

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 441**

51 Int. Cl.:

A61K 38/18 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61L 27/22 (2006.01)
A61L 27/24 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 27/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.1996 E 03015894 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 1364656**

54 Título: **Uso de proteínas morfogenéticas óseas para cicatrización y reparación de uniones de tejido conjuntivo**

30 Prioridad:

05.06.1995 US 462497

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

29.01.2014

73 Titular/es:

GENETICS INSTITUTE, LLC (50.0%)
87 Cambridge Park Drive
Cambridge, MA 02140, US y
NEW YORK SOCIETY FOR THE RELIEF OF THE
RUPTURED AND CRIPPLED MAINTAINING THE
HOSPITAL FOR SPECIAL SURGERY (50.0%)

72 Inventor/es:

WOZNEY, JOHN M.;
RODEO, SCOTT A.;
WARREN, RUSSEL F. y
HANNAFIN, JO A.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 440 441 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

Uso de proteínas morfogenéticas óseas para cicatrización y reparación de uniones de tejido conjuntivo

La presente invención se refiere al campo de reparación de tejido, específicamente a la regeneración de una unión funcional entre tejido tendinoso o ligamentoso al hueso. Esta unión funcional puede destruirse a causa de traumatismos o tensiones o por una enfermedad degenerativa o congénita. Por tanto, la presente invención puede ser útil en cirugía reconstructiva u otros procedimientos para la regeneración de una unión funcional entre tejido tendinoso o ligamentoso y el hueso.

Antecedentes de la invención

Antecedentes de la incidencia y la etiología de la necesidad:

Aunque varios procedimientos quirúrgicos reconstructivos dependen de una firme cicatrización o unión de tejido conjuntivo, en particular tendones o ligamentos, al hueso, poco se sabe sobre el proceso de cicatrización en la interfaz tendón-hueso. Dado que el sitio de la fijación del injerto al hueso representa el área más débil en el periodo postransplante temprano, los procedimientos para mejorar la fuerza de la fijación temprana del injerto tienen una aplicación clínica. Esto es de particular importancia en operaciones de la rodilla, el hombro, la cadera, las manos, los tobillos y los codos.

El desarrollo de la inserción de tendones o ligamentos al hueso se conoce poco. El sitio de inserción está mediado por fibras de colágeno que se conocen como "fibras de Sharpey", que son continuas desde el tendón al hueso. Se piensa que las fibras de Sharpey se forman en el esqueleto en desarrollo mediante mineralización progresiva del ligamento o las fibras de colágeno del periostio haciendo avanzar el hueso durante el crecimiento. En los estudios se ha indicado que el hueso cicatriza en el tendón mediante crecimiento en el hueso hacia la interfaz fibrovascular que se forma inicialmente entre el tendón y el hueso. Existe una mineralización progresiva del tejido de la interfaz con la posterior increscencia ósea hacia el tendón externo. A pesar de la evidencia de que el hueso crece dentro de tejido colagenoso, el mecanismo de dicha increscencia ósea y la eficacia y la fuerza de la unión siguen sin estar determinados. En un estudio anterior de cicatrización tendón-hueso se demostró la formación de una interfaz de tejido fibroso entre el tendón y el hueso. Rodeo y col., *J. Bone and Joint Surgery*, 75-A: 1795-1803 (1993).

