

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 520**

51 Int. Cl.:

<b>A61F 2/44</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/18</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/30</b>	(2006.01)
<b>A61B 17/70</b>	(2006.01)
<b>A61F 2/30</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2007 PCT/US2007/082952**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2008 WO08070355**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2007 E 07871281 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2094201**

54 Título: **Jaula degradable diseñada revestida con capas minerales para fusión intercorporal espinal**

30 Prioridad:

**30.10.2006 US 855235 P**  
**29.10.2007 US 927322**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.01.2017**

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN (50.0%)  
OFFICE OF TECHNOLOGY TRANSFER  
WOLVERINE TOWER ROOM 2071 3003 SOUTH STATE STREE  
ANN ARBOR, MI 48109, US y  
WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LIN, CHIA-YING;  
LAMARCA, FRANK;  
MURPHY, WILLIAM L. y  
HOLLISTER, SCOTT J.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 596 520 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

Jaula degradable diseñada revestida con capas minerales para fusión intercorporal espinal

5 Esta solicitud reivindica prioridad respecto a la solicitud de patente provisional de Estados Unidos n.º 60/855.235 presentada el 30 de octubre de 2006 y la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 11/927.322 presentada el 29 de octubre de 2007.

10 Esta invención se refiere a una jaula degradable de fusión intercorporal, más particularmente a jaulas para facilitar la fusión de huesos adyacentes o superficies óseas adyacentes y, más particularmente, a jaulas degradables para fusión intercorporal espinal.

15 El dolor de espalda resultante de la inestabilidad del sistema espinal es una afección en rápido crecimiento en Estados Unidos. Se espera que los procedimientos de fusión espinal crezcan de 400.000 procedimientos en 2004 a 550.000 procedimientos en 2010. Esto está impulsado por el envejecimiento de la población, el aumento de la obesidad, y un aumento de la educación del paciente y conocimiento de los procedimientos de fusión. Aunque la fusión espinal segmentada actual alivia el dolor eliminando la inestabilidad espinal, las complicaciones asociadas con las jaulas metálicas convencionales, incluyendo dificultad de revisiones, aumento de enfermedad de disco a nivel adyacente debido al aumento de carga, implante de migración o fallo, aberraciones de imagen, protección frente a tensiones e injerto de hueso limitado reduce significativamente la eficacia de la fusión intercorporal. Los materiales poliméricos no degradables, tales como polietileno tereftalato (PEEK) se han introducido como nuevos materiales de jaula, puesto que son radiotransparentes y elásticos y pueden potenciar la modalidad postoperatoria y la velocidad de fusión. Sin embargo, puesto que los informes clínicamente fiables del uso de estas jaulas son escasos, aún sigue habiendo preocupaciones de que pueda encontrarse sinovitis y dispersión linfática de residuos de polímero no absorbibles después de procedimientos intraarticulares (véase Cho *et al.*, "Preliminary experience using a polyetheretherketone (PEEK) cage in the treatment of cervical disc disease" *Neurosurgery* 52(3): 693 2003 and *Neurosurgery* 51: 1343 2002; y Parsons *et al.*, "Carbon fiber debris within the synovial joint. A time-dependent mechanical and histologic study", *Clinical Orthopaedics & Related Research* 1985: 69-76).

30 Se ha informado de que afecciones musculoesqueléticas espinales incluyendo enfermedad de disco degenerativa, estenosis, espondilosis y/o espondilolistesis, representan más de la mitad (51,7 % o 15,4 millones de incidencias) de las afecciones musculoesqueléticas de las que se ha informado en Estados Unidos. En Estados Unidos, se realizaron 279.000 artrodesis espinales en 1990, realizándose 26 fusiones lumbares por cada 100.000 personas (véase Andersson, "Epidemiological features of chronic low-back pain", *Lancet* 354: 581-5, 1999). En 1995, se realizaron aproximadamente 160.000 cirugías de fusión espinal (véase Praemer *et al.* "Musculoskeletal Conditions in the United States" Park Ridge: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1999). Un informe reciente del año 2000 (véase Sanhu, "Anterior lumbar interbody fusion with osteoinductive growth factors", *Clinical Orthopaedics and Related Research* 371: 56-60, 2000) reveló que solo en Estados Unidos aproximadamente 360.000 pacientes experimentaron algún tipo de artrodesis espinal. El uso de dispositivos de jaula se ha desarrollado conjuntamente con la punción intercorporal para trastornos degenerativos de la espina lumbar. Sin embargo, las jaulas metálicas actuales están asociadas con una rigidez excesiva, que aumenta la incidencia de complicaciones postoperatorias tales como protección de tensiones, la migración o desalojo de la jaula, pseudoartrosis o síntomas adversos combinados (véase van Dijk *et al.* "The effect of cage stiffness on the rate of lumbar interbody fusion: An *in vivo* model using poly(L-lactic acid) and titanium cages", *Spine* 27: 682-8, 2002). Las jaulas metálicas pueden interferir también con la evaluación visual de la artrodesis y la integridad del canal espinal y la foramina neural debido a aberraciones de imagen. El entorno de protección frente a tensiones resultantes de una rigidez excesiva de la jaula metálica reduce la presión intrajaula (véase Kanayama *et al.*, "*In vitro* biomechanical investigation of the stability and stress-shielding effect of lumbar interbody fusion devices", *Journal of Neurosurgery* 93: 259-65, 2000), conduciendo a una menor mineralización posterior, resorción ósea y disminución de la densidad mineral ósea significativa a largo plazo (véase Cunningham *et al.*, "A quantitative densitometric study investigating the stress-shielding effects of interbody spinal fusion devices: Emphasis on long-term fusions in thoroughbred racehorses", *Trans Orthop Res Soc* 23: 250, 1998).

55 Muchos esfuerzos actuales para reducir estas complicaciones se han concentrado en el uso de polímeros de poli ( $\alpha$ -hidroxi) éster que tienen una rigidez mucho menor que los materiales metálicos para fabricar diseños de jaula convencional (véase, Kandziora *et al.*, "Biomechanical analysis of biodegradable interbody fusion cages augmented with polypropylene glycol-co-fumaric acid", *Spine* 27: 1644-51, 2002; Toth *et al.*, "Evaluation of 70/30 poly (L-lactide-co-D,L-lactide) for use as a resorbable interbody fusion cage", *Journal of Neurosurgery* 97: 423-32, 2002; van Dijk *et al.*, "Bioabsorbable poly-L-lactic acid cages for lumbar interbody fusion: three-year follow-up radiographic, histologic, and histomorphometric analysis in goats", *Spine* 27: 2706-14, 2002). Las jaulas degradables poseen un número de ventajas significativas sobre los materiales no degradables, incluida la retirada eventual de todo el material extraño que podría provocar irritación de la raíz nerviosa, alivio de efectos de protección frente a tensiones y reducción de la enfermedad de disco a nivel adyacente y retirada del artefacto de captación de imágenes. No obstante, la mera sustitución del material base de los diseños originales podría conducir a jaulas que no proporcionen una estabilidad adecuada, puesto que los polímeros biodegradables tienen menos rigidez/resistencia que los materiales permanentes y esta rigidez/resistencia reducida se verá comprometida adicionalmente con el tiempo de

- degradación. Además, los productos de degradación primarios de estos poli( $\alpha$ -hidroxi) ácidos forman un entorno de bajo pH que puede inhibir la osteogénesis. Se ha mostrado que incluso pequeños desplazamientos de pH pueden afectar significativamente a la función de las células estromales de médula ósea (BMSC) como proliferación y diferenciación (véase Kohn *et al.*, "Effects of pH on human bone marrow stromal cells in vitro: Implications for tissue engineering of bone", *Journal of Biomedical Materials Research* 60: 292-9, 2002) puesto que el crecimiento y desarrollo de osteoblastos está relacionado con la regulación del pH y la acidez del microentorno extracelular (véase Chakkalakal *et al.*, "Mineralization and pH relationships in healing skeletal defects grafted with demineralized bone matrix" *Journal of Biomedical Materials Research* 28: 1439-43, 1994; Green "Cytosolic pH regulation in osteoblasts", *Mineral and Electrolyte Metabolism* 20: 16-30, 1994; Kaysinger *et al.*, "Extracellular pH modulates the activity of cultured human osteoblasts", *Journal of Cellular Biochemistry* 68: 83-913-15, 1998). Por lo tanto, aunque las jaulas de polímero degradable ofrecen ventajas potenciales significativas respecto a las jaulas no degradables, hay también obstáculos significativos que superar, incluyendo el mantenimiento de propiedades mecánicas adecuadas y la reducción de los productos de degradación ácidos.
- 15 Con diversos sustitutos de injerto óseo surgiendo como inductores biológicos para conseguir una artrodesis exitosa, el suministro dentro de un volumen restringido resulta crítico. Entre una diversidad de sustitutos de injerto óseo prometedores, los factores de crecimiento óseo y los enfoques basados en células requieren particularmente vínculos de administración adecuados (véase Helm *et al.* "Bone graft substitutes for the promotion of spinal arthrodesis", *Neurosurg Focus* 10: 1-5, 2000). Se han aprobado varias proteínas morfogénicas de hueso humanas recombinantes (rh-BMPs) para ciertas aplicaciones clínicas, y se suministran comúnmente a través de una esponja de colágeno absorbible para conseguir eficazmente la artrodesis por osteoinducción. Sin embargo, los enfoques de administración actuales están asociados con la incapacidad de suministrar directamente las proteínas morfogénicas óseas para la regeneración del hueso.
- 25 El único sistema de administración disponible en el mercado en este momento para las proteínas morfogénicas óseas consiste en esponjas de colágeno empapadas en soluciones de proteína morfogénica ósea que contienen proteína morfogénica ósea a concentraciones por encima de un millón de veces mayor que la que se encuentra fisiológicamente en el cuerpo humano. Por tanto, la liberación de la proteína morfogénica ósea obviamente consiste en una cantidad de bolo muy grande de la cual todos sus efectos son desconocidos. Los informes han mostrado que la proteína morfogénica ósea puede provocar también una osteólisis inicial del hueso circundante secundaria a lo que se cree que es un drenaje inicial de las células osteogénicas del alrededor del hueso hacia las esponjas empapadas con proteína morfogénica ósea. Esto puede debilitar inicialmente las estructuras óseas circundantes promoviendo de esta manera el hundimiento de cualquier implante de soporte. Además, se ha mostrado que una alta concentración de proteína morfogénica ósea provoca el hinchamiento del tejido blando circundante, con dificultad de tragado y respiratoria resultante. Otra desventaja de la liberación no controlada de la proteína morfogénica ósea es la formación ectópica de hueso. La formación de hueso distal del sitio pretendido de osteogénesis puede dar como resultado radiculopatía así como formación de hueso intradural.
- 40 Los requisitos principales para desarrollar jaulas biodegradables son asegurar que las jaulas degradables porosas soportan fuerzas de impacto quirúrgico, pueden portar fuerzas espinales *in vivo* inicialmente y hasta el momento donde se consigue la fusión ósea (normalmente 3-6 meses), y tienen productos de degradación que no afectarán adversamente a la regeneración del hueso. Sin embargo, la ingeniería de tejido óseo dentro de las construcciones degradables invoca dos nuevos requisitos además de los requisitos de la jaula degradable primaria esbozados anteriormente. El primero es la osteoconductividad, que es la capacidad de promover y soportar el crecimiento hacia el interior de las células formadoras de hueso. Entre las estrategias más comunes para conferir osteoconductividad a un material de implante ortopédico implica revestir con una película mineral basada en fosfato de calcio o similar al mineral del hueso. Estas películas tienen un efecto positivo bien caracterizado sobre el crecimiento hacia el interior y una función apropiada de los tipos de células de formación de hueso, incluyendo osteoblastos y propulsores de osteoblastos. La patente de Estados Unidos n.º 6.767.928 muestra que los revestimientos de mineral de fosfato de calcio pueden crecer en andamios poliméricos porosos y que los revestimientos minerales influyen positivamente en el crecimiento del tejido óseo. La tecnología usada para hacer crecer estos revestimientos minerales simula el proceso de mineralización ósea natural, y los revestimientos tienen una estructura, una fase mineral y una composición elemental que es similar a la del mineral de hueso humano (véase también, Bunker *et al.*, "Ceramic thin film formation on functionalized interfaces through biomimetic processing", *Science* 264: 48-55, 1994; Mann *et al.*, "Crystallization and inorganic-organic interfaces - biominerals and biomimetic synthesis", *Science* 261: 1286-92, 1993; Murphy *et al.*, "Bioinspired growth of crystalline carbonate apatite on biodegradable polymer substrata", *JAm Chem Soc* 124: 1910-7, 2002; and Ohgushi *et al.*, "Stem cell technology and bioceramics: from cell to gene engineering", *J Biomed Mater Res* 48: 913-27, 1999). Estos revestimientos minerales "similares a hueso" han mostrado que potencian significativamente la osteoconductividad de los materiales de implante ortopédico (véase Ohgushi *et al.*; Hench, "Bioceramics: From concept to clinic", *Journal of the American Ceramic Society* 74: 1487-510, 1991; Murphy *et al.*, "Bone regeneration via a mineral substrate and induced angiogenesis", *J Dent Res* 83: 204-10, 2004). Además de su osteoconductividad, los revestimientos minerales también representan un vehículo potencial para administrar factores de crecimiento osteogénicos (véase Seeherman *et al.*, "Bone morphogenetic protein delivery systems", *Spine* 27: S16-23, 2002). Múltiples factores de crecimiento óseo, incluyendo BMP-2, IGF-1 y TGF-13 (véase Gittens *et al.*, "Imparting bone mineral affinity to osteogenic proteins through heparin-bisphosphonate conjugates", *J Control Release* 98: 255-68, 2004; Gorski *et al.*, "Is all bone the same? Distinctive

