aproximadamente 2 a 10 mm tras la rehidratación. En realizaciones alternativas, el osteoimplante puede dejarse sin conformar y utilizarse para llenar un espacio en otro implante o en un defecto del hueso.

De modo general, el osteoimplante presenta características de osteoadaptación (“osteconformingTM”). De esta manera, el osteoimplante se expande tras la rehidratación *in vivo* para adaptarse, por ejemplo, a cuerpos vertebrales adyacentes. Esto maximiza el contacto del área superficial entre el injerto y la placa extrema para un óptimo intercambio de interfase y celular. El osteoimplante puede presentar además características osteoinductoras y osteoconductoras. Los materiales utilizados para fabricar el osteoimplante pueden elegirse respetando dichas características. Por ejemplo, en un osteoimplante que comprende partículas óseas desmineralizadas, las fibras corticales desmineralizadas proporcionan características osteoinductoras, mientras que las esquirlas esponjosas desmineralizadas proporcionan características osteoconductoras y expansión mejorada. De esta manera, las fibras corticales contribuyen al proceso de formación ósea, mientras que las esquirlas esponjosas proporcionan una estructura óptima para la vascularización y la formación ósea, obteniéndose por ello una matriz saludable para el crecimiento de hueso nuevo.

Pueden utilizarse mezclas o combinaciones de uno o más tipos de partículas óseas y/o de otros materiales. Por ejemplo, uno o más tipos de partículas óseas desmineralizadas, esponjosas o corticales, o material expandible

pueden utilizarse en combinación con partículas óseas no desmineralizadas, es decir, partículas óseas que no se han sometido a un proceso de desmineralización, o a otros materiales. La composición exacta del implante, por ejemplo, el grado de desmineralización de las partículas óseas y la relación entre partículas óseas desmineralizadas, partículas óseas no desmineralizadas, materiales sintéticos y otros materiales puede variar dependiendo de la utilización deseada del osteoimplante. Por ejemplo, los osteoimplantes que han de utilizarse como un dispositivo de fusión intervertebral pueden estar provistos de resistencia mejorada. Alternativamente, o además, la osteoinductividad del osteoimplante y/o el hecho de proporcionar un efecto de coherencia o unión pueden ser de gran importancia, en cuyo caso puede utilizarse una fracción mayor de partículas óseas completamente desmineralizadas. En situaciones en las que el osteoimplante se utiliza por sí mismo, por ejemplo en una abertura quirúrgica o un vacío anatómico, la resistencia del osteoimplante puede adquirir gran importancia, y pueden utilizarse en el osteoimplante partículas óseas superficial o parcialmente desmineralizadas y/o partículas óseas no desmineralizadas.

El osteoimplante puede incluir opcionalmente un componente o componentes biocompatibles adicionales tales como agentes de humectación, aglomerantes biocompatibles, cargas, fibras, plastificantes, agentes biostáticos/biocidas, agentes tensioactivos, agentes bioactivos, y similares. Pueden utilizarse asimismo vehículos cuando sea apropiado. De esta manera, además de contener elementos derivados del hueso, el osteoimplante puede poseer opcionalmente uno o más componentes distintos tales como partículas de refuerzo, fibras, cargas, sustancias inductoras del crecimiento óseo tales como factores de crecimiento, adhesivos, plastificantes, agentes flexibilizantes, agentes que facilitan la hidratación, agentes biostáticos/biocidas, analgésicos, hemostáticos, sustancias que imparten radiopacidad tales como esquirlas óseas no desmineralizadas, mallas metálicas, pasadores y tornillos estructurales, y similares. Ejemplos de partículas de refuerzo incluyen hueso cortical y esponjoso no desmineralizado, y hueso cortical y esponjoso parcialmente desmineralizado en cualquier forma, incluyendo partículas, láminas y partículas óseas conformadas, así como grafito o carbono pirolítico o cualquier otro material adecuado. Ejemplos de cargas incluyen material mineral tal como hidroxiapatita, fosfato tricálcico y otras sales de calcio, polvo de hueso, hueso cortical y esponjoso completamente no desmineralizado y parcial o completamente desmineralizado en cualquier forma, incluyendo partículas tales como polvo de hueso desmineralizado, láminas y partículas óseas conformadas, grafito o carbono pirolítico, biocristal u otros polímeros biocerámicos o naturales o sintéticos, por ejemplo, polímeros bioabsorbibles tales como poliglicoluro, polilactida, copolímero de glicoluro-lactida, y similares, y materiales no bioabsorbibles tales como almidones, poli(metacrilato de metilo), poli(tetrafluoroetileno), poliuretano, polietileno y nailon, otros materiales adecuados, o cualquier combinación de los mismos. Los plastificantes, agentes flexibilizantes y agentes que facilitan la hidratación adecuados incluyen compuestos polihidroxilados líquidos tales como glicerol, monoacetina, diacetina, y mezclas de los mismos. Los agentes biostáticos/biocidas adecuados incluyen antibióticos, povidona, azúcares, y mezclas de los mismos; los agentes superficiales adecuados incluyen los agentes tensioactivos no iónicos, catiónicos, aniónicos y anfóteros biocompatibles, y mezclas de los mismos. Los agentes bioactivos adecuados incluyen cualquier compuesto o entidad que altera, impide, activa o afecta de otro modo a sucesos biológicos o químicos. Por ejemplo, los agentes bioactivos pueden incluir, pero no están limitados a proteínas o péptidos osteogénicos o condrogénicos, sustancias contra el SIDA, sustancias contra el cáncer, antibióticos, inmunodepresores, sustancias antivirales, inhibidores de enzimas, hormonas, neurotoxinas, opioides, somníferos, antihistaminas, lubricantes, tranquilizantes, anticonvulsivos, relajantes musculares y sustancias contra el Parkinson, antiespasmódicos y contractores musculares incluyendo bloqueadores de canal, mióticos y anticolinérgicos, compuestos antiglaucoma, compuestos antiparásitos y/o antiprotozoicos, moduladores de las interacciones entre la celda y la matriz extracelular incluyendo inhibidores del crecimiento celular y moléculas de antiadherencia, agentes vasodilatadores, inhibidores del DNA, el RNA o la síntesis de proteínas, antihipertensores, analgésicos, antipirógenos, agentes antiinflamatorios esteroides y no esteroides, factores antiangiogénicos, factores angiogénicos, factores antisecretores, anticoagulantes y/o agentes antitrombóticos, anestésicos locales, colirios, prostaglandinas, antidepresivos, sustancias antipsicóticas, antivomitivos y agentes de diagnóstico. El osteoimplante puede poseer asimismo sustancias inductoras del crecimiento óseo que incluyen cualquiera de una variedad de sustancias médica y/o quirúrgicamente útiles descritas en lo que sigue.

Pueden añadirse de cualquier manera adecuada componentes adicionales tales como los descritos anteriormente. Los líquidos pueden impedir la expansión. En consecuencia, para los componentes que se añaden en forma líquida, puede ser deseable solidificar el líquido en el osteoimplante.

El osteoimplante puede estar configurado para su inserción en otro implante, tal como una jaula vertebral. Alternativamente, el osteoimplante puede utilizarse por sí mismo, por ejemplo en una abertura quirúrgica o un vacío anatómico, en el que es deseable que dicho osteoimplante se expanda desde un primer estado hasta un estado expandido. El osteoimplante puede absorber sangre y puede presentar de esta manera propiedades hemostáticas, en cuyo caso dicho osteoimplante puede utilizarse como un tapón.

El osteoimplante puede moldearse en cualquier forma adecuada. De esta manera, el osteoimplante puede estar configurado en una variedad de formas y tamaños que no están limitados mediante restricciones impuestas, por ejemplo, por el tamaño y/o el tipo de hueso donante que están disponibles para la construcción del osteoimplante. Las formas a título de ejemplo incluyen rectángulos, cuadrados, herraduras, cerillas, cilindros, esferillas, peletes, tiras semejantes a chicles, etc. Los expertos en la técnica reconocerán el campo de aplicación de cualquier forma dada. Por ejemplo, las formas tales como cuadrados y rectángulos son útiles en la fusión entre cuerpos, sea

5 cervical, torácica o lumbar, dado que entregan eficientemente un gran volumen de material del implante y pueden apilarse. Las formas tales como una cerilla pueden ser útiles para procedimientos mínimamente invasivos, tales como en el suministro a una zona de fusión entre cuerpos. Pueden utilizarse cilindros llenos como un asiento para un tornillo u otra pieza de herraje, o para proporcionar un tapón para un agujero con rebabas. Pueden utilizarse anillos y copas para suministrar jaulas u otros dispositivos de fusión entre cuerpos. Basándose en el grado de compresión (es decir, en la cantidad de material y en el tamaño del molde) y, para el hueso, el grado de desmineralización, puede conseguirse el grado deseado de porosidad del osteoimplante.

