

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 654**

51 Int. Cl.:

**A61L 24/00** (2006.01)

**A61L 24/02** (2006.01)

**A61L 27/12** (2006.01)

**A61L 27/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2011 PCT/US2011/042607**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012 WO12003326**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2011 E 11734215 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2588154**

54 Título: **Composición que comprende polvos de fosfato de calcio, sulfato o MOD usada en el tratamiento de estados óseos degenerativos**

30 Prioridad:

**29.06.2011 TW 100122879**  
**02.07.2010 US 361177 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.02.2018**

73 Titular/es:

**AGNOVOS HEALTHCARE, LLC (100.0%)**  
**140 Broadway, 46th Floor**  
**New York, New York 10005, US**

72 Inventor/es:

**SCHULZ, OLAF;**  
**HOWE, JAMES;**  
**SWAIM, RICK;**  
**HUBER, BRYAN;**  
**BATTS, JOEL;**  
**HARNESS, DAVID y**  
**BELANEY, RYAN**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 654 654 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

Composición que comprende polvos de fosfato de calcio, sulfato o MOD usada en el tratamiento de estados óseos degenerativos.

5

### Campo de la invención

La presente invención se refiere a un material regenerativo óseo para su uso en métodos de tratamiento de pacientes que padecen degeneración ósea, tal como osteopenia y osteoporosis. Más particularmente, la invención proporciona un material regenerativo óseo para su uso en métodos de tratamiento de pacientes que padecen degeneración ósea sustituyendo al menos una parte del material óseo degenerado.

10

### Antecedentes

La densidad mineral ósea (DMO) es un término que se reconoce comúnmente relacionado con la cantidad de materia calcificada presente por centímetro cuadrado de hueso. Se entiende que el término no se refiere a una auténtica densidad (en masa por volumen de material) sino que se usa más bien para comunicar información sobre la resistencia mecánica del hueso y la propensión del hueso a fracturarse. Normalmente, la DMO se evalúa usando métodos, tales como absorciometría de rayos X de energía dual (o exploración por DEXA), ultrasonidos y tomografía computarizada cuantitativa (QCT). De los anteriores, a menudo se considera que la exploración por DEXA es la evaluación más fiable de DMO. Por ejemplo, los ultrasonidos generalmente se limitan a la evaluación del hueso calcáneo y no es útil para medir directamente sitios comunes de fractura osteoporótica, tales como la cadera y la columna vertebral. La QCT normalmente se usa con la columna vertebral y debe realizarse tras protocolos estrictos en laboratorios para proporcionar reproducibilidad aceptable. Los métodos de prueba adicionales para evaluar la DMO incluyen absorciometría fotónica simple (SPA), absorciometría fotónica dual (DPA), radiogrametría de rayos X digital (DXR) y absorciometría de rayos X de energía única (SEXA).

15

20

25

La DMO es una característica física sumamente importante puesto que puede ser un indicador directo de la propensión a fractura. En la mayoría de las poblaciones adultas, la DMO experimenta un pico en torno a la edad de 30-35 años y tiende a descender lentamente después. La reducción en la DMO surge a partir de un descenso en la producción de nuevas células óseas de manera que la reabsorción de células óseas existentes por el organismo supera la velocidad de producción de nuevas células óseas. La figura 1 (que está disponible online en <http://courses.washington.edu/bonephys/opbmd.html>) ilustra el descenso típico en la DMO (mostrado en  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) para adultos y muestra cómo puede variar el descenso basándose tanto en la raza como en el sexo. La menopausia en mujeres es un acontecimiento sumamente significativo en relación con la DMO ya que la disminución en la DMO acelera considerablemente durante el periodo de tiempo tras la menopausia. Por tanto, normalmente se anima a las mujeres posmenopáusicas a que se realicen regularmente pruebas de la DMO para valorar si se requiere tratamiento y qué tipo de tratamiento debe buscarse. La Fundación Nacional de Osteoporosis recomienda realizar pruebas de la DMO para los siguientes individuos: todas las mujeres de 65 años de edad y mayores independientemente de los factores de riesgo; mujeres posmenopáusicas más jóvenes con uno o más factores de riesgo; mujeres posmenopáusicas que presentan fracturas (para confirmar el diagnóstico y determinar la gravedad de la enfermedad); mujeres con deficiencia en estrógenos en riesgo clínico de padecer osteoporosis; individuos con anomalías vertebrales; individuos que reciben, o en los que está planeándose recibir, terapia con glucocorticoides (esteroides) a largo plazo; individuos con hiperparatiroidismo primario; individuos que están monitorizándose para valorar la respuesta o la eficacia de una terapia con fármacos frente a la osteoporosis aprobada; e individuos con historia de trastornos alimentarios.