distributions and properties of non-collagenous matrix proteins in lamellar vs. woven bone imply the existence of different underlying osteogenic mechanisms", *Crit Rev Oral Biol Med* 9: 201-23,1998; Gorski *et al.*, "Bone acidic glycoprotein-75 is a major synthetic product of osteoblastic cells and localized as 75- and/or 50-kDa forms in mineralized phases of bone and growth plate and in serum", *J Biol Chem* 265: 14956-63, 1990; Liu *et al.*, "Bone morphogenetic protein 2 incorporated into biomimetic coatings retains its biological activity", *Tissue Eng* 10: 101-8,2004; Matsumoto *et al.*, "Hydroxyapatite particles as a controlled release carrier of protein", *Biomaterials* 25:3 807-12,2004; y Sachse *et al.*, "Osteointegration of hydroxyapatite-titanium implants coated with nonglycosylated recombinant human bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) in aged sheep", *Bone* 37: 699-710,2005) han mostrado que interaccionan fuertemente con los sustratos minerales similares a hueso. Por lo tanto, es posible que los sustratos minerales de fosfato de calcio puedan revestirse con factores de crecimiento, y esos factores posiblemente puedan presentarse a las células formadoras de hueso que crecen en una construcción de andamio. Los estudios previos han demostrado que, de hecho, es posible usar minerales de hidroxiapatita como sustratos de molde para unir y liberar factores de crecimiento de hueso, particularmente BMP-2, y que los factores de crecimiento unidos inducen el crecimiento hacia el interior del hueso *in vivo* (véase Gittens *et al.*; and Sachse *et al.*).

Independientemente de los avances anteriores en la ingeniería de tejidos, sigue habiendo una necesidad de jaulas mejoradas para facilitar la fusión de huesos adyacentes, tales como vértebras o superficies óseas adyacente, tal como en una fractura abierta.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una jaula degradable de fusión intercorporal como se define en la reivindicación independiente.

Los inventores han desarrollado el diseño y las técnicas de fabricación necesarias para crear jaulas de fusión espinal degradables optimizadas para satisfacer el requisito de soporte de carga y han creado también jaulas prototipo a partir de una policaprolactona de polímero biodegradable (PCL) usando técnicas de fabricación en forma libre sólida (SFF). Este trabajo piloto ha ayudado a caracterizar el diseño de jaulas biodegradables y a definir el diseño más apropiado para incorporar con agentes bioactivos terapéuticos para facilitar la artrodesis espinal.

El diseño adaptado estructuralmente que es capaz de satisfacer los requisitos de soporte de carga mecánica se incorpora con procesos de mineralización innovadores para potenciar la bioactividad del implante espinal. Se cree también que la jaula de PCL revestida con mineral tiene una capacidad de unión superior una administración persistente de moléculas terapéuticas tales como proteínas morfogénicas óseas (BMP) en comparación con los enfoques actuales tales como esponjas de colágeno.

Se divulga una jaula para facilitar la fusión de huesos adyacentes o superficies óseas adyacentes. La jaula incluye una microestructura porosa diseñada que comprende un material biocompatible y, si se desea, biodegradable seleccionado de materiales poliméricos, materiales metálicos, materiales cerámicos y mezclas de los mismos; un revestimiento mineral osteoconductor sobre al menos una porción de la microestructura porosa diseñada y un agente bioactivo asociado con el material biocompatible y/o el revestimiento. El agente bioactivo está presente en la jaula en una cantidad que induce la osificación entre los huesos adyacentes o las superficies óseas adyacentes.

Se divulga una jaula para facilitar la fusión de vértebras adyacentes. La jaula incluye (i) una pluralidad de paredes separadas u otra microestructura porosa diseñada formada a partir de un material polimérico biocompatible y biodegradable (por ejemplo policaprolactona), (ii) una proyección de fijación integrada que podría incluir una placa integrada, clavija o espiga, (iii) un revestimiento de mineral osteoconductor (por ejemplo un compuesto de calcio) sobre al menos una porción de las paredes y (iv) un agente bioactivo asociado con el polímero y/o el revestimiento. El agente bioactivo está presente en una cantidad que induce la osificación entre las vértebras adyacentes.

Como se usa en este documento, un material "biocompatible" es uno que estimula solo una respuesta moderada al implante, a menudo transitoria, a diferencia de una respuesta severa o en escala. Como se usa en este documento, un material "biodegradable" es uno que se descompone en las condiciones fisiológicas normales *in vivo* en componentes que pueden metabolizarse o excretarse. Como se usa en este documento, un agente bioactivo está "asociado" con el polímero y/o el revestimiento si el agente bioactivo está unido física o químicamente, directa o indirectamente, al polímero y/o el revestimiento. Un agente bioactivo puede estar unido físicamente al polímero y/o el revestimiento atrapando, embebiendo o conteniendo de otra manera un agente bioactivo dentro del polímero y/o la estructura de revestimiento. Un agente bioactivo puede estar unido químicamente al polímero y/o al revestimiento mediante una reacción química donde el agente bioactivo está unido covalente o iónicamente al polímero y/o al revestimiento. De esa manera, se contemplan en este documento diversas técnicas para asociar un agente bioactivo en o sobre el polímero y/o el revestimiento.

Un "agente bioactivo" como se usa en este documento incluye, sin limitación, sustancias fisiológica o farmacológicamente activas que actúan local o sistémicamente en el cuerpo. Un agente bioactivo es una sustancia usada para el tratamiento, prevención, diagnóstico, curado o mitigación de enfermedades o afecciones, o una sustancia que afecta a la estructura o función del cuerpo o que se hace biológicamente activa o más activa después de haberla colocado en un entorno fisiológico predeterminado. Los agentes bioactivos incluyen, sin limitación, células, enzimas, catalizadores orgánicos, ribozimas, organometálicos, proteínas (por ejemplo proteínas

morfogénicas óseas, incluyendo proteínas morfogénicas de hueso humano recombinante, matriz ósea desmineralizada, aspirado de médula ósea, glucoproteínas, péptidos, poliaminoácidos, anticuerpos, ácidos nucleicos, moléculas esteroideas, antibióticos, antimicóticos, citocinas, fibrina, colágeno, fibronectina, vitronectina, ácido hialurónico, factores de crecimiento (por ejemplo factores de crecimiento transformantes y factores de crecimiento de fibroblasto), carbohidratos, estatinas, oleóforos, lípidos, matriz extracelular y/o sus componentes individuales, productos farmacéuticos y terapéuticos.

En una versión de ejemplo de la invención, el agente bioactivo se selecciona de proteínas morfogénicas óseas, factores de crecimiento transformantes, factores de crecimiento de fibroblasto, factor de crecimiento similar a insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento endotelial vascular. Preferentemente, el agente bioactivo es una proteína morfogénica ósea (BMP). Más preferentemente, el agente bioactivo es BMP-2, BMP-4, BMP-7, BMP-14, factor-5 de crecimiento y desarrollo (GDF-5), o plasma rico en plaquetas (PRP).