En una realización, los osteoimplantes están dispuestos como bloques de 5 mm por 20 mm, en tres alturas: 8 mm, 12 mm y 16 mm, para su utilización con jaulas intervertebrales.

10 Además, el osteoimplante puede funcionar como un vehículo y difundirse eficazmente, para una o más sustancias inductoras del crecimiento óseo que favorecen el crecimiento de hueso nuevo y/o aceleran la cicatrización. En dicha realización, el osteoimplante puede utilizarse con un dispositivo portador tal como un dispositivo de fusión intervertebral, o puede utilizarse por sí mismo.

JAULAS

15 Como se muestra en las figuras 1-3b, el osteoimplante 10 puede estar configurado como un inserto que se adapta a una cámara de injertos de un dispositivo 12 particular, tal como un dispositivo espinal estructural. En una realización, el osteoimplante puede utilizarse con una cámara de injertos que incluye una abertura pasante en la dirección de la parte superior a la inferior. Cuando está *in vivo*, el osteoimplante se expande dentro de la cámara de injertos, estando la expansión confinada por la cámara de injertos y las placas extremas vertebrales. De esta manera, hasta 20 el grado que el osteoimplante es capaz de expandirse, dicho osteoimplante hace contacto completo con las placas extremas, independientemente de si dichas placas extremas son no uniformes o cóncavas. El osteoimplante aumenta por ello la posibilidad de una fusión entre cuerpos exitosa.

Confinando el osteoimplante en una dirección, por ejemplo con una jaula, dicho osteoimplante es forzado a expandirse en otra dirección. De esta manera, la dirección de expansión puede estar controlada como se desee para 25 diversos procedimientos.

En la publicación PCT número US2005/065596 para implante intervertebral se describe una jaula adecuada para recibir el osteoimplante.

30 La figura 2 ilustra un dispositivo de fusión intervertebral 12 para la recepción de un osteoimplante 10 de acuerdo con una realización de la presente invención. La figura 3a ilustra un osteoimplante 10, insertado en el dispositivo de fusión intervertebral 12 de la figura 2, en el primer estado. La figura 3b ilustra un osteoimplante 10, insertado en el dispositivo de fusión intervertebral 12 de la figura 2, en un estado expandido. El dispositivo de fusión intervertebral 12 representado es simplemente un ejemplo de uno de dichos dispositivos que pueden utilizarse, y no está destinado a ser limitativo. El osteoimplante puede estar diseñado y configurado para ser recibido dentro de cualquier dispositivo adecuado de implante.

35 El osteoimplante puede insertarse en el dispositivo de fusión corporal intervertebral en su primer estado. Como se ha descrito anteriormente, el osteoimplante puede estar configurado en forma y tamaño para corresponderse, de modo general, a las dimensiones interiores del dispositivo de fusión corporal intervertebral. Alternativamente, el osteoimplante puede cortarse y/o manipularse para ajustar dentro de un dispositivo. El osteoimplante puede rehidratarse para su expansión hasta un tamaño aumentado a través de la adición, por ejemplo, de solución salina, 40 la propia sangre de un paciente, aspirado de médula ósea o agua. Puede preestablecerse la cantidad de expansión. Por ejemplo, con referencia particular a una realización en la que el osteoimplante está moldeado y seco, la expansión puede coincidir estrechamente con las dimensiones del material expandible antes de moldearse para formar el inserto. De esta manera, por ejemplo, el osteoimplante puede estar configurado para expandirse tanto como esté permitido por los confines del dispositivo de fusión corporal intervertebral y las placas extremas espinales, 45 ayudando por ello a un mayor contacto con las placas extremas vertebrales y una mayor conformidad en cirugía espinal.

50 En una realización, el osteoimplante puede utilizarse con cualquier dispositivo adecuado para su implantación en el cuerpo, tal como en el caso en que dicho dispositivo tiene una cámara interna. El osteoimplante está configurado de esta manera para corresponderse, de modo general, a las dimensiones de la cámara interna. Dicho dispositivo puede estar formado por cualquier material adecuado. Los materiales a título de ejemplo incluyen, pero no están limitados a metal (tal como titanio), polímero, plástico, material reabsorbible, o hueso tal como hueso de aloinjerto o autoinjerto. Además, dicho dispositivo puede tener cualquier forma y el osteoimplante puede configurarse utilizando un molde adecuado para coincidir con cualquier forma. De esta manera, por ejemplo, el dispositivo puede ser circular, cilíndrico, en forma de cuña, o conformado como una jaula (con o sin aberturas).

55 Las figuras 4-7 ilustran un osteoimplante utilizado con un dispositivo intervertebral. La figura 4 ilustra un osteoimplante 10 dentro de un dispositivo intervertebral 12 separado entre placas extremas vertebrales sustancialmente uniformes 14. Las figuras 5 y 6 ilustran un osteoimplante 10 dentro de un dispositivo intervertebral

12 separado entre placas extremas vertebrales no uniformes 16. Como se muestra en la figura 6, el osteoimplante 10 presenta características de osteoadaptación (“osteoonformingTM”), que se expande para contactar con las placas extremas 16. El osteoimplante aumenta por ello la posibilidad de una fusión entre cuerpos exitosa. Existen cuatro factores que contribuyen a una fusión vertebral exitosa: la osteoinductividad, la osteoconductividad, el soporte estructural y el contacto con las placas extremas maximizado. Como se muestra, el osteoimplante se expande para maximizar el contacto con las placas extremas. El dispositivo intervertebral proporciona soporte estructural, mientras que el osteoimplante proporciona características de osteoinducción y osteoconducción. De esta manera, un dispositivo intervertebral utilizado con el osteoimplante de la presente invención cumple los cuatro factores de contribución.

La figura 7 ilustra el tamaño de una realización del implante en su primer estado 20, el tamaño del implante como está expandido *in vivo* 22 y el crecimiento 24 de hueso nuevo en la zona a las cuatro semanas. Como se muestra, existe inicialmente un espacio de aproximadamente 4 mm entre el implante en su primer estado 20 y la placa extrema vertebral 26 adyacente. La expansión del osteoimplante llena *in vivo* dicho espacio. Aproximadamente a las cuatro semanas, el crecimiento óseo 24 en la zona es sustancialmente el mismo en las partes superior e inferior del implante.

MOLDES

En ciertas realizaciones, el osteoimplante puede fabricarse utilizando moldes. De esta manera, la configuración del osteoimplante puede estar controlada mediante la configuración del molde. La forma del molde puede estar configurada para corresponderse con una cavidad en la que se ajustará el osteoimplante. Para un ajuste satisfactorio con una jaula (o con otro implante), puede ser deseable en algunas realizaciones que el osteoimplante tenga dimensiones totales menores que la cavidad de la jaula. De esta manera, por ejemplo, el osteoimplante puede ser aproximadamente de 0 a 0,5 mm menor en longitud y anchura que la cavidad de la jaula para recibir el osteoimplante.

En una realización, se proporcionan moldes con dimensiones de longitud y anchura de la cavidad aproximadamente iguales a las de la jaula correspondiente. En otra realización, los moldes están preparados con dimensiones de longitud y anchura de la cavidad que son aproximadamente el 110% de las dimensiones correspondientes de la cavidad de la jaula, en cuyo caso las cavidades están sobredimensionadas de manera que, tras la contracción de la mayoría de los implantes durante su preparación, los mismos caerán dentro del intervalo de 0 a 0,5 mm menores en longitud y anchura que la cavidad de la jaula. Además, las esquinas de los moldes pueden tener un radio mayor que el radio de la cavidad interna de la jaula, para impedir que la unión pueda interferir con la inserción del implante. En una realización, la altura del molde del implante puede ser aproximadamente el 112% de la altura deseada del implante, para permitir la contracción.