De acuerdo con lo anterior, a pesar de los grandes esfuerzos en este campo sigue existiendo una necesidad de un procedimiento eficaz de reparación de una unión funcional entre tejido tendinoso o ligamentoso y hueso.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere al uso de un heterodímero de BMP que consiste en BMP-2 y BMP-6 para la preparación de una composición farmacéutica para la regeneración de una unión funcional entre tejido tendinoso o ligamentoso y hueso. La composición se puede usar para tratar pacientes con uniones desprendidas o degeneradas del tendón o el ligamento al hueso. Algunos ejemplos incluyen cirugía reconstructiva en la rodilla, el hombro, las manos, los tobillos y los codos. Áreas concretas en las que la presente invención puede ser útil incluyen reconstrucción del ligamento cruzado anterior (LCA) o el manguito de los rotadores. Los usos y las composiciones de la presente invención son ventajosos en cuanto a que usan heterodímeros de proteínas osteogénicas que se pueden producir mediante tecnología de ADN recombinante y, por tanto, sin de suministro potencialmente ilimitado. Los usos y las composiciones de la presente invención son también ventajosos en cuanto a que la regeneración del aparato de unión se puede acelerar o puede ser de mayor fuerza última y la unión formada entre tejido tendinoso o ligamentoso y el hueso puede alcanzar una fuerza funcional poco después de efectuar la cirugía o la reparación. Los usos y las composiciones de la presente invención son también ventajosos en cuanto a que induce la regeneración de la unión funcional entre tejido tendinoso o ligamentoso y el hueso, al tiempo que se minimiza o evita la formación de tejido fibroso o de granulación en la interfaz entre los tipos de tejido.

Los usos de la presente invención son particularmente aplicables a la fijación de un tendón redondo en un túnel óseo o un tendón plano sobre una superficie ósea. Varios ejemplos clínicos son relevantes. Un ejemplo clínico habitual es la reconstrucción del ligamento cruzado anterior (LCA). La reconstrucción se puede realizar usando el tercio central del tendón rotuliano con un bloque óseo unido desde la tibia y la rótula o usando los tendones semitendinoso y grácil. Los beneficios del uso del tendón rotuliano incluyen una fijación ósea inmediata que permita una rehabilitación postoperatoria agresiva y una mayor fuerza. No obstante, el uso del tercio central del tendón rotuliano se ha asociado con secuelas adversas, incluyendo fractura de rótula, rotura del ligamento rotuliano y degeneración de la articulación patelofemoral. Los beneficios del uso de los tendones semitendinoso y grácil incluyen una obtención más fácil del injerto, sin alterar el mecanismo extensor de la rodilla, mayor fuerza en el cuádriceps un año después de la operación y una pérdida mínima de la fuerza de los músculos isquiotibiales. El principal inconveniente es la inquietud sobre la fuerza de la fijación del tendón dentro de los túneles óseos y el riesgo de fallo del injerto en el lugar de la fijación. La principal diferencia entre estos dos procedimientos de reconstrucción del ligamento es la fijación del injerto.

El uso de un heterodímero de BMP que consiste en BMP-2 y BMP-6 para aumentar la cicatrización tendón-hueso puede tener como resultado mejores procedimientos para usar los tendones semitendinoso y grácil para la

reconstrucción del LCA, de modo que se obvia el defecto de la rótula y la alteración del mecanismo extensor concomitante inherente a la extracción del ligamento rotuliano. Las evaluaciones preclínicas indican que la rhBMP-2 mejora la cicatrización temprana del hueso a un injerto de tendón, como se demuestra mediante evaluación histológica y biomecánica. La mayor fuerza de la fijación tendón-hueso permitirá una rehabilitación más temprana y agresiva, lo que tiene como resultado un retorno más pronto a las actividades normales, trabajo o deportes.