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención se entenderán mejor tras la consideración de la siguiente descripción detallada, dibujos y reivindicaciones adjuntas. La presente invención se describirá a modo de ejemplo con referencia a los dibujos adjuntos, donde:

La Figura 1A muestra una vista en perspectiva trasera derecha de un diseño de jaula de fusión espinal cervical con una placa de fijación anterior integrada y microestructura diseñada;

La Figura 1B muestra una vista en perspectiva izquierda delantera superior del diseño de jaula de fusión espinal cervical de la Figura 1A;

La Figura 2 muestra una vista en perspectiva inferior de un prototipo de jaula espinal cervical con una placa anterior integrada fabricada usando el diseño de las Figuras 1A y 1 B;

La Figura 3 muestra los resultados de la policaprolactona de revestimiento con fosfato de calcio. En particular, la Figura 3 muestra micrografías de microscopio electrónico de barrido (SEM) que muestran una estructura porosa a gran escala de andamios de policaprolactona sin revestimiento de fosfato de calcio (izquierda, superior derecha) y con revestimiento de fosfato de calcio (inferior derecha);

La Figura 4 muestra un espectro de difracción de rayos X que muestra el crecimiento de hidroxiapatita (\*) sobre un andamio de policaprolactona (A). La instantánea es una imagen SEM de alto aumento de un revestimiento de fosfato de calcio que crece en un andamio de policaprolactona; y

La Figura 5 muestra una vista en perspectiva izquierda delantera superior de un diseño de jaula de fusión espinal lumbar con una placa lateral integrada para fijación, útil para comprender la invención.

Los números de referencia similares se usarán para hacer referencia a partes iguales o similares de una figura a otra en la siguiente descripción.

Un fin de la invención propuesta es desarrollar un método sencillo y flexible que potencie la osteogénesis para conseguir artrodesis espinal inducida por proteínas morfogénicas óseas biológicamente activas liberadas de jaulas de fusión espinal oseoadyutoras y biodegradables. La hipótesis de trabajo de estos estudios es que las proteínas morfogénicas óseas incorporadas en un revestimiento de mineral de fosfato de calcio en una jaula de fusión espinal de policaprolactona inducirán de forma más rápida y completa la regeneración del hueso cuando se comparan con las proteínas morfogénicas óseas suministradas desde una esponja de colágeno situada dentro de la jaula. El enfoque que se usa para hacer crecer los revestimientos minerales de fosfato de calcio en jaulas de policaprolactona es un proceso a baja temperatura que permitirá la incorporación de proteínas morfogénicas óseas activas después del crecimiento mineral a través de unión a la superficie. La jaula compuesta resultante contendrá entonces factores de crecimiento biológicamente activos que se liberarán tras la disolución del mineral y/o degradación de la jaula. La jaula degradable cargada con la proteína morfogénica ósea se implantará en el espacio intervertebral de un modelo de minicerdo del Yucatán y se compara con el modo actual de administración de proteína morfogénica ósea, que implica una rápida liberación desde un soporte de esponja de colágeno colocado dentro de la jaula.

La invención del sistema de fusión intercorporal degradable diseñado puede representar una transición de un soporte pasivo de material de injerto óseo dentro del espacio intervertebral (por ejemplo diseños de jaula densa tradicional) a una estrategia más agresiva de ingeniería del tejido espinal.

## 1. Diseño de jaula de fusión intercorporal

La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2003/0069718 proporciona una metodología de diseño para crear andamios de biomaterial con arquitecturas gruesas internas que satisfacen la necesidad de rigidez mecánica y resistencia y la necesidad de porosidad conectada a la migración celular y regeneración de tejido. Los métodos de diseño del documento U.S. 2003/0069718 combinan diseño basado en imagen de las estructuras con la teoría de homogeneización para calcular la dependencia a la propiedad física efectiva sobre la microestructura del material. Se usan por tanto técnicas de optimización para calcular la geometría óptima. La geometría del andamio optimizada final con topología de píxeles volumétricos se combina después con un conjunto de datos de píxeles volumétricos que describe la forma del andamio anatómico tridimensional que puede obtenerse por imágenes de resonancia magnética (MR) o imágenes combinadas de MR y tomografía computarizada (CT). Las variaciones de densidad dentro de la base de datos de píxeles volumétricos de andamio anatómico se usan como un mapa para

guiar dónde se sustituyen las diferentes topografías de píxeles volumétricos de andamio optimizadas. La representación píxeles volumétricos final del andamio conformado anatómicamente con una arquitectura interior optimizada se convierte después automáticamente mediante software en cualquiera de una representación de superficie o una representación de almacén de alambres para fabricación del andamio mediante una fabricación o colada de forma libre sólida.

En la presente invención, las jaulas de fusión intercorporal se diseñaron basándose en una exploración CT de la espina lumbar del cadáver de un minicerdo del Yucantán. Se utilizará la técnica de optimización de topología integrada para crear una jaula diseñada basándose en las tecnologías de U.S. 2003/0069718. Se ejecutará el programa de optimización para predecir las densidades en diferentes puntos temporales en el perfil de degradación, incorporando así degradación en el diseño. En el diseño de degradación, la densidad de cada elemento está ponderada por el perfil de degradación. El método de optimización propuesto crea un mapa de distribución de densidad para los puntos temporales seleccionados durante la degradación. Estas diferentes distribuciones de densidad se superponen después usando un factor de módulo de duración en el tiempo y de degradación. El factor de duración en el tiempo: definido como  $T_{wt} = (T_{total} - T_{actual})/T_{total}$ , donde  $T_{total}$  es la duración de degradación total,  $T_{actual}$  es el tiempo en el punto seleccionado. Este factor tiene en cuenta la influencia del tiempo después de la implantación sobre el refuerzo de la arquitectura del andamio. El factor del módulo de degradación se define como  $E_{wt} = E_{ijkl}^0(T_{actual})/E_{ijkl}^0(T_{inicial})$ . El factor indica el porcentaje en peso del material original equivalente a las densidades de material superpuesto basadas en el módulo de degradación en los puntos temporales seleccionados. La distribución de densidad global/macrocópica óptima para el diseño de degradación se interpreta después en  $X_{pw} = \sum X_{pt} T_{wt} E_{wt}$ , donde  $X_{pw}$  es la fracción final del material base y  $X_{pt}$  es la fracción temporal del módulo reducido/degradado correspondiente a un punto temporal seleccionado. El enfoque creaba jaulas diseñadas para retener la rigidez deseada después de un periodo de degradación especificado.

La resolución del diseño de topología de degradación global es demasiado gruesa, sin embargo, para dar la microestructura específica que se localizará dentro de este punto del almacén. Además, puesto que nos gustaría que la microestructura tuviera propiedades elásticas específicas a una porosidad fija, la optimización de topología basada en homogeneización se usa para diseñar la microestructura (véase Hollister *et al.* "Optimal design and fabrication of scaffolds to mimic tissue properties and satisfy biological constraints", *Biomaterials* 23: 4095-103, 2002; and Lin *et al.* "A novel method for internal architecture design to match bone elastic properties with desired porosity", *Journal of Biomechanics* 37: 623-36, 2004). El enfoque de optimización de topología microscópica o segunda escala del diseño de microestructura específica que consigue una confianza deseada mientras se coincide la fracción de volumen predicha de la optimización de topología macroscópica o de 1<sup>er</sup> nivel.

En el diseño de microestructura de jaula interior, pueden usarse métodos basados en imagen como en el documento U.S. 2003/0069718 para diseñar un interior de la jaula con arquitectura interna optimizada para coincidir con los módulos de Young de hueso diana. En particular, los módulos de Young de jaula interior mínimo y máximo podrían ajustarse a 1 y 15 GPa, respectivamente, para reflejar el módulo de Young de material de andamio disponible, que varía de biopolímeros ( $E = 1$  GPa) a biocerámicos ( $E = 15$  GPa). Esto puede optimizar la deformación para el crecimiento del hueso. Asimismo, el módulo varía para el hueso trabecular y el disco intervertebral que se quiere como diana para la fusión y la reparación de discos son: hueso: 30-200 MPa, y disco intervertebral: 0,4-10 MPa.

Además del diseño de microestructura de jaula interior, se ha diseñado también la estructura de fijación para la jaula usando métodos basados en imagen como en el documento U.S. 2003/0069718. Específicamente, para fusiones de la espina cervical, se ha desarrollado una jaula integrada con una fijación de placa anterior. Un ejemplo de este diseño se muestra en las Figuras 1A y 1B.

Haciendo referencia ahora a las Figuras 1A y 1B, se muestra un diseño de microestructura porosa basada en imagen de una jaula de fusión de espina cervical 10. La jaula 10 tiene una primera pared vertical 12 que tiene una sección transversal vertical sustancialmente rectangular. La primera pared 12 tiene proyecciones 13 que se extienden de forma sustancialmente perpendicular desde una superficie en la vertical de la primera pared 12. Se crea un primer espacio 14 entre la primera pared 12 y una segunda pared vertical 16 que tiene una sección transversal sustancialmente rectangular. La segunda pared 16 tiene proyecciones 17 que se extienden sustancialmente de forma perpendicular desde una superficie lateral vertical de la segunda pared 16. Se crea un segundo espacio 18 entre la segunda pared 16 y una tercera pared vertical 21 que tiene una sección transversal sustancialmente rectangular. La tercera pared 21 tiene proyecciones 22 que se extienden sustancialmente de forma perpendicular desde una superficie lateral vertical de la tercera pared 21. Se crea un tercer espacio 23 entre la tercera pared 21 y la cuarta pared vertical 25 que tiene una sección transversal vertical sustancialmente rectangular. La cuarta pared 25 tiene proyecciones 26 que se extienden sustancialmente de forma perpendicular desde una superficie del lado vertical de la cuarta pared 25. Se crea un cuarto espacio 27 entre la cuarta pared 25 y una quinta pared vertical 29 que tiene una sección transversal vertical sustancialmente rectangular. La quinta pared 29 tiene proyecciones 31 que se extienden sustancialmente de forma perpendicular desde una superficie lateral vertical de la quinta pared 29. Se crea un quinto espacio 32 entre la quinta pared 29 y una sexta pared vertical 33 que tiene una sección transversal vertical sustancialmente rectangular. La sexta pared 33 tiene proyecciones 34 que se extienden sustancialmente de forma perpendicular desde una superficie vertical de la sexta pared 33.

Haciendo referencia aún a las Figuras 1A y 1B, la jaula 10 tiene una placa de fijación 35 que tiene una sección central 37 con orificios pasantes 38a, 38b, 38c, 38d. Las paredes 12, 16, 21, 25, 29, 33 son integrales con la sección central 37 de la placa de fijación 35. Las paredes 12, 16, 21, 25, 29, 33 son sustancialmente perpendiculares a la placa de fijación 35. La placa de fijación 35 incluye una sección superior 41 que está ligeramente desviada hacia fuera de la sección central 37 de la placa de fijación 35. La sección superior 41 incluyen orificios de sujeción 42a, 42b separados y una sección rebajada con forma de U central superior 43. La placa de fijación 35 incluye una sección inferior 46 que está ligeramente desviada hacia fuera de la sección central 37 de la placa de fijación 35. La sección inferior 46 incluye orificios de sujeción 47a, 47b separados y una sección rebajada con forma de U invertida central inferior 48. Cuando se usa en fusión espinal, las paredes 12, 16, 21, 25, 29, 33 de la jaula 10 se situarían en el espacio intervertebral creado por la retirada del disco intervertebral entre vértebras adyacentes. Las sujeciones se insertarían en los orificios de sujeción 42a, 42b para fijación anterior a una primera vértebra superior y las sujeciones se insertarían en orificios de sujeción 47a, 47b para fijación anterior a una segunda vértebra inferior adyacente. Las superficies terminales 51, 52, 53, 54, 55, 56 de las paredes 12, 16, 21, 25, 29, 33 contactarían con una superficie inferior de la primera vértebra superior y las superficies terminales inferiores opuestas de las paredes 12, 16, 21, 25, 29, 33 contactarían con una superficie superior de la segunda vértebra inferior. De esta manera, las paredes 12, 16, 21, 25, 29, 33 proporcionan soporte de carga mecánica entre la primera vértebra superior y la segunda vértebra inferior.