30

35

40

45

La DMO reducida se reconoce con frecuencia en relación con los estados de osteopenia y osteoporosis, y la existencia de estos estados se define según la puntuación de paciente a partir de una prueba de DMO, particularmente la puntuación T a partir de una exploración por DEXA. La puntuación T a partir de una exploración por DEXA es un valor normalizado que indica cómo se compara la DMO de un paciente con el promedio de un adulto joven con DMO pico. El valor normalizado se expresa en desviaciones estándar a partir del promedio. Por tanto, una puntuación T de 0 no indica diferencia en la DMO en comparación con el adulto joven medio, una puntuación T negativa indica una DMO por debajo del promedio, y una puntuación T positiva indica una DMO por encima del promedio. La puntuación T es un valor normalizado porque el valor promedio varía dependiendo de la raza y el sexo. La puntuación T también puede variar de un hueso a otro en el mismo individuo. Generalmente, se considera que un hueso con una puntuación T mayor de -1 está dentro del intervalo normal (aunque la puntuación negativa todavía indica una DMO por debajo del promedio normalizado). Normalmente se considera que existe estado de osteopenia para huesos con una puntuación T de -1 a -2,5. Normalmente se considera que existe estado de osteoporosis para huesos con una puntuación T menor de -2,5.

50

55

60

La DMO puede correlacionarse con la resistencia mecánica ósea y por tanto puede ser un factor de predicción del riesgo de fractura ósea. En general, se espera que el riesgo de fractura ósea aumente con cada desviación estándar por debajo de lo normal. En los ancianos, la fractura ósea (particularmente las fracturas de cadera o vertebrales) puede estar correlacionada con un aumento de la mortalidad. Por tanto, mejorar la DMO puede ser un objetivo de la intervención médica en pacientes osteopénicos y/u osteoporóticos puesto que la DMO puede estar correlacionada

65

con riesgo de fractura. Aunque se han intentado diversas intervenciones, sigue habiendo todavía la necesidad en la técnica de tratamientos que pueden aumentar eficazmente la DMO.

El tratamiento y la profilaxis de la degeneración ósea (es decir, la pérdida de DMO) puede adoptar muchas caras. La prevención comienza normalmente en la infancia con ejercicio y nutrición apropiada que incluye calcio y vitamina D suficientes, ya que se ha demostrado que tanto el ejercicio como la nutrición son necesarios para el desarrollo máximo de la DMO. Esto es importante porque se ha demostrado que la disminución en la DMO con la edad es más lenta cuando la DMO real en la edad pico es mayor.