Otros ejemplos clínicos habituales para los que la invención tiene una aplicación directa incluyen los siguientes: Reparación del tendón del manguito de los rotadores a la tuberosidad mayor del húmero, refijación del glenoideo humeral al cuello escapular, reconstrucción de los ligamentos laterales del tobillo usando un injerto de tendón colocado a través de los túneles óseos, reconstrucción del ligamento colateral tibial del codo o la rodilla usando un injerto de tendón fijado a la superficie del hueso o a través de los túneles óseos, reconstrucción del ligamento colateral cubital del dedo pulgar usando un injerto de tendón colocado en un túnel óseo y reparación de los tendones flexos o extensor de los dedos en los túneles óseos o a la superficie del hueso de las falanges. La invención es ampliamente aplicable a cualquier situación en la que el tejido tendinoso o ligamentoso se vuelve a unir al hueso, bien a la superficie del hueso o al interior en un túnel en el hueso.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan usos y composiciones para el tratamiento de pacientes que requieren cirugía reconstructiva para la reparación de la unión funcional entre tejido tendinoso o ligamentoso y el hueso. Los usos y la composición son ventajosos en cuanto a que se puede reparar o mejorar todo el aparato de unión: el tendón o ligamento, el hueso adyacente así como la unión funcional. Los procedimientos comprenden aplicar en el sitio que necesite cirugía reconstructiva o en el sitio de un defecto, desgarro o desprendimiento de tejido conjuntivo al hueso, una cantidad de una composición que comprende la proteína osteogénica heterodimérica purificada que es eficaz para regenerar la unión funcional del tejido conjuntivo al hueso. El procedimiento puede además comprender la administración de una composición que comprende la proteína osteogénica heterodimérica purificada o recombinante en un sitio que necesite regeneración del tejido conjuntivo a la unión ósea en un vehículo adecuado de forma que el tejido conjuntivo, el hueso y el aparato de unión funcional se regeneran, con menos tejido fibroso o de granulación en el sitio de unión. La composición se administra, preferentemente, en combinación con un vehículo eficaz. Una de las ventajas clave del procedimiento de la presente invención es que permite la regeneración combinada de tejido conjuntivo, hueso y el aparato de unión funcional de un modo acelerado de modo que la unión puede lograr una fuerza funcional mayor en un punto de tiempo más temprano que con un procedimiento similar realizado sin la adición de proteínas osteogénicas.

Proteína osteogénica

La proteína osteogénica es de la subclase de proteínas conocidas generalmente como proteínas morfogenéticas óseas (BMP) de las que se ha divulgado que tienen actividad osteogénica y otras actividades de tipo de crecimiento y diferenciación. Estas BMP incluyen BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-8, BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, y BMP-13, y también pueden incluir otros miembros de la superfamilia de proteínas del TGF- β , tales como factores de crecimiento y diferenciación, o GDF, y MP52. Las estructuras de una serie de proteínas BMP se divulgan en las patentes de EE.UU. 4.877.864; 5.108.922; 5.013.649; 5.116.738; 5.106.748; 5.187.076; 5.141.905; y en las solicitudes de PCT WO 91/18098; WO 93/00432; WO 94/26893; y WO 94/26892; y en la solicitud de patente pendiente de tramitación con número de serie 08/362,670, presentada el 22 de diciembre de 1994. La estructura de una serie de GDF se divulga en los documentos WO 94/15965, WO94/15949; WO95/01801; WO95/01802; WO94/21681 WO94/15966. La estructura de MP52 se divulga en el documento WO93/16099. La secuencia de BMP-2 se divulga en la patente de EE.UU. 5.013.649.

La BMP para usar en la invención puede producirse de forma recombinante o purificarse a partir de una composición proteica. La BMP es un heterodímero BMP-2/BMP-6, un heterodímero compuesto por un monómero de cada uno de BMP-2 y BMP-6. Ejemplos de proteínas heterodiméricas se describen en, por ejemplo, la solicitud de patente PCT publicada WO 93/09229.

La cantidad de proteína osteogénica útil en el presente documento es la cantidad eficaz para estimular un incremento de la actividad osteogénica de células progenitoras infiltrantes y dependerá del tamaño y la naturaleza del defecto que se esté tratando, así como del vehículo que se esté usando. En general, la cantidad de proteína a liberar está en un intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,5 mg.