Las dimensiones verticales de las paredes 12, 16, 21, 25, 29, 33 pueden ajustarse por consiguiente para diferentes distancias intervertebrales. Análogamente, la longitud horizontal desde la placa de fijación 35 hasta el extremo exterior de cada una de las paredes 12, 16, 21, 25, 29, 33 puede ajustarse de manera que los extremos de las paredes 12, 16, 21, 25, 29, 33 no se extiendan hacia fuera más allá del perímetro de la primera vértebra superior y la segunda vértebra inferior. Similarmente, la anchura de cada una de las paredes 12, 16, 21, 25, 29, 33, y la anchura de cada uno de los espacios interiores 14, 18, 23, 27 y la anchura de cada proyección 13, 17, 22, 26, 31, 34 puede ajustarse para controlar características de degradación. Opcionalmente, las proyecciones 13, 17, 22, 26, 31, 34 podrían fijarse a paredes adyacentes. Asimismo, las dimensiones verticales y horizontales de la placa de fijación 35 y la localización de los orificios de sujeción 42a, 42b, 47a, 47b pueden variarse para asegurar la localización apropiada de los orificios de sujeción 42a, 42b, 47a, 47b adyacentes a la primera vértebra superior y la segunda vértebra inferior para asegurar la jaula 10 a la primera vértebra superior y la segunda vértebra inferior. Variando las dimensiones vertical y horizontal de las paredes 12, 16, 21, 25, 29, 33 y las dimensiones vertical y horizontal de la placa de fijación 35, pueden proporcionarse jaulas de diferente tamaño para que un cirujano las seleccione.

Debido a que ciertos materiales poliméricos se degradan por el fluido fisiológico, los orificios pasantes 38a, 38b, 38c, 38d se colocan en la sección central 37 de la placa de fijación 35 para permitir que el fluido en los espacios interiores 14, 18, 23, 27 de la jaula 10 degrade las paredes 12, 16, 21, 25, 29, 33 que comprenden la sección interior de la jaula 10. Los orificios pasantes sirven para minimizar cualquier problema asociado con el bloqueo tisular del fluido. Opcionalmente, pueden proporcionarse solapas (no mostradas) en la sección superior 41 y la sección inferior 46 en la placa de fijación 35 para evitar la vuelta atrás de las sujeciones (por ejemplo, tornillos de fijación). En una realización, los tornillos de fijación pueden formarse usando el mismo material biocompatible y biodegradable con un revestimiento de mineral osteoconductor y un agente bioactivo asociado con el material biodegradable y/o el revestimiento.

La jaula 10 puede comprender un material poroso biocompatible y biodegradable (si se desea) seleccionado de materiales poliméricos, materiales metálicos, materiales cerámicos y mezclas de los mismos. En una realización de ejemplo, la jaula de fusión espinal 10 está formada a partir de policaprolactona, un polímero biocompatible y biodegradable. Sin embargo, otros polímeros tales como polilactida, poliglicolida, poli(lactida-glicolida), poli(propilénfumarato), poli(caprolactona fumarato), polietilenglicol y poli(glicolida-co-caprolactona) pueden ser ventajosos para formar la jaula 10.

Se forma un revestimiento de mineral osteoconductor sobre al menos una porción de la jaula 10. El revestimiento mineral osteoconductor puede comprender una pluralidad de islas minerales discretas, o el revestimiento mineral puede formarse sobre todo en la superficie de la jaula 10. En una forma de ejemplo, el revestimiento de mineral osteoconductor comprende un revestimiento mineral sustancialmente homogéneo. En alguna realización de ejemplo, los revestimientos minerales pueden ser cualquier material de revestimiento adecuado que contenga calcio y fosfato tal como hidroxiapatita, hidroxiapatita que contiene carbonato deficiente en calcio, fosfato tricálcico, fosfato de calcio amorfo, fosfato octacálcico, fosfato dicálcico, fosfato de calcio y similares. El revestimiento mineral puede incluir también una pluralidad de capas que tienen distintos perfiles de disolución para controlar el orden de disolución, la cinética y las propiedades de administración bioactiva. En condiciones fisiológicas, la solubilidad de materiales de fosfato de calcio son las siguientes: fosfato de calcio amorfo > fosfato dicálcico > fosfato octacálcico > fosfato tricálcico > hidroxiapatita. De esta manera, una pluralidad de diversas capas de fosfato de calcio pueden proporcionar un amplio intervalo de patrones de disolución. La incorporación de capas en blanco (es decir capas de fosfato de calcio que no contienen ningún agente bioactivo) pueden proporcionar una liberación retardada. Asimismo, la incorporación de capas que tienen diferentes concentraciones de agente bioactivo pueden proporcionar velocidades de liberación variadas.

65

Un agente bioactivo puede asociarse con un material biocompatible no revestido que forma la jaula 10 y/o las porciones revestidas con mineral de la jaula 10. Serán posibles diferentes velocidades de liberación del agente bioactivo a partir de áreas no revestidas y revestidas de la jaula 10. Aunque los diversos agentes bioactivos indicados anteriormente son adecuados para su uso con la jaula 10, en una realización de ejemplo, el agente bioactivo se selecciona de proteínas morfogénicas óseas, matriz ósea desmineralizada, aspirado de médula ósea y mezclas de los mismos. Se ha mostrado que las proteínas morfogénicas óseas son excelentes en el crecimiento de hueso y la BMP-2 recombinante humana en polvo está disponible en ciertos productos comerciales. La matriz ósea desmineralizada incluye proteínas osteoinductoras (por ejemplo, proteínas morfogénicas óseas), y puede usarse en una forma de partícula o fibra. El aspirado de médula ósea contiene células osteoprogenitoras y la médula ósea del paciente puede recogerse fácilmente con una aguja.

El agente bioactivo está presente en una cantidad que induce la osificación entre los huesos adyacentes o las superficies óseas adyacentes. La cantidad de agente bioactivo incluida en las áreas no revestidas y/o revestidas de la jaula 10 dependerá de una diversidad de factores incluyendo la naturaleza del agente bioactivo, el potencial osteoinductor de un agente bioactivo y la naturaleza del material de soporte (por ejemplo el material biocompatible que forma la jaula 10 o el revestimiento mineral en la jaula 10). Las investigaciones han mostrado que una concentración de 1-100 ng/ml de BMP puede inducir la osteogénesis; en un ejemplo, la BMP en la presente invención puede liberarse de la jaula 10 en un marco de tiempo que varía de 10-50 días. Por lo tanto, sin pretender limitar la invención de ninguna manera, en el caso de proteínas morfogénicas óseas, se contempla que en un ejemplo una concentración de 10-5.000 ng de proteína morfogénica ósea por cm<sup>3</sup> de material sería adecuada para inducir la osificación entre huesos adyacentes o superficies óseas adyacentes.

Diversas regiones de la jaula 10 pueden incluir los revestimientos y el agente bioactivo asociado. Por ejemplo, las regiones terminales superior e inferior de las paredes 12, 16, 21,25, 29, 33 que están situadas cerca de las vértebras opuestas pueden revestirse con un material continuo o islas de revestimiento y agente bioactivo asociado, de manera que se induce el crecimiento óseo, mientras las secciones interiores de la jaula no pueden incluir revestimientos y el agente bioactivo asociado para promover el crecimiento del tejido fibroso. Como una ilustración ejemplar, las superficies terminales superiores 51, 52, 53, 54, 55, 56 en la Figura 1B podrían incluir revestimiento mineral continuo y agente bioactivo asociado, de manera que se induce la fijación del hueso a la vértebra adyacentes, mientras las regiones cerca de las proyecciones 13, 17, 22, 26, 31,34 pueden no incluir el revestimiento y agente bioactivo asociado, de manera que se promueve el crecimiento fibroso en esta región.

Preferentemente, el agente bioactivo (por ejemplo, una proteína morfogénica ósea) está asociado con el material biocompatible no revestido que forma la jaula 10 y/o las porciones revestidas con mineral de la jaula 10 antes de insertar las paredes 12, 16, 21,25, 29, 33 de la jaula 10 en el espacio del disco intervertebral. Por ejemplo, una proteína morfogénica ósea puede unirse químicamente (por ejemplo, unirse iónica o covalentemente) a un revestimiento de fosfato de calcio en un sitio de fabricación o, alternativamente, el cirujano puede unir una proteína morfogénica ósea unirse químicamente al revestimiento de fosfato de calcio antes y/o después de la implantación. El cirujano puede reconstituir la proteína morfogénica ósea en polvo con agua estéril y aplicar la proteína morfogénica ósea en polvo reconstituida a la jaula 10. Se contempla que la capa de fosfato de calcio puede seleccionarse para que acepte mejor la BMP-2 aplicada por un cirujano.

Diversos elementos opcionales de la jaula 10 podrían ser beneficiosos. Ya que la colocación de la jaula 10 podría realizarse usando un dispositivo de captación de imágenes médicas y técnicas (por ejemplo, observación fluoroscópica), la jaula 10 puede incluir además al menos un marcador que incluye un trazador que proporciona visibilidad potenciada a través del dispositivo de captación de imágenes médicas. Por ejemplo, los ejemplos no limitantes de materiales radioopacos para visibilidad potenciada durante la fluoroscopia incluyen sulfato de bario, wolframio, tantalio, zirconio, platino, oro, plata, acero inoxidable, titanio, aleaciones de los mismos y mezclas de los mismos. Los marcadores radioopacos pueden usarse como un adyuvante de alineación para verificar el posicionamiento apropiado de la jaula 10. Asimismo, la jaula 10 puede incluir una región sin material o material radiolúcido, de manera que la región forma una ventana de captación de imágenes para una visibilidad potenciada a través de la ventana de captación de imágenes mediante un dispositivo de captación de imágenes médico. Los métodos del diseño basados en imagen como en el documento U.S. 2003/0069718 son beneficiosos puesto que la ventana de captación de imágenes puede disponerse en la jaula sin comprometer la resistencia de la jaula.