Cuando están presentes estados de osteopenia y osteoporosis, se dispone de muchas terapias diferentes. El tratamiento con estrógenos de mujeres posmenopáusicas puede ralentizar el comienzo y/o la progresión de la degeneración ósea. De manera similar, pueden usarse moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), tales como raloxifeno, para estimular el aumento de estrógenos en el organismo y por tanto para ralentizar la pérdida ósea. Puede recetarse calcitonina y es un material que producen las células de manera natural en la glándula tiroidea. La calcitonina actúa directamente sobre los osteoclastos (a través de receptores en la superficie celular para calcitonina) para modificar los osteoclastos y por tanto para detener la reabsorción ósea. Los bifosfonatos, tales como etidronato (DIDRONEL<sup>®</sup>), pamidronato (AREDIA<sup>®</sup>), alendronato (FOSAMAX<sup>®</sup>), risedronato (ACTONEL), zoledronato (ZOMETA<sup>®</sup> o RECLAST) e ibandronato (BONIVA<sup>®</sup>), pueden aumentar la resistencia mecánica ósea a través del aumento de la densidad de mineralización y la disminución de la reabsorción ósea. Los bifosfonatos están relacionados todos ellos con el pirofosfato, que es un subproducto del metabolismo celular y es un inhibidor circulante natural de la mineralización en la sangre y la orina. Aunque los pirofosfatos no pueden entrar en los huesos (es decir, porque el revestimiento celular destruye el pirofosfato con fosfatasa alcalina), los bifosfonatos sí pueden entrar en el hueso (y unirse muy fuertemente) debido a la sustitución química en los compuestos. Aunque tales fármacos pueden proporcionar cierto nivel de utilidad, estudios recientes han sugerido que el uso a largo plazo de bifosfonatos puede aumentar el riesgo de fracturas espontáneas subtrocantéreas y de la diátesis femoral (es decir, fracturas atípicas). Denosumab (PROLIA<sup>®</sup>) es otro producto farmacéutico que ha aprobado recientemente la Food and Drug Administration de los EE.UU. para inyecciones dos veces al año en pacientes osteoporóticos con alto riesgo de fractura o en pacientes que no pueden tolerar otros tratamientos. Denosumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une al ligando RANK y altera el proceso de remodelación ósea natural del organismo. Aunque los efectos a largo plazo del uso de este anticuerpo no se conocen todavía, los médicos han advertido que debe monitorizarse a los pacientes para determinar reacciones adversas, tales como osteonecrosis de la mandíbula, fracturas atípicas y consolidación de fractura retardada. Además, puesto que el anticuerpo altera el sistema inmunitario del organismo, hay pruebas de que el uso del anticuerpo puede aumentar el riesgo de infección grave en el paciente. Aun otro tratamiento, teriparatida (FORTEO<sup>®</sup>), es una hormona paratiroidea recombinante (PTHr) que tiene el efecto paradójico de aumentar la masa ósea alterando el patrón de exposición a la hormona paratiroidea (PTH) natural del organismo y por tanto alterando el efecto óseo de la elevación crónica de PTH, lo que puede dar como resultado un aumento en la rotura ósea, una pérdida de calcio y osteoporosis. A través de la activación de diversas rutas metabólicas, la PTHr aumenta el número de osteoblastos activos, disminuye la muerte programada de manera natural de los osteoblastos, y recluta células de revestimiento óseo como osteoblastos. El fármaco parece actuar en gran medida sobre los osteoblastos que constituyen el hueso y los estimula para que presenten sobreactividad. Estudios de seguridad en ratas indicaron un riesgo posiblemente aumentado de osteosarcoma asociado con el uso de PTHr. Por tanto, sigue habiendo la necesidad en la técnica de tratamientos que no requieran el uso de medicación a largo plazo con posibles efectos que, aunque imprevistos, todavía pueden ser perjudiciales.

Los tratamientos no farmacéuticos normalmente se usan solo una vez que se produce una fractura. Por ejemplo, las fracturas (particularmente las vertebrales) pueden tratarse mediante fijación instantánea en la que se inserta cemento de poli(metacrilato de metilo) (denominado normalmente "cemento óseo") o un material no reabsorbible similar, en la fractura para endurecer y "fijar" permanentemente el hueso en su sitio. Aunque tales tratamientos pueden asistir a la fractura existente, se cree que las propiedades físicas no naturales (es decir, dureza, módulo, etc.) del hueso tras el tratamiento aumentan la posibilidad de fractura del hueso adyacente, particularmente cuando el hueso adyacente está en un estado avanzado de osteoporosis. Además, tales tratamientos no dan como resultado la formación de hueso natural en la fractura sino que más bien funcionan como sustitutos óseos no reabsorbibles.