En una realización preferida, el heterodímero BMP-2/BMP-6 se va a administrar junto con una cantidad eficaz de una proteína que es capaz de inducir la formación de tejido de tipo tendón o ligamento. Dichas proteínas incluyen BMP-12, BMP-13 y otros miembros de la subfamilia de BMP-12, así como MP52. Estas proteínas y su uso para la regeneración del tejido de tipo tendón o ligamento se divulgan en la solicitud de EE.UU. con número de serie 08/362.670, presentada el 22 de diciembre de 1994.

VEHÍCULO

Materiales que pueden ser útiles como vehículos en la práctica de la presente invención incluyen materiales farmacéuticamente aceptables que tienen viscosidad y polaridad tal que, cuando se añaden a la proteína

- 5 morfogenéticas ósea heterodimérica, forman una composición que posee características de manipulación adecuadas (es decir, es demasiado líquido para permanecer en el sitio del defecto) para la aplicación en el sitio de reconstrucción de la unión del tejido conjuntivo al hueso. La adición del vehículo a la proteína morfogenéticas ósea heterodimérica permite que la proteína permanezca en el lugar de la enfermedad o lesión durante un tiempo suficiente para dejar que la proteína aumente la tasa por otro lado natural de actividad osteogénica regenerativa de las células progenitoras de mamífero infiltrantes y para formar un espacio en el que puede crecer nuevo tejido y permitir el crecimiento hacia el interior de las células. El vehículo también puede permitir que la proteína morfogenéticas ósea heterodimérica se libere desde el sitio del defecto o la lesión durante un intervalo de tiempo adecuado para aumentar de forma óptima la tasa de actividad osteogénica regenerativa de las células progenitoras.
- 10 La familia más preferida de vehículos comprende materiales colagenosos. Materiales colagenosos preferidos incluyen las esponjas de colágeno Collastat^R y Helistat^R (Integra LifeSciences Corp., Plainsboro, N.J.). Otros materiales de colágeno que pueden ser adecuados para usar en la presente invención se describen en las Patentes de EE.UU. 5.206.028; la patente de EE.UU. 5.024.841; la patente de EE.UU. 5.256.418. El vehículo de colágeno está, preferentemente, en forma de una esponja. La esponja de colágeno se puede cargar con la proteína antes de la administración empapando la esponja en el volumen y la concentración deseados de la proteína durante un periodo de tiempo adecuado. La esponja de colágeno se carga empapada con proteína en un intervalo de aproximadamente 10% a aproximadamente 150% v/v (ml de proteína/cc de esponja seca), más preferentemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 60% v/v. Como alternativa, la proteína se puede adsorber en la esponja de colágeno durante la producción. En este caso, la proteína morfogenéticas ósea se añade, preferentemente, a la esponja de colágeno durante la producción y se liofiliza para formar un producto unitario. La proteína se añade, preferentemente, en una proporción de aproximadamente 10% a aproximadamente 150% v/v, más preferentemente en un intervalo de aproximadamente 60% a aproximadamente 80% v/v. Otras formas de colágeno que pueden ser útiles en la presente invención son gel de colágeno y colágeno polimérico reticulado.
- 20 Otra familia preferida de vehículos para la administración de las proteínas morfogenéticas óseas heterodiméricas son polímeros particulados porosos, que se describen con detalle en la patente de EE.UU. 5.171.579. Preferentemente, los polímeros particulados porosos son copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico. La proteína y los polímeros se secuestran, preferentemente, mediante un agente secuestrante, tal como sangre autóloga. Un vehículo alternativo útil para la presente invención es una formulación de proteína osteogénica, polímeros particulados porosos y otros agentes secuestrantes, tal como material celulósico. Otros agentes secuestrantes preferidos incluyen ácido hialurónico, alginato sódico, poli(etilenglicol), óxido de polioxietileno, polímero de carboxivinilo y alcohol poli(vinílico). El agente secuestrante más preferido para esta realización es carboximetilcelulosa. Estas composiciones se describen en la solicitud PCT publicada WO 93/00050. El agente secuestrante de la proteína celulósica está presente, preferentemente, en una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 10% (implante en peso/volumen). El agente secuestrante celulósico/polimérico particulado poroso puede combinarse también opcionalmente con glicerol acuoso como diluyente, preferentemente a concentraciones de aproximadamente 10 a aproximadamente 80% (v/v) y proporciones entre el agente secuestrante/solución líquida:polímeros de partículas porosas son, preferentemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,9 (v/v). Como alternativa, los polímeros particulados porosos pueden tomar la forma de una esponja fundida, como se describe en la solicitud pendiente de tramitación con número de serie 08/308.787 presentada el 19 de septiembre de 1994. La cantidad de proteína osteogénica usada con polímeros particulados porosos está normalmente en el intervalo de 0,01 a 1 mg de proteína, preferentemente de 0,05 a 0,6 mg de proteína por cada centímetro cúbico de la composición usada.
- 30 Otra familia preferida de vehículos es la de materiales celulósicos tales como alquilcelulosa (incluida hidroxialquilcelulosa), incluyendo metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa, siendo las más preferidas las sales catiónicas de carboximetilcelulosa (CMC).
- 35 En el caso de los vehículos celulósicos y los geles de colágeno, se prefiere que el vehículo esté en forma de un gel viscoso celulósico hidratado. La viscosidad se puede aumentar por medios mecánicos, tal como agitación alta durante un periodo de tiempo adecuado, seguido de autoclave, o químicamente. La BMP y el vehículo celulósico está, preferentemente, en una solución tampón adecuada. Una solución tampón preferida es una composición que comprende, además de la proteína osteogénica, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0% (peso/v) de glicina, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5.0% (p/v) de un azúcar, preferentemente sacarosa, clorhidrato de ácido glutámico de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mM y, opcionalmente, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.1% de un tensioactivo no iónico, tal como polisorbato 80. Las soluciones preferidas son de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20% p/v de vehículo celulósico/tampón. Si se desea, se puede añadir una sal. En el Ejemplo 2 que se expone más adelante se describe un vehículo de gel viscoso preferido. La cantidad de la proteína osteogénica heterodimérica útil del vehículo de gel viscoso generalmente está en un intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,5 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 mg por centímetro cúbico del material de implante requerido.
- 40 Otros materiales que pueden ser adecuados para usar como vehículos para las BMP en los usos y composiciones de la presente invención incluyen ácido hialurónico, mallas o suturas quirúrgicas, poligluconato, polímeros sensibles a la temperatura, hueso desmineralizado, minerales y cerámicas, tales como fosfatos cálcicos, hidroxiapatita etc., así