Para fusión lumbar, se ha desarrollado una jaula de fusión intercorporal lumbar transforaminal (TLIF) con una placa lateral integrada para fijación. De esta manera, solo se necesita un procedimiento de una etapa para implantar una jaula con la fijación asociada. Se muestra un ejemplo de este diseño en la Figura 5.

Mirando ahora a la Figura 5, se muestra un diseño de microestructura poroso basado en imagen de una jaula de fusión intercorporal lumbar transforaminal 110. La jaula 110 tiene una primera pared vertical 112 que tiene una sección transversal vertical sustancialmente rectangular. La primera pared 112 tiene proyecciones 113 que se extienden sustancialmente de forma perpendicular desde una superficie lateral vertical de la primera pared 112. Se crea un primer espacio 114 entre la primera pared 112 y una segunda pared vertical 116 que tiene una sección transversal vertical sustancialmente rectangular. La segunda pared 116 tiene proyecciones 117 que se extienden sustancialmente de forma perpendicular desde una superficie lateral vertical de la segunda pared 116. La segunda

pared 116 también tiene proyecciones 118 que se extienden sustancialmente de forma perpendicular desde una superficie lateral vertical opuesta de la segunda pared 116. La primera pared 112 y la segunda pared 116 están conectadas a una sección de base 121.

5 En referencia aún a la Figura 5, la jaula 110 tiene una placa de fijación 135 ligeramente arqueada. Las paredes 112, 116 y la sección de base 121 son sustancialmente perpendiculares con la placa de fijación 135. La placa de fijación 135 puede incluir orificios de sujeción espaciados (no mostrados) en una sección superior de la placa de fijación 135 y orificios de sujeción espaciados (no mostrados) en una sección inferior de la placa de fijación 135 como en la jaula 10 de las Figuras 1A y 1B. La placa de fijación 135 puede incluir también orificios pasantes (como en la jaula 10 de las Figuras 1A y 1B) en la sección central de la placa de fijación 135 para permitir que el fluido en el espacio interior 114 de la jaula 110 degrade las paredes 112, 116 que comprenden la sección interior de la jaula 110. Cuando se usa en fusión espinal, las paredes 112, 116, de la jaula 110 se posicionarían en el espacio intervertebral creado con la retirada del disco intervertebral entre las vértebras adyacentes. Las sujeciones se usarían para fijación lateral de la placa de fijación 135 a una primera vértebra superior y las sujeciones se usarían para fijación lateral de la placa de fijación 135 a una segunda vértebra inferior adyacente. Las superficies terminales superior 122, 126, 131 de las paredes 112, 116 y la sección de base 121 entrarían en contacto con una superficie inferior de la primera vertebra superior y las superficies terminales inferiores opuestas de las paredes 112, 116 y la sección de base 121 entrarían en contacto con una superficie superior de la segunda vértebra inferior. Las paredes 112, 116 y la sección de base 121 proporcionan de esta manera un soporte de carga mecánica entre la primera vertebra superior y la segunda vertebra inferior. Como en la jaula 10, las dimensiones vertical y horizontal de las paredes 112, 116, y las dimensiones vertical y horizontal de la placa de fijación 135 pueden variarse de manera que pueden proporcionarse jaulas de diferente tamaño 110 para la selección por un cirujano.

25 La jaula 110 comprende un material poroso biocompatible, biodegradable (si se desea) seleccionado de materiales poliméricos, materiales metálicos, materiales cerámicos y mezclas de los mismos. En un ejemplo, la jaula de fusión espinal 110 está formada a partir de policaprolactona, un polímero biocompatible y biodegradable. Sin embargo, otros polímeros pueden ser ventajosos tales como polilactida, poliglicolida, poli(lactida-glicolida), poli(propileno fumarato), poli(caprolactona fumarato) y poli(glicolida-co-caprolactona) para formar la jaula 110.

30 Se forma un revestimiento mineral osteoconductor en al menos una porción de la jaula 110. El revestimiento mineral osteoconductor puede comprender una pluralidad de islas de mineral discretas, o el revestimiento mineral puede formarse en toda la superficie de la jaula 110. En una forma de ejemplo, el revestimiento de mineral osteoconductor comprende un revestimiento mineral sustancialmente homogéneo. En un ejemplo, los revestimientos minerales pueden ser cualquier material de revestimiento adecuado que contenga calcio y fosfato, tal como hidroxiapatita, hidroxiapatita que contiene carbonato deficiente en calcio, fosfato tricálcico, fosfato de calcio amorfo, fosfato octacálcico, fosfato dicálcico, fosfato cálcico y similares. El revestimiento mineral puede incluir también una pluralidad de capas que tienen perfiles de disolución distintos para controlar el orden de disolución, la cinética y las propiedades de suministro bioactivo como en la jaula 10.

40 Un agente bioactivo puede asociarse con un material biocompatible no revestido que forma la jaula 110 y/o las porciones revestidas con mineral de la jaula 110. Las diferentes velocidades de liberación del agente bioactivo serían posibles a partir de áreas no revestidas y revestidas de la jaula 110. El agente bioactivo está presente en una cantidad que induce la osificación entre los huesos adyacentes. Aunque los diversos agentes bioactivos enumerados anteriormente son adecuados para su uso con la jaula 110, en un ejemplo, el agente bioactivo se selecciona de proteínas morfogénicas óseas, matriz ósea desmineralizada, aspirado de médula ósea y mezclas de los mismos.

50 Diversos elementos opcionales de la jaula 110 serían beneficiosos. Por ejemplo, puede localizarse en la jaula 110 al menos un marcador que incluya un trazador que proporcione visibilidad potenciada a través de un dispositivo de captación de imágenes médico. Específicamente, puede localizarse en la jaula 110 al menos un marcador radioopaco que proporciona visibilidad potenciada a través de un fluoroscopio. La jaula 110 puede incluir una región sin material o con material radiolúcido, de manera que la región forme una ventana de captación de imágenes para potenciar la visibilidad a través de la ventana de captación de imágenes mediante un dispositivo de captación de imágenes médico. Asimismo, la jaula puede incluir al menos un marcador para alineamiento durante la implantación.

55 Los métodos de la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2006/0276925 proporcionan también una metodología de diseño para crear andamios de biomaterial con arquitecturas porosas internas que satisfacen la necesidad de rigidez y resistencia mecánica y la necesidad de porosidad conectada para la migración celular y regeneración de tejido. Los métodos del documento U.S. 2006/0276925 pueden usarse para generar una jaula de fusión intercorporal espinal lumbar con una microestructura periódica diseñada que consigue la estabilidad deseada (desplazamiento < 0,9 mm.), mientras mantiene la conformidad para evitar una protección frente a tensiones y una gran porosidad para el suministro del biofactor.

## 2. Fabricación de la jaula

65 Una vez que se ha creado el conjunto de datos de diseño de captación de imágenes de andamiaje intervertebral, este puede convertirse automáticamente en una representación de superficie en un formato de archivo .stl (datos de

faceta triangular estereolitográficos). Esto hace posible fabricar el andamio intervertebral a partir de cualquier tipo de sistema de fabricación en forma libre sólida (SFF) usando cualquier método directo o indirecto. Los métodos SFF directos incluyen, aunque sin limitación: (1) sinterización láser selectiva (SLS); (2) estereolitografía (SLA); (3) modelado de deposición condensada (FDM); y (4) fusión láser selectiva (SLM). En la presente invención, tanto el diseño convencional de la jaula ahusada como el nuevo diseño por optimización de la topología de degradación se exportarán a una máquina EOS Formega P 100 (3D Systems, Valencia, California, EEUU) en formato de archivo .stl, y se usarán para construir andamios por procesamiento SLS de  $\epsilon$ -policaprolactona en polvo. Esta forma particular de policaprolactona tiene un punto de fusión de 60 °C, un peso molecular en el intervalo de 35.000 a 100.000 Daltons y una distribución del tamaño de partícula en el intervalo de 25-100  $\mu\text{m}$ . Sin embargo, los tamaños de partícula a nanoescala son adecuados también en lugar de los tamaños de partícula de microescala. El procesamiento SLS de la policaprolactona en polvo se realizará por precalentamiento del polvo a 49,5 °C y explorando el láser (450  $\mu\text{m}$  diámetro del haz enfocado) a una potencia de 4,5 vatios y una velocidad de exploración de 1,257 m/s (49,5 pulgadas/s). Las jaulas se construirán capa a capa usando un espesor de capa de polvo de 100  $\mu\text{m}$ . Una vez completado el procesamiento de SLS, se permitirá que las jaulas se enfrién dentro de la cámara de proceso de la máquina durante aproximadamente una hora y después se retirarán de la parte de lecho. El exceso de polvo que rodea las jaulas se cepillará y las jaulas finalmente se limpiarán soplando aire comprimido y retirando físicamente el polvo no sinterizado de los intersticios de la jaula por inserción de un alambre de 1 milímetro de diámetro. La Figura 2 muestra una jaula cervical de policaprolactona fabricada que es un prototipo construido usando el proceso SLS. (Los números de referencia de las Figuras 1A y 1B se han aplicado a la Figura 2). En un método alternativo, las partículas basadas en fosfato de calcio o fibras están incluidas con la policaprolactona en polvo antes de la sinterización, de manera que las partículas o fibras basadas en fosfato de calcio se dispersan en la jaula finalmente formada. Los tamaños de partícula de las partículas basadas en fosfato de calcio pueden ser a nanoescala o a microescala.

### 3. Desarrollo y caracterización de revestimientos de mineral basado en fosfato de calcio sobre jaulas de policaprolactona

Para inducir la formación de una capa de mineral basado en fosfato de calcio, se incubaron muestras de policaprolactona en soluciones de fluido corporal simulado modificado (mSBF) para nucleación y crecimiento mineral. La solución de mSBF contenía los constituyentes iónicos del plasma sanguíneo, con el doble de las concentraciones de iones calcio y fosfato, y se mantuvo a temperatura fisiológica y un pH de 6,8. Se ha demostrado el crecimiento de minerales basados en fosfato de calcio, específicamente minerales tipo hueso, en matrices de polímero biorresorbible usando incubación mSBF (véase, Lin *et al.* "A novel method for internal architecture design to match bone elastic properties with desired porosity", *Journal of Biomechanics* 37: 623-36, 2004; Murphy *et al.*, "Bioinspired growth of crystalline carbonate apatite on biodegradable polymer substrata", *J Am Chem Soc* 124: 1910-7, 2002; y Murphy *et al.*, "Effects of a bone-like mineral film on phenotype of adult human mesenchymal stem cells in vitro", *Biomaterials* 26: 303-10, 2005). Observando las Figuras 3 y 4, se muestran los resultados de policaprolactona de revestimiento con fosfato de calcio. La Figura 3 muestra micrografías de microscopio electrónico de barrido (SEM) que muestran una estructura de poros a gran escala de andamios de policaprolactona sin revestimiento de fosfato de calcio (izquierda, derecha superior), y con revestimiento de fosfato de calcio (derecha inferior). La Figura 4 muestra un espectro de difracción de rayos X que muestra el crecimiento de hidroxiapatita (\*) en un andamio de policaprolactona (^). La instantánea es una imagen SEM de alto aumento de un revestimiento de fosfato de calcio que ha crecido sobre un andamio de policaprolactona. Por lo tanto, esto sirve como método fiable para hacer crecer los revestimientos minerales.