OSTEOIMPLANTE QUE COMPRENDE PARTÍCULAS ÓSEAS

En ciertas realizaciones, el osteoimplante comprende partículas óseas. Las partículas óseas pueden comprender esquiras óseas esponjosas, fibras corticales, o una combinación de las mismas. Las partículas óseas pueden estar parcial o completamente desmineralizadas y/o combinadas con partículas óseas no desmineralizadas y/o con otros materiales. Aunque se hace referencia particular a partículas óseas de origen de aloinjerto, las partículas óseas utilizadas en la preparación del osteoimplante pueden obtenerse a partir de hueso cortical, esponjoso y/o corticoesponjoso que puede ser de origen autógeno, alogénico y/o xenogénico. Hueso porcino y bovino son tipos de tejidos óseos xenogénicos que pueden utilizarse individualmente o en combinación como fuentes para las partículas óseas. Las partículas pueden formarse fresando todo el hueso para producir fibras, hacer esquiras todo el hueso, cortando todo el hueso, fracturando todo el hueso en nitrógeno líquido o desintegrando de otro modo el tejido óseo. Las partículas pueden tamizarse opcionalmente para producir las de un tamaño específico.

En una realización, el osteoimplante comprende partículas óseas esponjosas desmineralizadas, que pueden estar opcionalmente complementadas con partículas óseas corticales. Aunque el hueso esponjoso no desmineralizado puede funcionar con alguna capacidad de soporte de carga en condiciones húmedas y secas, el hueso esponjoso desmineralizado actúa como un material esponjoso cuando está húmedo y presenta propiedades de “memoria” cuando se seca y se rehidrata posteriormente. Las partículas óseas pueden ser partículas óseas en polvo que poseen un amplio intervalo de tamaño de partícula, que varían desde polvos relativamente finos hasta granos bastos e, incluso, esquiras mayores. De esta manera, por ejemplo, las partículas óseas en polvo pueden variar en tamaño de partícula medio desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 1,2 cm y, con preferencia, desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 1 cm y poseen una relación promedio entre longitud media y grosor medio desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 3:1. Si se desea, las partículas óseas en polvo pueden clasificarse en tamaños diferentes para reducir o eliminar cualquier tamaño o tamaños menos deseables de partículas que pueden estar presentes.

Alternativamente, o en combinación con el polvo óseo antes mencionado, pueden utilizarse en esta memoria partículas óseas caracterizadas, de modo general, como alargadas y que poseen relaciones entre longitud media y grosor medio relativamente altas. Dichas partículas alargadas se denominan fibras y pueden obtenerse fácilmente por cualquiera de varios métodos, por ejemplo, fresando o cepillando la superficie de un hueso completo o una

sección relativamente grande de hueso. Utilizando una técnica de fresado, puede obtenerse una masa de partículas óseas alargadas que contiene al menos aproximadamente un 60 por ciento en peso, al menos aproximadamente un 70 por ciento en peso, o al menos aproximadamente un 80 por ciento en peso de partículas óseas alargadas que poseen una longitud media desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 200 mm o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 100 mm, un grosor medio desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 2 mm o desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 1 mm, y una anchura media desde aproximadamente 1 mm hasta aproximadamente 20 mm o desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 5 mm. Aunque puede utilizarse cualquier longitud, fibras más largas pueden realizar, de modo general, una mejor sujeción de las esquirlas óseas esponjosas. Las fibras más largas pueden mejorar asimismo la osteoconductividad. Las partículas óseas alargadas pueden poseer una relación entre longitud media y grosor medio de al menos aproximadamente 50:1 hasta aproximadamente 500:1, o más, o desde aproximadamente 50:1 hasta aproximadamente 100:1, y una relación entre longitud media y anchura media desde aproximadamente 10:1 hasta aproximadamente 200:1, o desde aproximadamente 50:1 hasta aproximadamente 100:1. Otro procedimiento para obtener partículas óseas alargadas, particularmente útil para piezas de hueso de hasta aproximadamente 100 mm de longitud, es la fresa de tratamiento de huesos descrita en la patente de EE. UU. número 5.607.269. La utilización de dicha fresa para huesos da como resultado la producción de tiras largas y delgadas que se rizan rápidamente a lo largo para proporcionar partículas óseas en espiral, de modo tubular. Si se desea, las partículas óseas alargadas pueden clasificarse en tamaños diferentes para reducir o eliminar cualquier partícula de tamaño menos deseable que pueda estar presente. Por su aspecto global, las partículas óseas alargadas pueden describirse como filamentos, fibras, roscas, tiras delgadas o estrechas, etc. En algunos usos del osteoimplante, por ejemplo cuando está implantado por sí mismo en un sitio quirúrgico, las partículas óseas pueden remodelarse y parcialmente reemplazarse por nuevo hueso anfitrión como incorporación de los progresos del osteoimplante *in vivo*.

El osteoimplante puede comprender partículas óseas que incluyen partículas óseas desmineralizadas, partículas óseas no desmineralizadas, y combinaciones de las mismas. Las partículas óseas pueden desmineralizarse completamente extrayendo sustancialmente todo el contenido mineral inorgánico de las partículas óseas, desmineralizarse parcialmente extrayendo una cantidad significativa, pero menor que la totalidad, del contenido mineral inorgánico de las partículas óseas, o desmineralizarse superficialmente extrayendo una menor cantidad del contenido mineral inorgánico de las partículas óseas. Las partículas óseas desmineralizadas inducen la formación de hueso nuevo en la zona del hueso desmineralizado y permiten el ajuste de las propiedades mecánicas globales del osteoimplante. Aunque las partículas óseas pueden estar, al menos parcialmente, desmineralizadas, la desmineralización incompleta de las partículas óseas esponjosas y/o de las corticales proporciona radiopacidad para diagnóstico.

Las partículas óseas no desmineralizadas desempeñan en el osteoimplante un papel mecánico inicial y continuado y, más adelante, un papel biológico. La desmineralización superficial o parcial produce partículas que contienen un núcleo no desmineralizado. Las partículas de este tipo pueden contribuir a la resistencia del osteoimplante, mediante su núcleo no desmineralizado. Dichas partículas juegan asimismo un papel biológico al ocasionar crecimiento de hueso nuevo mediante el proceso conocido como osteoinducción. La desmineralización completa produce partículas en las que casi todo el contenido mineral ha sido extraído de las mismas. Las partículas tratadas de este modo pueden contribuir a la osteoinductividad del osteoimplante y proporcionan un efecto de coherencia o unión. El grado de desmineralización puede estar controlado como una función de la duración del tratamiento (es decir, el tiempo de inmersión en un agente de desmineralización) y la resistencia del medio de tratamiento (es decir, ácido diluido o muy ionizado). De esta manera, el grado de "esponjosidad" o elasticidad puede seleccionarse para cumplir una aplicación clínica particular. En una realización, las partículas no desmineralizadas contribuyen a la resistencia mecánica al ser de un tamaño sustancial. En otra realización, las partículas óseas no desmineralizadas pueden estar unidas entre sí de tal manera que impidan la desintegración. En otra realización adicional, las partículas óseas no desmineralizadas pueden estar dispuestas en una estructura o material de retención. Alternativamente, las partículas óseas no desmineralizadas pueden presentarse de cualquier manera adecuada para mejorar la resistencia mecánica del osteoimplante.

Las partículas óseas pueden desmineralizarse de acuerdo con procedimientos conocidos y usuales para reducir su contenido mineral inorgánico. Los métodos de desmineralización extraen los componentes minerales inorgánicos del hueso utilizando soluciones ácidas. Dichos métodos son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Reddi et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 69, págs. 1601-1605 (1972). La ionización de la solución ácida, la forma de las partículas óseas y la duración del tratamiento de desmineralización determinarán el grado de desmineralización. A este respecto, se puede hacer referencia a Lewandrowski et al., J Biomed Materials Res, 31, págs. 365-372 (1996).