como combinaciones de los materiales descritos en lo que antecede.

No obstante, en una realización preferida de la presente invención, no se usa vehículo. En su lugar, la proteína de la presente invención, en un tampón adecuado tal como el que se ha descrito anteriormente, se aplica directamente en el sitio que necesita reparación tisular. Por ejemplo, la proteína se puede aplicar usando un cepillo u otro aplicador adecuado, tal como una jeringuilla para inyección. Como alternativa, la proteína se puede aplicar directamente en el sitio que necesite reparación tisular.

Los siguientes ejemplos describen el uso de BMP-2 en un vehículo de esponja de colágeno. Los ejemplos no son limitantes y, como apreciarán los expertos en la técnica, se pueden modificar de acuerdo con la especificación anterior.

10 Ejemplos (no realizaciones de la invención)

Ejemplo 1: BMP-2 y vehículo de polímero de esponja de colágeno en tendones creados quirúrgicamente para los defectos de desunión al hueso

Se usaron veinte perros mestizos adultos. Los tendones extensores digitales largos de ambas articulaciones de la rodilla se desprendieron de su inserción femoral y se transplantaron a través de un orificio perforado en la metafisis tibial proximal. El tendón extensor digital largo de la articulación de la rodilla de ambas extremidades traseras se desprendió de su inserción femoral y se transplantó, mediante un túnel óseo, a la metafisis tibial proximal. La BMP-2 humana recombinante (rhBMP-2) se aplicó a la interfaz tendón-hueso en una extremidad usando una esponja de colágeno de tipo I como vehículo (Figura 1). La extremidad contralateral recibió la esponja de colágeno sin rhBMP-2 [control].