La formación de mineral en mSBF también puede seguirse analizando cambios en la concentración de calcio en solución usando un electrodo sensible al calcio (Denver Instrument, Denver, CO). Después de su crecimiento, las matrices minerales se disolverán y analizarán para el contenido de iones calcio y fosfato para cuantificar la formación de mineral, y los cristales minerales se analizarán morfológicamente y composicionalmente usando un microscopio electrónico de barrido (SEM) con un detector Noran SiLi para análisis elemental. La composición química se analizará adicionalmente usando una espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier para identificar las vibraciones del enlace de fosfato (570  $\text{cm}^{-1}$ , 962  $\text{cm}^{-1}$ , y 1050  $\text{cm}^{-1}$ ). Se caracterizará también una disolución de capas minerales midiendo la liberación de los iones calcio y fosfato durante la incubación en solución salina tamponada con tris a 37 °C y pH 7,4. Las concentraciones de calcio y fosfato se medirán usando los ensayos colorimétricos descritos anteriormente (véase Murphy *et al.*, "Bioinspired growth of crystalline carbonate apatite on biodegradable polymer substrata", *J Am Chem Soc* 124: 1910-7, 2002). Cada uno de los métodos de caracterización descritos en esta sección es rutinario en el análisis de materiales inorgánicos, y es consistente con las buenas prácticas de la guía de la FDA para diseño y ensayo de revestimientos de fosfato cálcico (véase Devices FDoGaR. Calcium phosphate coating draft guidance for preparation of FDA submissions for orthopedic and dental endosseous implants. 1997).

Esto indica que es posible conferir tanto osteoconductividad como osteoinductividad a materiales de implante ortopédicos usando revestimientos de fosfato de calcio. Basándose en la osteoconductividad bien definida y la osteoinductividad potencial de los revestimientos minerales basados en fosfato de calcio se planea utilizar tecnología para el crecimiento mineral de fosfato de calcio para revestir las jaulas de fusión espinal de policaprolactona. Este trabajo de investigación investigará fundamentalmente la eficacia de usar las jaulas de fusión espinal de

policaprolactona revestidas con mineral para facilitar una rápida regeneración ósea y conseguir la integridad de la nueva construcción mediante artrodesis espinal en un modelo de fusión de minicerdo del Yucatán.

4. Incorporación de proteína morfogénica ósea dentro de revestimientos minerales tras el crecimiento y evaluación de la incorporación y la liberación

Antes de los experimentos *in vivo* para ensayar la eficacia de nuestras jaulas de fusión, se harán varios estudios *in vitro* para validar nuestro enfoque. El enfoque del trabajo *in vitro* será entender la interacción entre la proteína morfogénica ósea BMP-2 y los revestimientos de mineral de fosfato de calcio, midiendo la liberación de BMP-2 de los revestimientos y confirmando la actividad biológica de la BMP-2 liberada. Los siguientes párrafos delimitan experimentos *in vitro* específicos.

Unión de BMP-2 a andamios de PCL mineralizados seguido de liberación: para caracterizar la unión de BMP-2 a revestimientos minerales de fosfato de calcio se usará BMP-2 marcada con <sup>125</sup>I (ICN Biomedicals). El radiomarcado representa un método altamente sensible y conveniente para caracterizar la unión y liberación de proteínas (véase, Murphy *et al.*, "Bone regeneration via a mineral substrate and induced angiogenesis", J Dent Res 2004; 83: 204-10; and Murphy *et al.*, "Growth of continuous bonelike mineral within porous poly(lactide-co-glycolide) scaffolds in vitro", J Biomed Mater Res 50: 50-8, 2000). Los revestimientos minerales se harán crecer sobre jaulas de policaprolactona, seguido de una incubación de 4 horas en soluciones que contienen 1-100 nM de BMP-2 marcada con <sup>125</sup>I. Basándose en los estudios previos de Uludag y colaboradores se espera que nuestros andamios revestidos con fosfato de calcio se unan a BMP-2 con una eficacia del 50-100 % en el intervalo de concentración soluble de BMP-2 explorado (véase, Gittens *et al.*, "Imparting bone mineral affinity to osteogenic proteins through heparin-bisphosphonate conjugates", J Control Release 98: 255-68, 2004). Los andamios tenderán entonces a retirarse de la solución, enjuagarse con DMEM libre de suero y analizarse para radiactividad usando un contador de centelleo. Para caracterizar la liberación posterior de la BMP-2 unida, se incubarán muestras en DMEM con 10 % de FBS durante 14 días. Cada 24 horas el medio se renovará y se medirá la radiactividad en solución. Basándose en los estudios previos, se espera que la liberación tenga lugar fundamentalmente en los 7 días iniciales en solución con una cinética de liberación de orden casi cero (véase, Gittens *et al.*, "Imparting bone mineral affinity to osteogenic proteins through heparin-bisphosphonate conjugates", J Control Release 98: 255-68, 2004). Estos experimentos demostrarán también la liberación de un amplio intervalo de BMP-2 total de los andamios, a medida que la cantidad total de proteína liberada estará dictada por la cantidad de BMP-2 presente en la solución de unión (1-100 nM). Se contempla que BMP-2 forme enlaces iónicos con la hidroxiapatita en solución. Se contempla también que ciertos fragmentos de unión minerales aminoácidos podrían incorporarse en la BMP-2, tal como los fragmentos de unión a mineral en forma de enlaces iónicos a hidroxiapatita en solución. El enlace iónico ventajosamente proporciona un suministro controlado adecuado de proteína morfogénica ósea por disolución de la capa de fosfato de calcio o degradación de la policaprolactona. En contraste, los sistemas de administración de BMP basados en esponja dependen de la absorción de la BMP en la esponja, lo que hace que el suministro controlado sea difícil de conseguir.

Examen de la actividad biológica de factores de crecimiento modificados técnicamente: para confirmar la actividad biológica de BMP-2 después de la unión a y liberación de capas minerales, será importante usar un ensayo que esté bien definido y sea biológicamente pertinente. La promoción de diferenciación osteogénica de tipos de células multipotentes es una función clave de varias BMP (véase Nakamura *et al.*, "p38 mitogen-activated protein kinase functionally contributes to chondrogenesis induced by growth/differentiation factor-5 in ATDC5 cells", Exp Cell Res 250: 351-63, 1999; Saito *et al.*, "Activation of osteo-progenitor cells by a novel synthetic peptide derived from the bone morphogenetic protein-2 knuckle epitope", Biochim Biophys Acta 1651: 60-7, 2003; and Saito *et al.*, "Prolonged ectopic calcification induced by BMP-2-derived synthetic peptide", J Biomed Mater Res A 70A: 115-21, 2004), y la inducción osteogénica de una línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón C3H10T1/2 mediante BMP-2 está bien caracterizada. Por lo tanto, se usará un ensayo de actividad biológica basada en células C3H10T1/2 para caracterizar la BMP-2 soluble liberada de andamios de policaprolactona mineralizados. Se expondrán células a 0,1-100 ng/ml de BMP-2 liberada de las capas minerales y se medirá la regulación positiva de la fosfatasa alcalina, una evidencia de la inducción osteogénica por BMP-2 usando un ensayo colorimétrico convencional. Se compararán entonces estos resultados con una curva patrón que relaciona las concentraciones de BMP-2 solubles (no liberadas de los andamios) con la regulación positiva de la fosfatasa alcalina, que dará la actividad eficaz de la BMP-2 liberada de los andamios. Se espera que la actividad de la BMP-2 no se vea sustancialmente afectada por la unión y liberación de mineral, puesto que se sabe que las BMP se unen fuertemente a minerales de fosfato de calcio en condiciones normales *in vivo* (véase, Gorski *et al.*, "Is all bone the same? Distinctive distributions and properties of non-collagenous matrix proteins in lamellar vs. woven bone imply the existence of different underlying osteogenic mechanisms", Crit Rev Oral Biol Med 9: 201-23, 1998; Gorski *et al.*, "Bone acidic glycoprotein-75 is a major synthetic product of osteoblastic cells and localized as 75- and/or 50-kDa forms in mineralized phases of bone and growth plate and in serum", J Biol Chem 265: 14956-63, 1990).

Por lo tanto, puede verse que la invención proporciona una jaula para facilitar la fusión de huesos adyacentes, tales como vértebras o superficies óseas adyacentes, tal como en una fractura abierta. En una forma, la jaula incluye una pluralidad de paredes separadas que comprenden policaprolactona porosa; un revestimiento mineral osteoconductor (por ejemplo un compuesto de fosfato de calcio) en al menos una parte de las paredes; y un agente bioactivo (por ejemplo una proteína morfogénica ósea) asociada con la policaprolactona y/o el revestimiento. La proteína

morfogénica ósea está presente en una cantidad que induce la osificación entre los huesos adyacentes o entre superficies óseas adyacentes. Preferentemente, la jaula incluye también una placa de fijación conectada al menos a una de las paredes, donde la placa de fijación comprende también policaprolactona.

- 5 Aunque la invención se ha descrito con un detalle considerable en referencia a ciertas realizaciones, un experto en la materia apreciará que la presente invención puede realizarse de forma práctica por otras realizaciones distintas de las descritas, que se han presentado para fines de ilustración y no de limitación. Por ejemplo, aunque la jaula de la invención es ventajosa en la fijación, conexión, reconstrucción y/o regeneración de vertebras, las jaulas de la invención serían adecuadas para la fusión de cualquier hueso adyacente o superficie ósea adyacente. Por ejemplo,
- 10 las jaulas de la invención se usarían en el tratamiento de fracturas agudas y abiertas en un hueso (por ejemplo la tibia) o en procedimientos de injerto de hueso oral y maxilofacial.