En un procedimiento de desmineralización adecuado, las partículas óseas son sometidas a una etapa de desengrasado/desinfección, seguida por una etapa de desmineralización ácida. En la etapa de desengrasado/desinfección, el hueso se coloca en una solución. Una solución de desengrasado/desinfectante a título de ejemplo es una solución acuosa de etanol, siendo el etanol un buen disolvente para lípidos y siendo el agua un buen vehículo hidrófilo para permitir que la solución penetre más profundamente en las partículas óseas. La solución acuosa de etanol desinfecta asimismo el hueso matando microbios y virus vegetativos. Por lo común, al menos, de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 40 por ciento en peso de agua (es decir, de aproximadamente un 60 a aproximadamente un 90 por ciento en peso de agente de desengrasado, tal como

alcohol) debería estar presente en la solución desinfectante de desengrasado para producir la eliminación y desinfección óptimas de lípidos en el período más corto de tiempo. Un intervalo de concentraciones de la solución de desengrasado varía desde aproximadamente un 60 hasta aproximadamente un 85 por ciento en peso de alcohol o aproximadamente un 70 por ciento en peso de alcohol. A continuación del desengrasado, las partículas óseas se sumergen en ácido para efectuar su desmineralización con el paso del tiempo. Los ácidos que pueden utilizarse en esta etapa incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos, tales como ácido peracético. Después del tratamiento ácido, las partículas óseas desmineralizadas se enjuagan con agua esterilizada para eliminar cantidades residuales de ácido y elevar por ello el pH. En caso de que se utilicen partículas óseas alargadas, se presentará algún entrelazamiento de las partículas óseas desmineralizadas húmedas. Las partículas óseas desmineralizadas húmedas pueden conformarse inmediatamente en cualquier configuración deseada o almacenarse bajo condiciones asépticas, ventajosamente en un estado liofilizado, para su tratamiento en un momento posterior. Como una alternativa al tratamiento y almacenamiento asépticos, las partículas pueden conformarse en una configuración deseada y esterilizarse utilizando métodos conocidos.

Las partículas óseas no desmineralizadas pueden utilizarse en combinación con partículas óseas desmineralizadas para dotar de resistencia adicional al osteoimplante. Las partículas óseas no desmineralizadas actúan como rigidizador, dotando de resistencia al osteoimplante y mejorando su capacidad para soportar carga. Las partículas óseas no desmineralizadas pueden utilizarse al tener un tamaño suficiente o al estar unidas entre sí para impedir la desintegración de manera que las partículas óseas no desmineralizadas pueden ayudar a que el osteoimplante soporte inicialmente carga. Las partículas óseas no desmineralizadas juegan asimismo un papel biológico al ocasionar crecimiento de hueso nuevo mediante osteoconducción. De esta manera, dichas partículas óseas son remodeladas y reemplazadas gradualmente por nuevo hueso anfitrión como incorporación de los progresos del osteoimplante con el paso del tiempo. No obstante, las partículas óseas no desmineralizadas no tienen que estar incluidas en el osteoimplante.

El osteoimplante se forma como sigue. Se dispone una pluralidad de partículas óseas. Las partículas óseas pueden comprender esquirlas óseas esponjosas desmineralizadas, fibras corticales desmineralizadas, o una combinación de las mismas. Puede utilizarse cualquier relación adecuada de tipos de hueso. De modo general, cada una de las partículas óseas esponjosas y las fibras óseas corticales pueden estar dispuestas aproximadamente del 1 al 100% del osteoimplante. En una realización específica, el osteoimplante puede comprender aproximadamente un 50% en peso de esquirlas óseas esponjosas y aproximadamente un 50% en peso de fibras óseas corticales. Las partículas óseas esponjosas pueden variar en tamaño, por ejemplo hasta aproximadamente 1,2 cm. En una realización, cada una de las partículas óseas esponjosas y las partículas óseas corticales varían desde aproximadamente 1 mm hasta aproximadamente 10 mm. De modo general, un osteoimplante que comprende una mayoría sustancial de esquirlas óseas esponjosas presenta unas buenas propiedades de expansión, pero es frágil y puede romperse durante su manipulación en el estado seco. En contraste a esto, un osteoimplante que comprende una mayoría sustancial de fibras óseas corticales presenta unas reducidas propiedades de expansión, pero osteoinductividad aumentada.

Una compresión aumentada del osteoimplante puede conducir a características de expansión aumentadas en el mismo. El osteoimplante puede estar configurado para expandirse hasta aproximadamente el tamaño de precompresión. En una realización, la compresión varía desde aproximadamente 2 mm hasta aproximadamente 20 mm. La compresión puede realizarse de cualquier manera adecuada. En una realización, las partículas óseas se comprimen mediante la aplicación de presión en la dirección de la expansión deseada.

Las partículas óseas (sean esquirlas óseas esponjosas, fibras óseas corticales, o una combinación de las mismas) se comprimen, se moldean juntas y, opcionalmente, se secan. Un osteoimplante sustancialmente libre de líquido presentará características de expansión aumentadas. De esta manera, puede ser deseable, pero no necesario, secar las partículas óseas. Si se desea, el secado puede conseguirse, por ejemplo, mediante liofilización o secado por congelación. El moldeo puede hacer que las partículas óseas formen una configuración sólida y compacta de dimensiones predeterminadas. De modo general, las dimensiones pueden corresponderse con las dimensiones del molde utilizado. La forma puede estar dimensionada de manera que coincida con otro dispositivo, o con un implante o una abertura quirúrgica. De esta manera, por ejemplo, el molde puede estar conformado para adaptarse al interior de un dispositivo de fusión corporal intervertebral en el que puede insertarse el osteoimplante.

Después de su implantación, el osteoimplante puede rehidratarse, por ejemplo utilizando una solución salina fisiológica (agua que contiene 0,9 g de NaCl/100 ml de agua) o agua, o la propia sangre de un paciente. Durante la rehidratación, la parte sólida liofilizada del osteoimplante se expande hasta un tamaño más grande. Debido a las propiedades de "memoria" del hueso esponjoso desmineralizado, descritas anteriormente, las partículas óseas esponjosas desmineralizadas pueden moldearse en cualquier forma adecuada para llenar cavidades dimensionadas o conformadas correspondientemente, o en formas geométricas que se utilizan para expandir y llenar cualquier forma dada menor que el tamaño expandido del osteoimplante o igual a dicho tamaño. Además, el grado de expansión desde la compresión (es decir, como una función del volumen del vacío a llenar) puede utilizarse para producir un implante, tal como un cuerpo esponjoso desmineralizado, con una porosidad particular. Pueden utilizarse asimismo agentes de esponjamiento distintos de solución salina fisiológica y/o agua, o además de los mismos.

OSTEOIMPLANTE QUE COMPRENDE MATERIAL SINTÉTICO

5 En ciertas realizaciones, el osteoimplante comprende un material sintético, es decir, un material distinto de hueso. El material sintético puede ser cualquier material adecuado para su utilización en la presente invención. En una realización, el material sintético puede ser un polímero expandible. En otra realización, el material puede ser un hidrogel comprimido y seco. Además, el osteoimplante puede comprender un material seudointético tal como un material esponjoso de colágeno o celulosa, que puede estar reticulado o tratado de otro modo. El osteoimplante puede comprender asimismo combinaciones de dichos materiales, y puede comprender además hueso. Puede utilizarse cualquier material adecuado, pero debería ser, de modo general, expandible, biocompatible y carente de capacidad inmunógena.

10 En otra realización, el osteoimplante puede comprender un hidrogel de glucosaminoglucano (GAG) químicamente reticulado, tal como el explicado por Kirker, et al., "Glycosaminoglycan Hydrogel Films as Bio-Interactive Dressings for Wound Healing"; Biomaterials 23 (2002), págs. 3661-3671. Dicho hidrogel puede comprender hialuronano, ácido hialurónico, sulfato de condroitina (CS) o glucosaminoglucano (GAG). El ácido hialurónico y el hialuronano son no inmunógenos y forman soluciones acuosas altamente viscosas. Las moléculas de GAG pueden estar químicamente
15 modificadas para adaptar sus propiedades fisicoquímicas y mecánicas, al tiempo que retienen su biocompatibilidad, biodegradabilidad y falta de capacidad inmunógena naturales.

Incluso en otras realizaciones, el osteoimplante puede comprender cualquier material, tal como un polímero, que sea expandible. Ejemplos de otros polímeros adecuados incluyen fluoropolímeros, poliolefinas y otros polímeros adecuados. Los fluoropolímeros adecuados incluyen homopolímeros de poli(tetrafluoroetileno) y copolímeros de poli(tetrafluoroetileno) en los que el comonómero es etileno, clorotrifluoroetileno, perfluoroalcoxitetrafluoroetileno y propileno fluorado. Las poliolefinas adecuadas incluyen polipropileno y polietileno. Además, los materiales expandibles adecuados pueden ser asimismo poli(tereftalato de etileno), poliestireno y polietileno de peso molecular
20 ultra alto.

En otra realización, el osteoimplante puede comprender un hidrogel elástico tal como el descrito en L. Sefc et al., "Development of Hydrogel Implants for Urinary Incontinence Treatment"; Biomaterials 23 (2002), págs. 3711-3715.
25

Además de propiedades de expansión, el material puede presentar propiedades osteoinductoras y/u osteoconductoras. Por ejemplo, los materiales sintéticos y el hueso esponjoso pueden presentar propiedades osteoconductoras, mientras que las partículas óseas corticales desmineralizadas pueden presentar propiedades osteoinductoras.