También se conocen sustitutos de injerto óseo reabsorbibles. Por ejemplo, el documento WO 2007/030616 A2 describe una composición particulada adaptada para formar un cemento sustituto de injerto óseo tras mezclarse con una disolución acuosa, que comprende: i) un polvo de sulfato de calcio hemihidratado que tiene una distribución de partículas bimodal y una mediana de tamaño de partícula de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 micrómetros; ii) un polvo de fosfato de monocalcio monohidratado; y iii) un polvo de  $\beta$ -fosfato de tricalcio que tiene una mediana de tamaño de partícula menor de aproximadamente 20 micrómetros. El documento WO 2008/128342 A1 describe una matriz para inducir o potenciar la diferenciación de osteoclastos, comprendiendo la matriz: un material que tiene un agente osteoclastogénico asociado con él, pudiendo liberarse el agente del material en una cantidad que es suficiente para inducir o potenciar la diferenciación de osteoclastos.

Pese a la presencia de tratamientos farmacéuticos y quirúrgicos para la degeneración ósea y la fractura, sigue

habiendo la necesidad en la técnica de tratamientos adicionales que puedan aumentar la DMO en zonas clave para reducir el riesgo de fracturas y riesgos para la salud concomitantes, incluyendo la muerte. En particular, sería útil tener medios para tratamientos que seleccionen como diana zonas específicas del esqueleto con alto riesgo de fractura formando realmente nuevo material óseo sano (es decir, normal). Tales tratamientos no estarían sometidos a las limitaciones actuales de la técnica.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona la mejora de la estructura ósea en pacientes que padecen un estado óseo degenerativo, tal como osteopenia u osteoporosis. Específicamente, la invención permite la sustitución selectiva de material óseo degenerado en zonas localizadas de huesos por un material regenerativo óseo que se reabsorbe por el organismo a lo largo del tiempo y se sustituye por material óseo recién generado. De manera beneficiosa, el material óseo recién formado es material óseo que es natural para el paciente porque no es un trasplante óseo (por ejemplo, hueso de cadáver) ni un sustituto óseo no reabsorbible (por ejemplo, cemento óseo). Además, el material óseo recién formado no es de naturaleza degenerativa sino que es material óseo sano en el sentido de que el material óseo (que puede incluir las partes que rodean inmediatamente al hueso) presenta características, tales como DMO y resistencia mecánica a la compresión, que hacen que el material óseo recién formado, en determinadas realizaciones, sea sustancialmente similar al material óseo en un individuo medio, sano, de 30 años de edad (es decir, a la edad a la que la DMO normalmente está en su pico). En otras realizaciones, el hueso recién generado puede caracterizarse por estar mejorado en relación con el hueso osteopéxico o el hueso osteoporótico. La mejora puede caracterizarse además en relación con una escala específica, tal como en relación con la puntuación T a partir de exploraciones por DEXA.

La presente invención se refiere a un material regenerativo óseo que comprende sulfato de calcio, fosfato de calcio o matriz ósea desmineralizada (MOD), o una combinación de los mismos, para su uso en un método de tratamiento de un paciente que padece un estado óseo degenerativo que puede caracterizarse por una pérdida de densidad mineral ósea (DMO), comprendiendo el método: formar un vacío en una zona localizada de hueso intacto limpiando el material óseo degenerado y retirando opcionalmente una parte del material óseo degenerado; y rellenar al menos parcialmente el vacío formado con un material regenerativo óseo que facilita la formación de nuevo material óseo no degenerado en el vacío.

Específicamente, el método puede comprender formar un vacío en una zona localizada de un hueso, tal como mediante desbridamiento mecánico del material óseo degenerado o despejando de otro modo el material óseo degenerado para formar el vacío. Opcionalmente, una parte del material óseo degenerado puede retirarse del vacío formado. En algunas realizaciones, el material óseo degenerado puede permanecer en el vacío pero, debido al estado degenerado del material óseo, el material no ocupa un volumen significativo del vacío formado. El método puede comprender además rellenar al menos parcialmente el vacío formado con un material regenerativo óseo.