**REIVINDICACIONES**

1. Una jaula degradable de fusión intercorporal (10) para facilitar la fusión de huesos adyacentes o la fusión de superficies óseas adyacentes, comprendiendo la jaula de fusión intercorporal:
- 5 una microestructura porosa diseñada que comprende un material biocompatible;  
un revestimiento mineral osteoconductor sobre al menos una parte de la jaula de fusión intercorporal; y  
una placa de fijación (35) conectada a o integrada con la microestructura porosa diseñada, donde:
- 10 la microestructura incluye una pluralidad de paredes separadas (12, 16, 21), donde una de las paredes (16) está situada ente otras dos de las paredes (12, 21).
2. La jaula degradable de fusión intercorporal de la reivindicación 1, donde las paredes de dicha microestructura porosa diseñada son integrales con dicha placa de fijación.
- 15 3. La jaula degradable de fusión intercorporal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde la placa de fijación es una proyección de fijación integrada que se extiende alejándose de la microestructura porosa diseñada.
4. La jaula degradable de fusión intercorporal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde: el revestimiento mineral osteoconductor comprende un compuesto de calcio.
- 20 5. La jaula degradable de fusión intercorporal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde: el revestimiento mineral osteoconductor se selecciona de hidroxiapatita, hidroxiapatita que contiene carbonato deficiente en calcio, fosfato tricálcico, fosfato de calcio amorfo, fosfato octacálcico, fosfato dicálcico, fosfato de calcio y mezclas de los mismos.
- 25 6. La jaula degradable de fusión intercorporal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un agente bioactivo asociado con el material biocompatible y/o el revestimiento, estando presente el agente bioactivo en una cantidad que induce la osificación entre los huesos adyacentes o las superficies óseas adyacentes.
- 30 7. La jaula degradable de fusión intercorporal de la reivindicación 6, donde:
- el revestimiento mineral osteoconductor comprende una pluralidad de capas que incluyen un compuesto de calcio, teniendo al menos dos de las capas una concentración diferente de agente bioactivo asociado con el compuesto de calcio de manera que la velocidad de liberación del agente bioactivo varía a medida que la capa se disuelve en el fluido fisiológico.
- 35 8. La jaula degradable de fusión intercorporal de la reivindicación 6, donde:
- 40 el revestimiento mineral osteoconductor comprende una pluralidad de capas que incluyen un compuesto de calcio, teniendo al menos dos de las capas un compuesto de calcio diferente asociado con el agente bioactivo de manera que la velocidad de liberación del agente bioactivo varía a medida que las capas se disuelven en el fluido fisiológico.
- 45 9. La jaula degradable de fusión intercorporal de la reivindicación 6, donde:
- el revestimiento mineral osteoconductor comprende una pluralidad de capas que incluyen un compuesto de calcio, teniendo al menos dos de las capas un agente bioactivo diferente asociado con el compuesto de calcio, de manera que la velocidad de liberación del agente bioactivo varía a medida que las capas se disuelven en el fluido fisiológico.
- 50 10. La jaula degradable de fusión intercorporal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el material biocompatible comprende un material biodegradable.
- 55 11. La jaula degradable de fusión intercorporal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el material biocompatible comprende policaprolactona, y donde la placa de fijación comprende policaprolactona.
12. La jaula degradable de fusión intercorporal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende además:
- 60 al menos un marcador que incluye un trazador que proporciona visibilidad potenciada a través de un dispositivo de captación de imágenes médico.
- 65 13. La jaula degradable de fusión intercorporal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde:

la jaula de fusión intercorporal incluye una región sin material o con material radiolúcido, de manera que la región forma una ventana de captación de imágenes para potenciar la visibilidad a través de la ventana de captación de imágenes mediante un dispositivo de captación de imágenes médico.

5 14. La jaula degradable de fusión intercorporal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde dicha placa de fijación comprende orificios (38a-d) que se extienden a través de dicha placa de fijación.

15. La jaula degradable de fusión intercorporal de la reivindicación 14, donde dichos orificios están situados para permitir que el fluido entre en los espacios interiores entre dichas paredes.

10 16. La jaula degradable de fusión intercorporal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde dicha microestructura porosa y dicha placa de fijación están fabricadas a partir de un proceso que sinteriza, fusiona o funde selectivamente las partículas.