30 Además, cualquiera de los osteoimplantes descritos anteriormente, sean hueso, material sintético, o una combinación de los mismos, puede ser tratado para mejorar la osteoinductividad, como se describe en "Bone Matrix Compositions and Methods" ("Composiciones y métodos de matrices óseas"), K. Benham et al., publicación de patente PCT número WO2007/053850.

Ejemplo 1

35 Formación de osteoimplantes:

1:1 relación esquirlas esponjosas:fibras corticales.

Para un implante de 7mm, se comprimieron insertos hasta los 4 mm.

Para un implante de 15 mm, se comprimieron insertos hasta los 7 mm.

Se moldearon insertos utilizando moldes SLA.

40 Se colocaron los moldes en un congelador a -70° C durante una hora, y se liofilizaron a continuación utilizando un móvil de congelación durante 24 horas.

Los implantes se numeraron de pieza 11 a pieza 16. Las piezas 11, 12 y 13 fueron para un implante de 7 mm. Las piezas 14, 15 y 16 fueron para un implante de 15 mm.

Ensayos:

45 Después de la liofilización, se pesaron y midieron todos los insertos utilizando un calibre digital calibrado.

Se tomaron mediciones a los 5 minutos, a los 60 minutos y a las 24 horas, mientras se rehidrataban. Todas las mediciones están en mm.

Resultados

50 La figura 8 ilustra un osteoimplante después de una rehidratación de 0 minutos. La figura 9 ilustra un osteoimplante después de una rehidratación de 30 minutos.

ES 2 402 056 T3

Pieza 11

	Recuento de esquirlas	Peso	Longitud	Anchura	Altura	Expansión
Después de la liofilización (0 min)		0,31	17,28	5,39	6,3	
Rehidratación de 5 min					10,0	3,7
Rehidratación de 60 min					12,21	5,91
Rehidratación de 24 horas					14,03	7,73
Recuento de esquirlas	5					

Pieza 12

	Recuento de esquirlas	Peso	Longitud	Anchura	Altura	Expansión
Después de la liofilización (0 min)		0,33	17,58	5,22	5,93	
Rehidratación de 5 min					9,64	3,71
Rehidratación de 60 min					15,48	9,55
Rehidratación de 24 horas					17,11	11,18
Recuento de esquirlas	8					

5 Pieza 13

	Recuento de esquirlas	Peso	Longitud	Anchura	Altura	Expansión
Después de la liofilización (0 min)		0,37	17,86	5,26	6,16	
Rehidratación de 5 min					9,1	2,94
Rehidratación de 60 min					18,8	12,64
Rehidratación de 24 horas					21,05	14,89
Recuento de esquirlas	10					

Pieza 14

	Recuento de esquirlas	Peso	Longitud	Anchura	Altura	Expansión
Después de la liofilización (0 min)		0,47	17,46	5,32	13,1	
Rehidratación de 5 min					17,01	3,91
Rehidratación de 60 min					21,56	8,46
Rehidratación de 24 horas					24,56	11,46
Recuento de esquirlas	10					

ES 2 402 056 T3

Pieza 15

	Recuento de esquirlas	Peso	Longitud	Anchura	Altura	Expansión
Después de la liofilización (0 min)		0,51	17,85	5,34	12,9	
Rehidratación de 5 min					16,53	3,63
Rehidratación de 60 min					21,54	8,64
Rehidratación de 24 horas					21,58	8,68
Recuento de esquirlas	8					

Pieza 16

	Recuento de esquirlas	Peso	Longitud	Anchura	Altura	Expansión
Después de la liofilización (0 min)		0,48	18,03	5,14	13,13	
Rehidratación de 5 min					17,81	4,68
Rehidratación de 60 min					19,81	6,68
Rehidratación de 24 horas					20,23	7,1
Recuento de esquirlas	10					

5 Resultados para un implante de 7 mm

	Esquirla	Peso	Expansión
	5	0,31	7,73
	8	0,33	11,18
	10	0,37	14,89
Media	7,7	0,34	11,27
Desviación estándar	2,5	0,03	3,58

Resultados para un implante de 15 mm

	Esquirla	Peso	Expansión
	10	0,47	11,46
	8	0,51	8,68
	10	0,48	7,1
Media	9,3	0,49	9,08
Desviación estándar	1,2	0,02	2,21

10 Se efectuaron experimentos de ajuste funcional de insertos óseos para ensayar el ajuste del inserto óseo dentro de diversos dispositivos de fusión intervertebral. Los experimentos consideraron hueso rehidratado y hueso no rehidratado.

15 Se hizo un intento para insertar el osteoimplante en una abertura de un dispositivo de fusión intervertebral. En algunos casos, el hueso fue rehidratado durante un minuto en solución salina, en un vaso de precipitación, para facilitar un ajuste más sencillo. En otros, se utilizó la manipulación, tal como el corte del osteoimplante, para ajustar dicho osteoimplante. Se hicieron observaciones con referencia al daño y a si se podría insertar completamente el osteoimplante. El dispositivo y el inserto se colocaron en solución salina, en un vaso de precipitación, y se permitió

que siguieran rehidratándose. Las observaciones de expansión con el paso del tiempo demostraron que, independientemente de los medios utilizados para ajustar el osteoimplante dentro del dispositivo de fusión, el osteoimplante mantenía sus características de expansión.

5 Las figuras 10 a 12 ilustran un ensayo de inserción/expansión de un osteoimplante 30 de acuerdo con una realización de la presente invención. Como se muestra, el osteoimplante 30 se forma en la figura 10 y se ensaya dentro de un dispositivo 32 en las figuras 11 y 12.

Ejemplo 2

10 La Tabla I ilustra los resultados de estudios que evalúan las características de expansión de osteoimplantes que comprenden el 100% de fibras frente a osteoimplantes que comprenden el 100% de esquirlas. En los osteoimplantes que comprenden el 100% de esquirlas óseas esponjosas, las esquirlas varían en tamaño desde 1,7 mm hasta 10 mm. Los implantes de ensayo se realizaron utilizando una compresión de 10 mm.

100% Fibras					100% Esquirlas					
	Comienzo	60 min	Expansión	% Expansión		Comienzo	60 min	Expansión	% Expansión	Recuento de esquirlas
	14,53	16,61	2,08	14,3		14,08				15
	14,25	16,94	2,69	18,9		13,78	17,93	4,15	31,0	17
	14,86	16,89	2,03	13,7		13,85	19,31	5,46	39,4	17
	14,55	16,81	2,27	15,6		13,90	18,62	4,81	34,6	16,33
Desv Med	0,31	0,18	0,37		Desv Med	0,16	0,98	0,93		1,15
	Comienzo	60 min	Expansión	% Expansión		Comienzo	60 min	Expansión	% Expansión	Recuento de esquirlas
	6,99	8,39	1,4	20,0		6,99	15,49	8,50	121,6	13
	6,75	8,60	1,85	27,4		6,77	15,00	8,23	121,6	12
	6,93	8,61	1,68	24,2		6,82	15,39	8,57	125,7	13
	6,89	8,53	1,64	23,08		6,86	15,29	8,43	122,9	12,67
Desv Med	0,12	0,12	0,23		Desv Med	0,12	0,26	0,18		0,58

Tabla I

15 Como puede verse en la Tabla I, los osteoimplantes que comprendían el 100% de fibras se expandieron, de modo general, aproximadamente 2 mm. Los osteoimplantes que comprendían el 100% de esquirlas se expandieron, de modo general, aproximadamente 14 mm. Así, en estas realizaciones, las fibras se expandieron menos que su compresión, mientras que las esquirlas se expandieron más que su compresión.

Ejemplo 3

20 Técnicas de medición de la expansión y datos de la expansión. Cuando se utiliza dentro de otro implante (tal como una jaula de fusión vertebral), el osteoimplante está confinado en sus lados por la jaula y en sus extremos por las placas extremas vertebrales. La figura 13 ilustra una expansión a título de ejemplo de un osteoimplante 40 en una jaula vertebral 42. Como se muestra, las esquirlas y las fibras tienden a no extruirse hacia fuera de las ventanas de la jaula. Se midió una expansión equivalente de los implantes mientras se estaban insertando en jaulas. Las dimensiones secas se midieron antes de poner los implantes en la jaula. Durante la hidratación, como los implantes se expandieron, el material se extendió más allá de las partes superiores de las jaulas. Se utilizaron calibres para medir la altura total de los implantes, cuando se extendían más allá de ambos extremos de las jaulas. La diferencia entre la altura hidratada y la altura seca es la expansión.