Se anestesió a los animales durante la cirugía. Se abordó la articulación de la rodilla a través de una incisión parapatelar lateral; se identificó el tendón extensor digital largo y después se desprendió de su inserción en el cóndilo femoral lateral mediante disección aguda. Se realizó una incisión en la fascia sobre el músculo tibial anterior y se retrajo el músculo lateralmente. Se realizó un orificio perforado de 4,8 mm de diámetro en la metafisis tibial proximal a un ángulo de 45 grados con respecto al eje largo del hueso. La esponja de colágeno Helistat^R se cargó con BMP-2 humana recombinante (rhBMP-2) y, después, la esponja se envolvió alrededor del tendón desprendido. El extremo libre del tendón se tiró manualmente a través del orificio perforado y se fijó, con tensión, al aspecto medial de la metafisis tibial proximal con suturas simples discontinuas de acero inoxidable 4-0. El tendón cupo cómodamente en el túnel óseo y estaba en contacto con el hueso a lo largo de la longitud del túnel. La cápsula de la articulación, la fascia y los tejidos subcutáneos se cerraron con suturas discontinuas de cuerda crómica 3-0 y la piel se cerró con suturas discontinuas de acero inoxidable 3-0. Después, se realizó el procedimiento en la rodilla contralateral. Las extremidades no se inmovilizaron y se dejó que los perros hicieran ejercicio a demanda en carreras internas individuales.

Se sacrificó a ocho perros a las dos y cuatro semanas; cuatro perros fueron sacrificados a las ocho semanas. Se realizaron radiografías de alta resolución y las secciones microscópicas de la interfaz tendón-hueso se examinaron con microscopía óptica y óptica polarizada. Las secciones marcadas con tetraciclina se examinaron con microscopía fluorescente. Se realizaron pruebas biomecánicas de la última carga hasta el fallo para las muestras de dos y cuatro semanas en una máquina de prueba de materiales MTS a una velocidad de tensión de 50,8 mm/segundo. Se realizó el promedio de las cargas de fallo y el lado tratado con rhBMP-2 se comparó con el lado control usando una prueba t pareada de Student.

Resultados: El Análisis histológico seriado reveló una extensa proliferación de fibroblastos, células esponjosas similares a los osteoblastos y nuevas trabéculas óseas en la interfaz tendón-hueso en las extremidades tratadas con rhBMP-2 en comparación con las extremidades que solo recibieron el vehículo. A medida que progresó la cicatrización, las nuevas trabéculas óseas en la interfaz de las extremidades tratadas con rhBMP-2 maduraban en las cercanías del tendón, mientras que en las extremidades sin rhBMP-2 había una zona de tejido fibroso o de granulación que separaba el tendón y el túnel óseo. Secciones teñidas con Von Kossa y la microscopía fluorescente de muestras marcadas con un fluorocromo demostraron una mineralización progresiva del hueso recién formado en la interfaz tendón-hueso. Las radiografías de alta resolución demostraron que durante el proceso de inducción ósea, el hueso lamelar preexistente se reabsorbió y se observó nuevo hueso hasta mineralizar de forma progresiva en las muestras de cuatro y ocho semanas con rhBMP-2. No se observaron indicios de respuesta inmunológica al implante de colágeno.

Comparaciones pareadas de la resistencia al fallo última (N) demostraron que las extremidades tratadas con rhBMP-2 eran significativamente más fuertes tanto en las muestras de dos semanas ($p=0,035$) como en las muestras de cuatro semanas ($p=0,05$). Se produjo un incremento estadísticamente significativo de la fuerza de dos a cuatro semanas en las extremidades tratadas con rhBMP-2 ($p=0,02$) y en las extremidades control ($p=0,005$). (Figura 2).