15

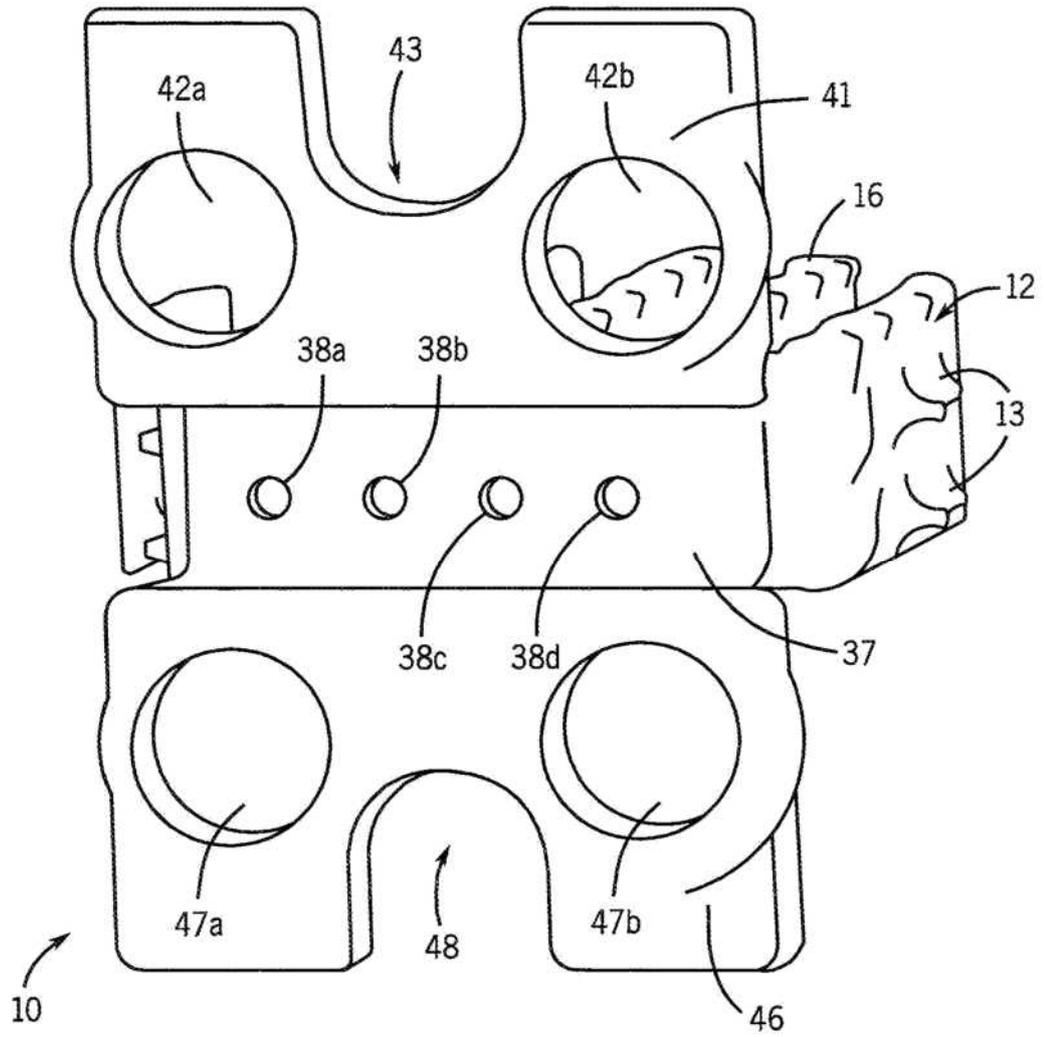


FIG. 1A

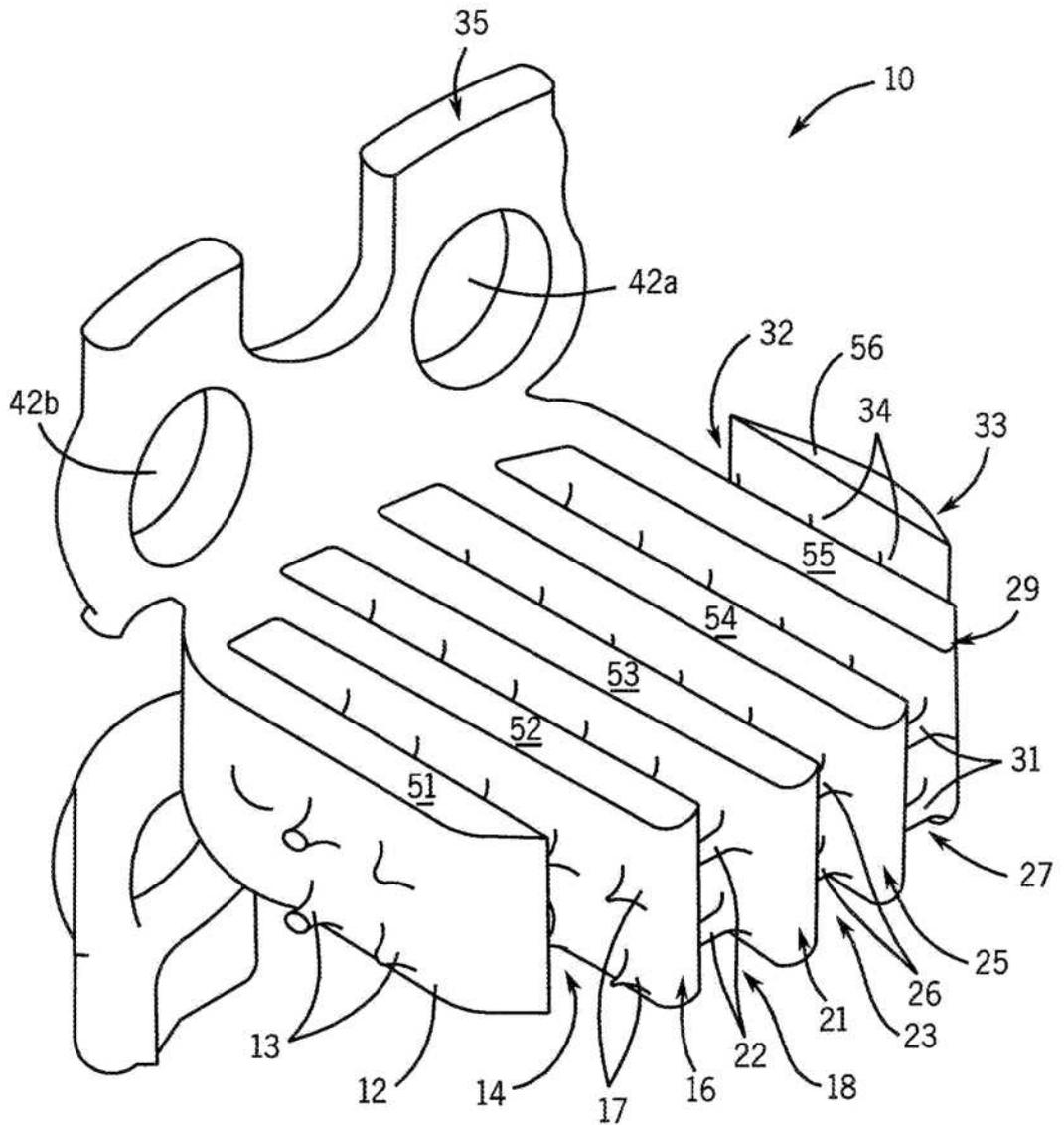
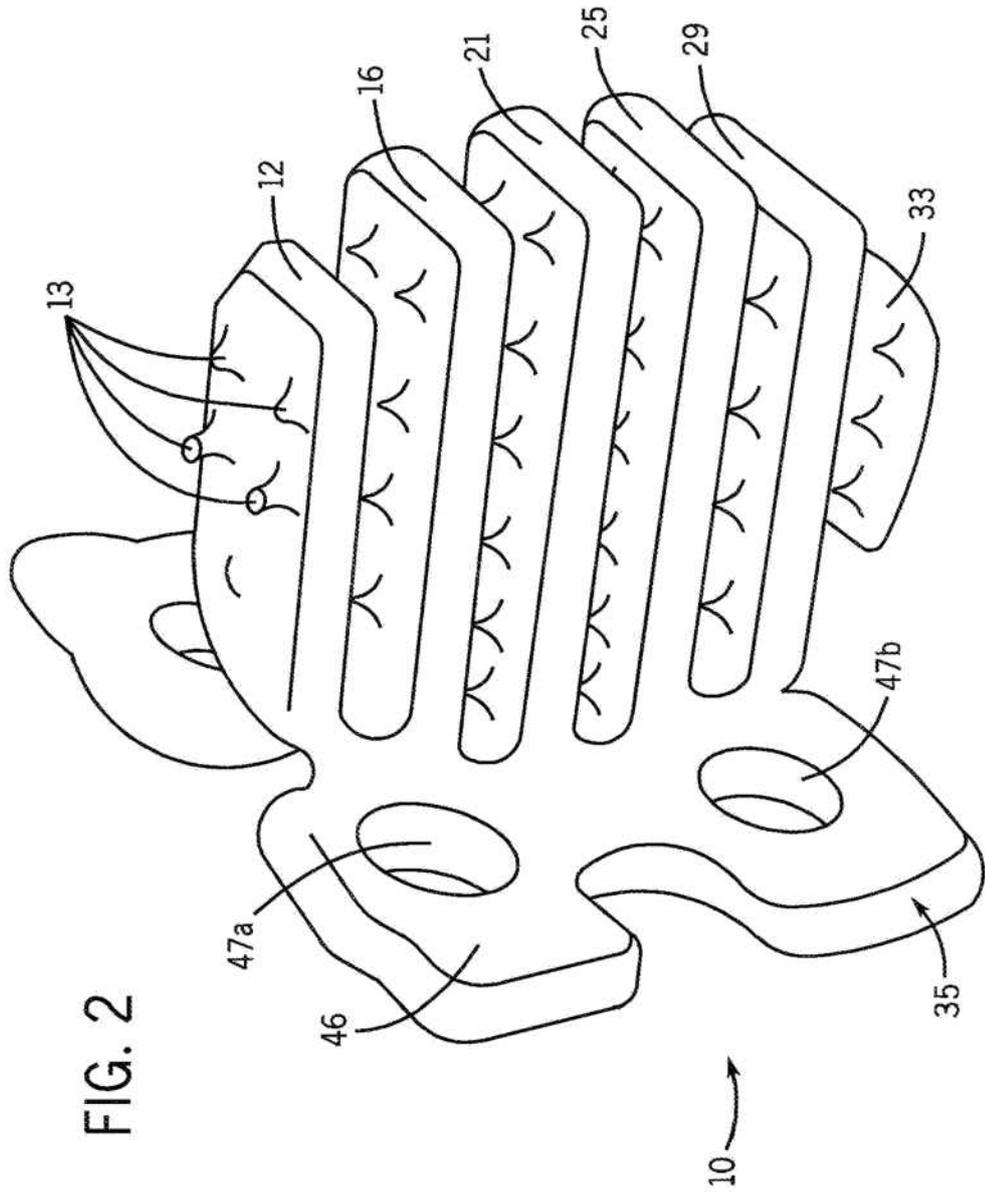


FIG. 1B



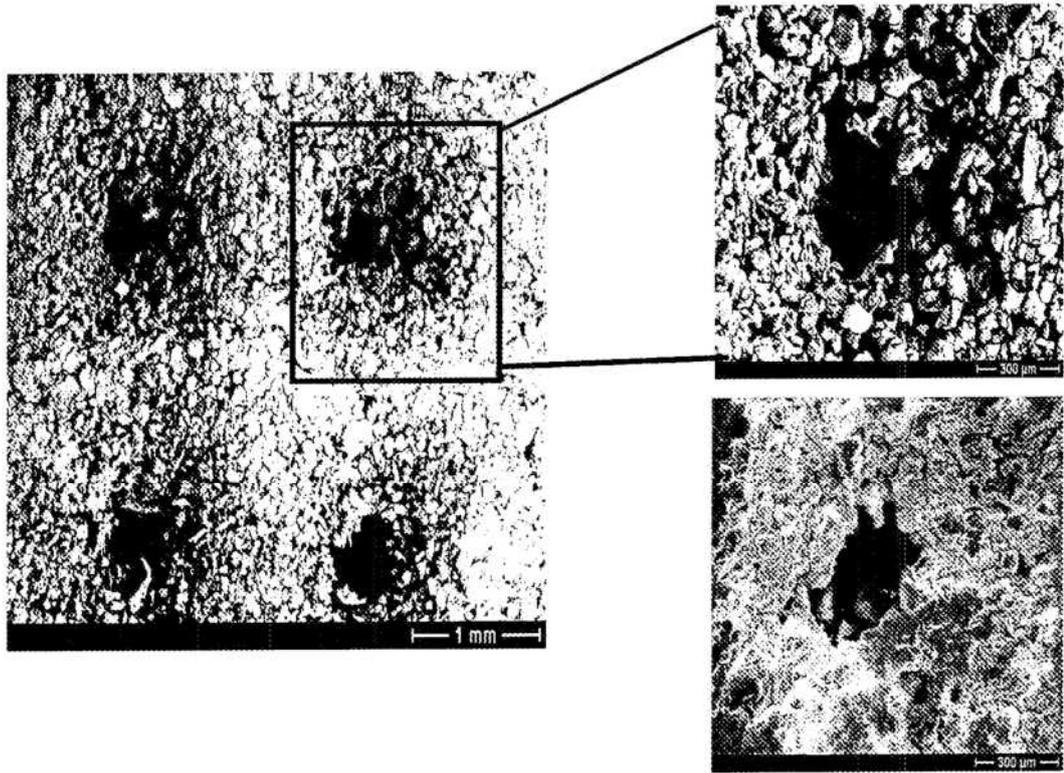


FIG. 3

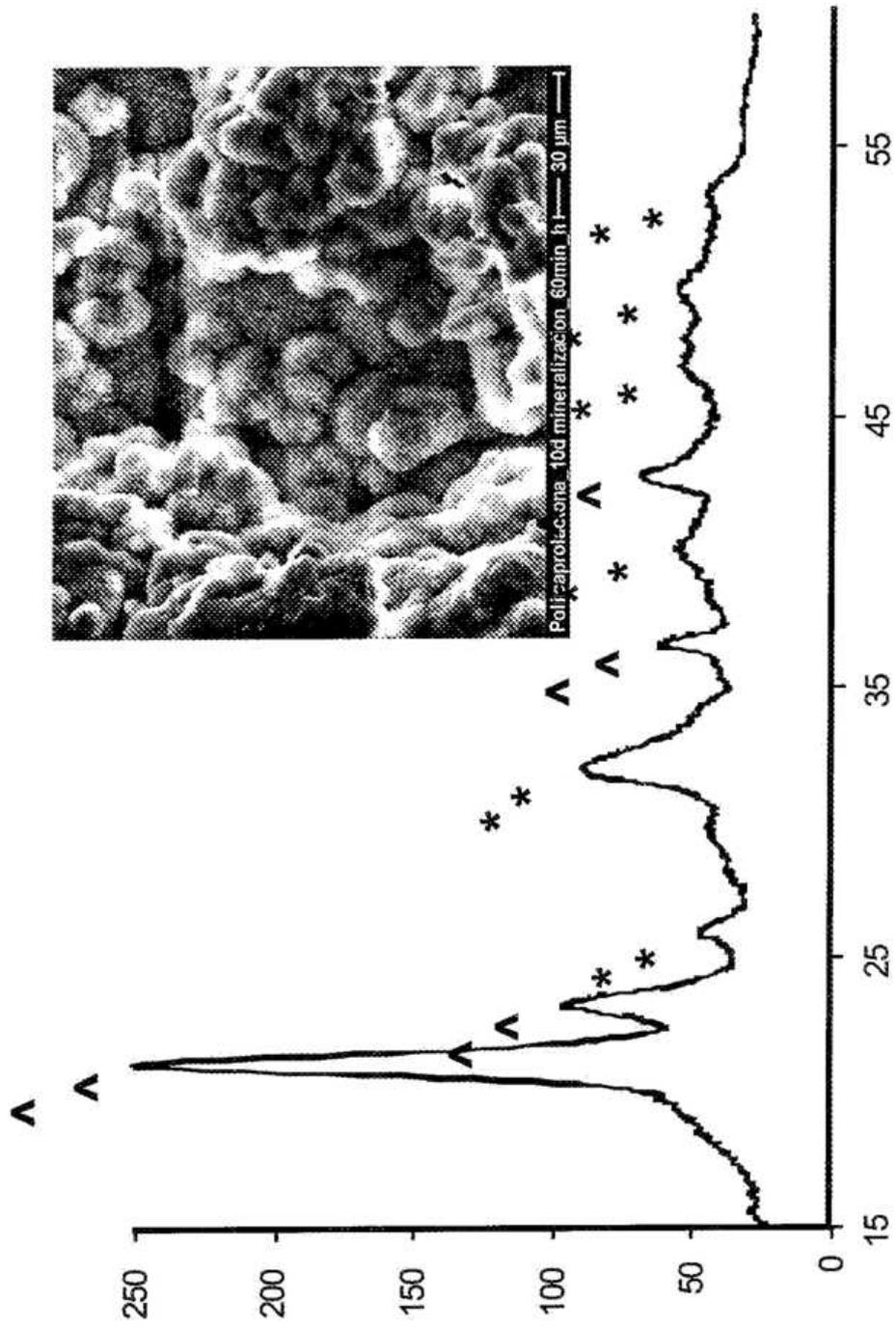


FIG. 4