25

Para la mayoría de los ensayos, se determinó la expansión como una función del tiempo tomando mediciones a intervalos de 10 ó 15 minutos hasta una hora. Se registraron, a veces, mediciones adicionales más allá de una hora.

ES 2 402 056 T3

Se completó la expansión, de modo general, después de una hora y solamente se utilizaron puntos temporales de una hora para dar a conocer las cifras de la expansión.

5 Como se ha descrito anteriormente, se utilizó la expansión a los 60 minutos como la base para comparar una muestra con otra. Los datos se analizaron para ver qué efecto tenían sobre la expansión las variables de proceso tales como la cantidad de compresión, el recuento de esquirlas, el peso del implante y el tamaño del implante. Aunque los valores de la expansión variaron, la mayoría de las muestras cumplieron el objetivo de una expansión de 4 mm.

Aunque hubo diferencias en cómo se midió la expansión, los datos se recopilaron para cada ensayo utilizando métodos consistentes. La identificación de los ensayos y las muestras se resume en la Tabla II que sigue.

ID del ensayo	Número de secuencia	Tipo de molde	Compresión	Media Exp; desv. Est.
Ensayo 2	11-13	Lumbar, pequeño	4	9,4; 3,4
	14-16	Lumbar, grande	8	7,9; 1,1
Ensayo 3	1-3	Lumbar, pequeño	4	5,4; 0,5
	4-6	Lumbar, grande	8	5,4; 0,3
Ensayo 3a	7-9	Lumbar, pequeño	15	14,3; 2,5
	10-12	Lumbar, grande	15	14,5; 3,5
Ensayo 4	1-3	Lumbar, pequeño	8	4,5; 1,2
	4-6	Lumbar, grande	8	4,4; 1,1
Ensayo 4a	7-9	Lumbar, pequeño	8	2,2; 0,5
	10-12	Lumbar, grande	8	3,3; 0,5
Ensayo 4b	13-15	Lumbar, pequeño	8	2,3; 0,05
	16-18	Lumbar, grande	8	3,1; 0,2
Ensayo 7	1-3	Lumbar, pequeño	10	6,7; 1,3
	4-6	Lumbar, grande	10	4,7; 0,2
	7-9	Lumbar, pequeño	10	4,8; 0,3
	10-12	Lumbar, grande	10	6,1; 0,6
	13-15	Lumbar, pequeño	10	7,6; 1,2
	16-18	Lumbar, grande	10	7,4; 1,5
	19-21	Lumbar, pequeño	10	6,5; 0,1
Ensayo 8	22-24	Lumbar, grande	10	5,6; 0,5
	1-12	Lumbar, grande	10	4,8; 0,8
Ensayo 9	13-24	Lumbar, pequeño	10	3,7; 0,6
	1-12	Lumbar, grande	10	4,5; 0,4

10

Tabla II

15

La Tabla III enumera la compresión y la expansión para diversos tipos de implante:

Tipo de implante	Compresión	Ensayo #	Expansión, mm
Lumbares altas	10 mm	9	4,5 ± 0,4
Lumbares altas	10 mm	8	4,8 ± 0,8
Lumbares bajas	10 mm	8	3,7 ± 0,6
Lumbares altas	10 mm	7	6,0 ± 1,0
Lumbares bajas	10 mm	7	6,1 ± 0,9
Lumbares altas	8 mm	4	4,8 ± 1,6
Lumbares bajas	8 mm	4	3,0 ± 0,9

Tabla III

La Tabla IV enumera los valores de la expansión para diversas realizaciones a título de ejemplo.

Valores de la expansión			
Muestras comprimidas 4 mm	Muestras comprimidas 15 mm	Muestras comprimidas 8 mm	Muestras comprimidas 10 mm
7,4 ± 0,7 mm	14,4 mm ± 0,7 mm	4,1 mm ± 0,4 mm	5,0 mm ± 0,9 mm

Tabla IV

5 Ejemplo 4

Se prepara un hidrogel de glucosaminoglucano como se describe en: Kirker, et al., "Glycosaminoglycan Hydrogel Films as Bio-Interactive Dressings for Wound Healing"; Biomaterials 23 (2002), págs. 3661-3671. Como se describe en el documento de Kirker, puede utilizarse cualquiera de hialuronano (HA) o sulfato de condroitina (CS) o glucosaminoglucano (GSG).

10 Se sintetiza HA-ADH: Se disuelve HA en agua a 5 mg/ml. Se añaden en forma sólida 5 M equivalentes de dihidrazida adípica (ADH) y 3 equivalentes de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI), al tiempo que se mantiene el pH en 4,75 por la adición de 1,0 N HCl. La reacción se detiene elevando el pH de la mezcla de reacción hasta 7,0, seguido por una diálisis exhaustiva. La solución se centrifuga a continuación y se liofiliza el sobrenadante.

15 Se sintetiza CS-ADH: Se disuelve sulfato de condroitina (CS) en agua a 25 mg/ml. Se añaden en forma sólida 5 M equivalentes de dihidrazida adípica (ADH) y 2 equivalentes de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI), al tiempo que se mantiene el pH en 4,75 por la adición de 1,0 N HCl. La reacción se detiene elevando el pH de la mezcla de reacción hasta 7,0, seguido por una diálisis exhaustiva. La solución se centrifuga a continuación y se liofiliza el sobrenadante.

20 El GAG-ADH (HA-ADH o CS-ADH) se disuelve en agua (5 mg/ml para HA-ADH y 25 mg/ml para CS-ADH) para formar la Solución A. El PEG-dial se disuelve en agua en una concentración de 50 mg/ml para formar la Solución B. Se añaden volúmenes de las Soluciones A y B a una pequeña cubeta de poliestireno para proporcionar equivalentes deseados de funcionalidades de aldehído e hidrazida, y las soluciones son mezcladas con suave movimiento de turbulencia. Se forma un hidrogel en 60 segundos a temperatura ambiente. La mezcla se agita suavemente sobre

una plataforma orbital durante 24 horas adicionales a 25 grados Celsius para obtener un hidrogel sólido y uniforme. El hidrogel se almacena durante la noche para permitir la evaporación del disolvente y proporcionar de esta manera una película de HA flexible, que se esponja al rehidratarse en soluciones acuosas. Las películas de HA-ADH pueden prepararse utilizando una relación aldehído:ADH de 1:1. Las películas de CS-ADH pueden prepararse con una relación de 1:4.

El hidrogel es disolvente fundido con agua dentro de vasos de precipitación cilíndricos de 90 mm de diámetro, hasta una profundidad de aproximadamente 30 mm. Después del moldeo, el material se pone en un horno a 40 grados C hasta que se seca. Tras extraerlas del horno, las láminas moldeadas se extraen de los vasos de precipitación y se trocean en partículas en tamaños de aproximadamente 3 a 6 mm. Las partículas de hidrogel son mezcladas con fibras DBM húmedas en una relación volumétrica 50/50 y puestas dentro de moldes de implante. Los moldes se ponen en un horno a 40 grados C hasta que se secan y, a continuación, se sacan y se envasan. Tras la hidratación (después de la implantación), las partículas de hidrogel se expanden y hacen que todo el implante se expanda.

Ejemplo 5

Se prepara un hidrogel de glucosaminoglucano como se describe en Kirker, et al., "Glycosaminoglycan Hydrogel Films as Bio-Interactive Dressings for Wound Healing"; Biomaterials 23 (2002), págs. 3661-3671, y se describe en el Ejemplo 3 anterior.

La solución de hidrogel es mezclada con fibras DBM (solución de DBM/Hidrogel del 25/75) para formar una suspensión de fibras-hidrogel. La suspensión de fibras-hidrogel se vierte en moldes de implante y se pone a continuación en un horno a 40 grados C hasta que se seca. Los moldes están sobredimensionados de manera que el producto seco es del tamaño deseado. Después de su implantación, la parte del hidrogel se esponja y hace que el implante se expanda para llenar el espacio por defecto.