Discusión: La proteína morfogenética ósea potencia la cicatrización de un injerto de tendón en un túnel óseo. En un estudio anterior de cicatrización tendón-hueso se demostró una interfaz de tejido fibroso entre el tendón y el hueso. En el presente estudio, la rhBMP-2 indujo un extenso depósito de hueso nuevo en este tejido de la interfaz, lo que tiene como resultado una aposición más cercana del hueso al tendón en puntos de tiempo más tempranos y un establecimiento más regular de las fibras de Sharpey entre el tendón y el hueso en las extremidades tratadas con

rhBMP-2. El incremento de la fuerza de la fijación se correlaciona con el grado histológico de la increscencia ósea observada en las extremidades tratadas con rhBMP-2.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un heterodímero de BMP que consiste en BMP-2 y BMP-6 para la preparación de una composición farmacéutica para la regeneración de una unión funcional entre tejido tendinoso o ligamentoso y hueso.
- 5 2. El uso de la reivindicación 1, en el que dicha composición farmacéutica comprende además un vehículo adecuado.
3. El uso de la reivindicación 2, en el que el vehículo es un gel viscoso celulósico hidratado.
4. El uso de la reivindicación 2, en el que dicho vehículo comprende materiales colagenosos o polímeros particulados porosos y un agente secuestrante.
5. El uso de la reivindicación 4, en el que el agente secuestrante es material celulósico o sangre autóloga.
- 10 6. Heterodímero de BMP que consiste en BMP-2 y BMP-6 para su uso en un procedimiento de regeneración de una unión funcional entre tejido tendinoso o ligamentoso y hueso.

Fig.1

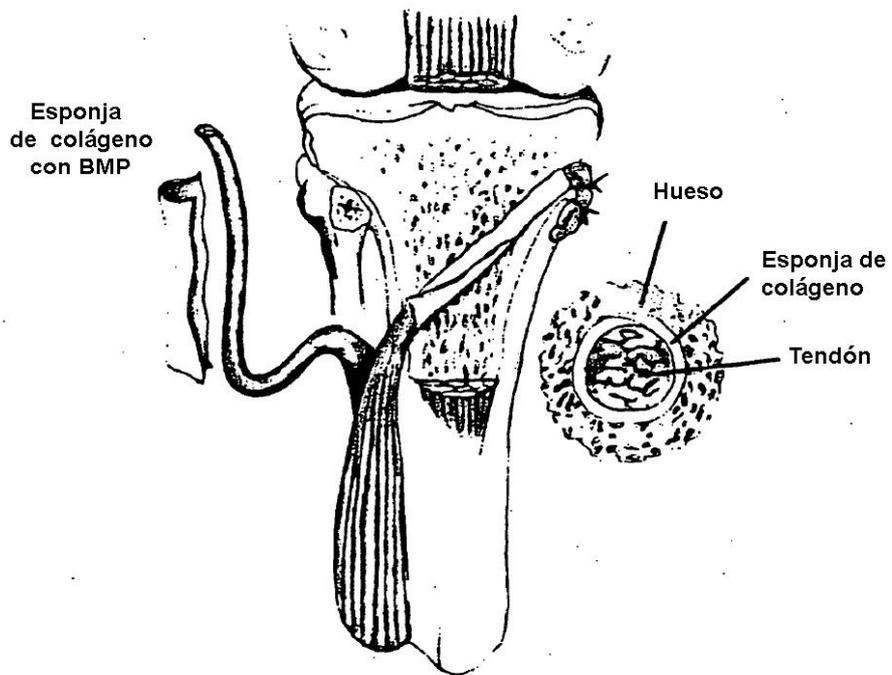


Fig.2