Ejemplo 6

Se prepara un hidrogel de 2-hidroxietil metacrilato complementado con ácido de metacrilato, como se describe en L. Sefc et al., "Development of Hydrogel Implants for Urinary Incontinence Treatment"; Biomaterials 23 (2002), págs. 3711-2715. El 2-hidroxietil metacrilato (HEMA) es mezclado con ácido metacrílico recién destilado. Se añade una solución de persulfato de amonio en agua. Dicha solución se inyecta en un tubo de silicona mediante una jeringuilla y se cierra el segundo extremo del tubo. El tubo es sumergido en una solución al 5% de piro-sulfato de sodio durante 24 horas. Después de ello, ambos extremos del tubo se abren y se insertan en hexano (10 minutos), sacándose y lavándose el polímero mediante etanol (24 horas), agua (3 días), una solución al 1% de hidróxido de sodio (1 día) y, finalmente, de nuevo mediante agua (10 días, agua potable que se cambia cada día). El hidrogel se corta en rodillos de 15 mm que se secan de forma natural al aire libre (de 2 a 3 días) y se colocan dentro de un vial, y se cierra. Este método se lleva a cabo en una sala estéril pura (máximo 100 partículas en 1 m³) bajo una lámpara bactericida.

Las partículas resultantes tienen 1,6 mm de diámetro y una longitud de 4,5 mm. Las partículas de hidrogel son mezcladas con fibras DBM húmedas en una relación volumétrica 50/50 y puestas dentro de moldes de implante. Los moldes se ponen en un horno a 40 grados C hasta que se secan y, a continuación, se sacan y se envasan. Tras la hidratación (después de la implantación), las partículas de hidrogel se expanden hasta los 3,9 mm de diámetro y los 11 mm de longitud, haciendo que todo el implante se expanda.

Ejemplo 7

Un material esponjoso de celulosa es rehidratado y cortado en cubos de 4 mm. Los cubos de 4 mm son mezclados con fibras DBM húmedas en una relación volumétrica 50/50 y puestos dentro de moldes de implante. Los moldes se colocan en un congelador a -70 grados C hasta que se congelan, y se colocan a continuación en un liofilizador hasta que se secan.

REIVINDICACIONES

1. Un osteoimplante (10), que comprende:
partículas óseas esponjosas desmineralizadas; y
partículas óseas corticales desmineralizadas;
- 5 caracterizado porque el osteoimplante presenta un primer estado (20) y un estado expandido (22), consiguiéndose el estado expandido tras la implantación del osteoimplante.
2. El osteoimplante (10) según la reivindicación 1, en el que las partículas óseas esponjosas desmineralizadas son esquirlas óseas esponjosas desmineralizadas en el intervalo de tamaño de 1 a 10 mm.
- 10 3. El osteoimplante (10) según la reivindicación 1, en el que las partículas óseas corticales desmineralizadas son fibras óseas corticales desmineralizadas en el intervalo de tamaño de 1 a 10 mm.
4. El osteoimplante (10) según la reivindicación 1, en el que el osteoimplante es, al menos, 4 mm mayor en una dirección en el estado expandido (22) que en el primer estado (20).
5. El osteoimplante (10) según la reivindicación 1, en el que el osteoimplante (10) puede adaptarse a una parte interior de un dispositivo (12), de manera que dicho osteoimplante (10) puede insertarse en el dispositivo (12).
- 15 6. El osteoimplante (10) según la reivindicación 1, que comprende además un aditivo biocompatible.
7. El osteoimplante (10) según la reivindicación 1, en el que el osteoimplante (10) es, al menos, aproximadamente un diez por ciento mayor en una dirección en el estado expandido (22) que en el primer estado (20).
8. El osteoimplante (10) según la reivindicación 1, en el que el implante es osteoinductor.
9. El osteoimplante (10) según la reivindicación 1, en el que el implante es osteoconductor.
- 20 10. El osteoimplante (10) según la reivindicación 1, en el que el implante está restringido por una membrana biocompatible y biodegradable.
11. El osteoimplante (10) según la reivindicación 10, en el que la membrana se desintegra tras la exposición a la humedad.
12. El osteoimplante (10) según la reivindicación 1, en el que el implante está seco en el primer estado (20).
- 25 13. El osteoimplante (10) según la reivindicación 1, en el que el osteoimplante (10) es de soporte de carga.
14. El osteoimplante (10) según la reivindicación 1, en el que el osteoimplante (10) es absorbente de sangre y actúa como un tapón hemostático.
15. El osteoimplante (10) según la reivindicación 1, en el que el estado expandido (22) varía desde el primer estado (20) solamente en una dirección.
- 30 16. El osteoimplante (10) según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, consiguiéndose el estado expandido (22) tras la exposición a líquido *in vivo*.
17. Un sistema de implante que comprende un osteoimplante (10) según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, y un dispositivo de fusión intervertebral (12); estando situado el implante (10) dentro del dispositivo de fusión intervertebral (12);
- 35 en el que el implante (10) se extiende más allá del dispositivo de fusión intervertebral (12) al menos en una dirección cuando está en el estado expandido (22).
18. El sistema de implante según la reivindicación 17, en el que el dispositivo de fusión intervertebral (12) controla una dirección de expansión del implante (10).
19. El sistema de implante según la reivindicación 17, en el que el sistema de implante puede adaptarse a la forma geométrica de cuerpos vertebrales adyacentes después de ser implantado.
- 40

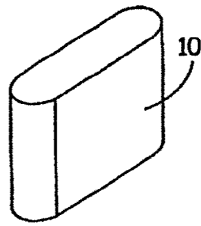


FIG. 1

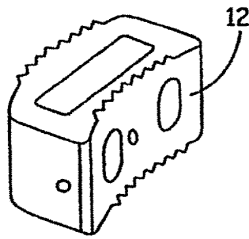


FIG. 2

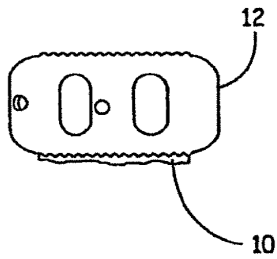


FIG. 3a

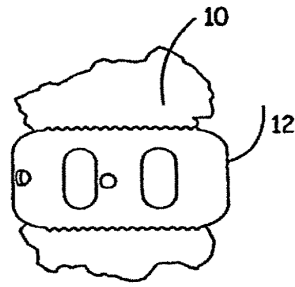


FIG. 3b

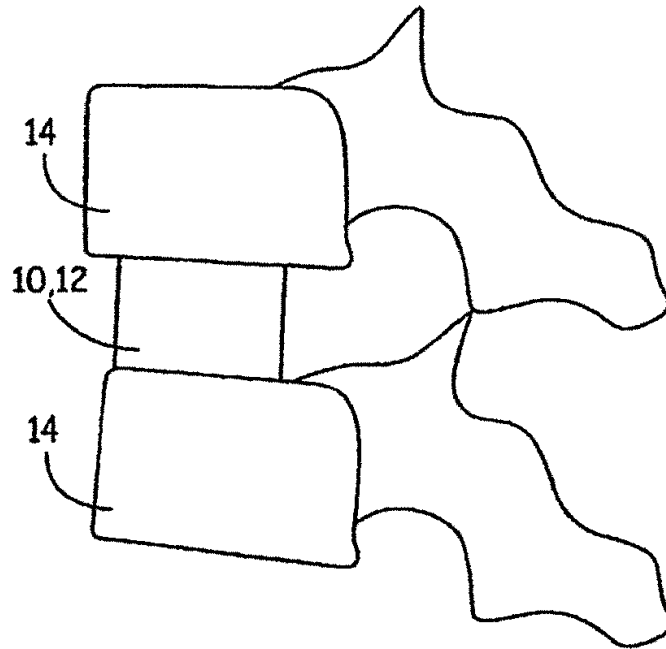


FIG. 4

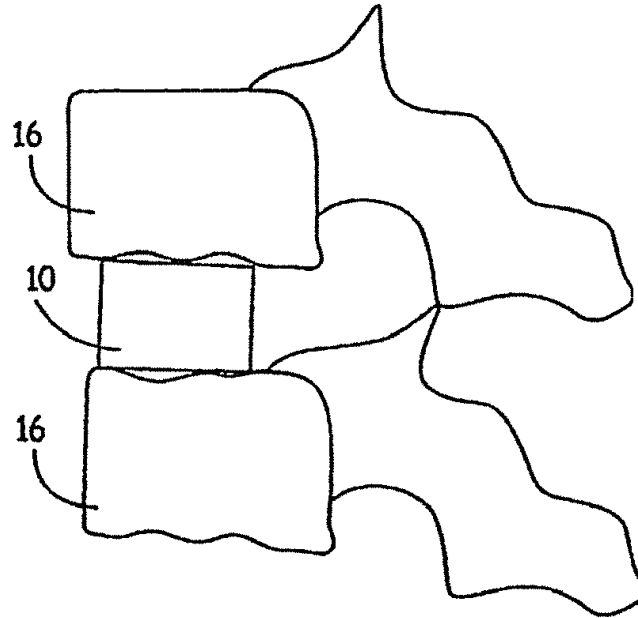


FIG. 5

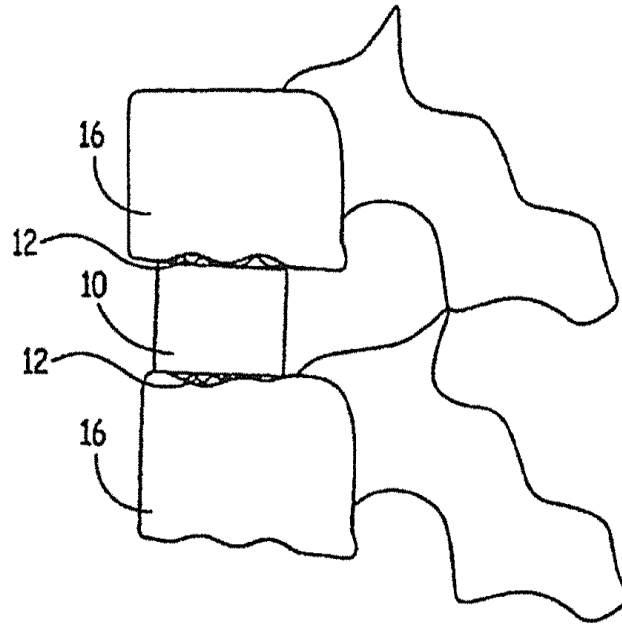


FIG. 6

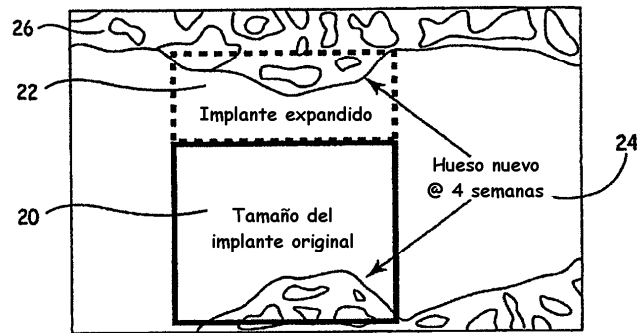


FIG. 7

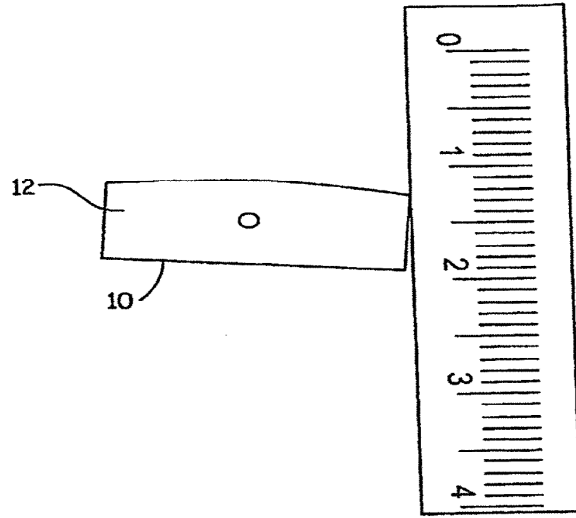


FIG. 8

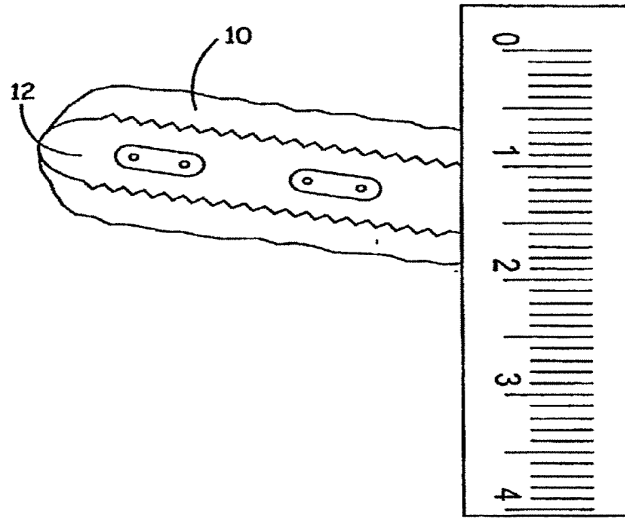


FIG. 9

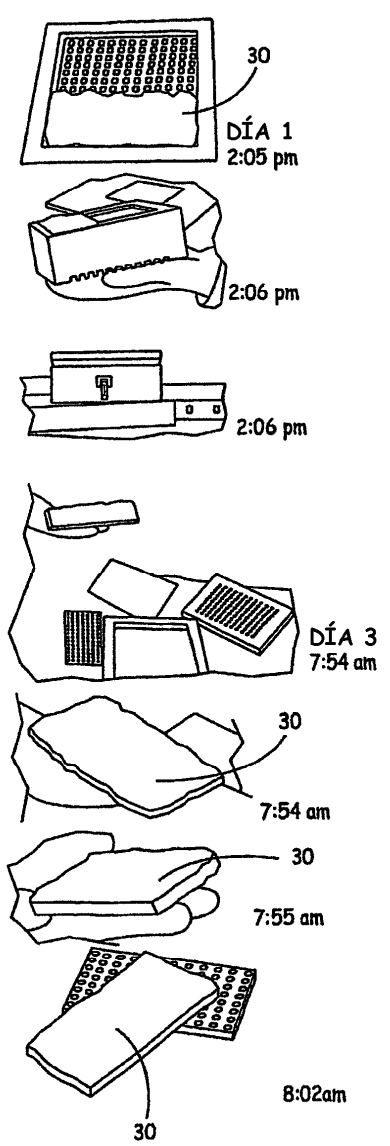


FIG. 10

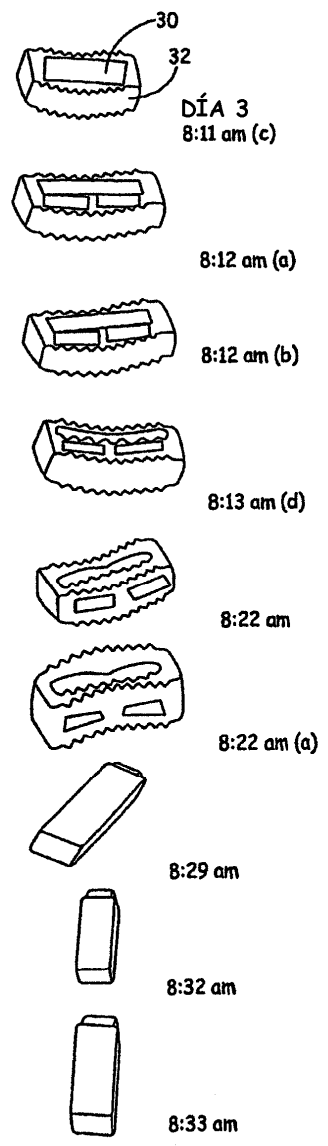


FIG. 11

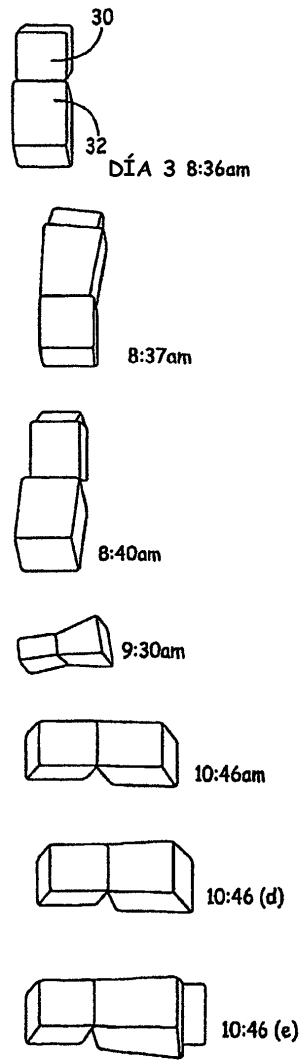


FIG. 12