En determinadas realizaciones, el estado óseo degenerativo puede seleccionarse específicamente del grupo que consiste en osteopenia y osteoporosis. Aunque el paciente que va a tratarse puede estar padeciendo cualquier estado que produzca degeneración ósea, puede considerarse que los términos osteopenia y osteoporosis engloban generalmente pacientes que padecen cualquier estado que produce una reducción en la DMO hasta el punto de que la puntuación T calculada mediante exploración por DEXA está por debajo de un umbral determinado. Por ejemplo, puesto que se define técnicamente que está presente osteopenia cuando la puntuación T para la zona de hueso explorada es menor de -1,0, y puesto que se define técnicamente que está presente osteoporosis cuando la puntuación T para la zona de hueso explorada es menor de -2,5, puede considerarse que estos términos clínicos (y los presentes métodos de tratamiento de los mismos) pueden aplicarse para tratar la degeneración ósea independientemente del estado subyacente a partir del cual se produce pérdida ósea (ya sea o bien a partir de pérdida ósea natural con el envejecimiento o bien como un efecto secundario de una enfermedad subyacente o tratamiento médico específico (por ejemplo, tratamientos con esteroides).

El material regenerativo óseo usado según la invención comprende sulfato de calcio, fosfato de calcio o matriz ósea desmineralizada (MOD). Preferiblemente, el material regenerativo óseo comprende sulfato de calcio. En realizaciones adicionales, el material regenerativo óseo puede comprender fosfato de calcio. En otras realizaciones, el material regenerativo óseo puede comprender gránulos de fosfato de tricalcio. En realizaciones específicas, el material regenerativo óseo puede comprender una combinación de estos tres tipos de materiales. En algunas realizaciones, el material regenerativo óseo puede comprender un material que presenta un perfil de reabsorción trifásico *in vivo*.

El material regenerativo óseo puede caracterizarse por ser un material que produce formación de nuevo material óseo no degenerado en el vacío formado. Específicamente, el material óseo no degenerado puede tener una densidad que es sustancialmente idéntica al hueso normal (es decir, hueso de un individuo sano típico de 30 años de edad), particularmente hueso de la misma zona generalizada. Específicamente, este puede caracterizarse en relación con una puntuación T medida mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). Preferiblemente, la parte del hueso que incluye el material óseo recién formado tiene una puntuación T que es mayor de -1,0, mayor de -0,5, o es al menos 0.

5 En determinadas realizaciones, el material regenerativo óseo puede caracterizarse por promover que la remodelación de la zona localizada del hueso a lo largo del tiempo sea sustancialmente idéntica a la del hueso normal. Específicamente, la remodelación puede indicarse por la zona localizada del hueso (tras la implantación del material regenerativo óseo en el vacío) que tiene inicialmente una puntuación T que es mayor de 2,0, reduciéndose gradualmente la puntuación T a lo largo del tiempo para tener una puntuación T que es de aproximadamente 0 a aproximadamente 2. Preferiblemente, la zona localizada, remodelada, del hueso mantiene una puntuación T mayor de aproximadamente 0 durante un tiempo de al menos 1 año medida desde el momento de la formación de nuevo material óseo.

10 En realizaciones adicionales, el material regenerativo óseo puede caracterizarse por promover la formación de nuevo material óseo de DMO sustancialmente normal en la zona del hueso adyacente al vacío formado. Esto puede describirse como un efecto de gradiente, que se comenta adicionalmente en el presente documento.

15 El hueso para la formación del vacío puede ser cualquier hueso que es de naturaleza degenerativa y sería una zona deseable para el tratamiento según la invención (por ejemplo, para prevenir fracturas futuras). En algunas realizaciones, el hueso puede seleccionarse del grupo que consiste en cadera, fémur, vértebras, radio, cúbito, húmero, tibia y peroné.

20 En realizaciones adicionales, la invención puede caracterizarse específicamente por proporcionar un método de aumento de la DMO en una zona localizada de un hueso. El método puede comprender formar un vacío en la zona localizada del hueso y retirar opcionalmente el contenido del material óseo limpiado. El método puede comprender además rellenar al menos parcialmente el vacío formado con un material regenerativo óseo de manera que se genera nuevo material óseo dentro del vacío, siendo la densidad del material óseo generado mayor que la densidad del material óseo que estaba originalmente presente en el espacio de vacío. Preferiblemente, el aumento en la DMO se indica porque el material óseo generado tiene una puntuación T que es al menos 0,5 unidades mayor que la puntuación T del material óseo natural antes de retirarse para formar el vacío. Pueden observarse mejoras incluso mayores en la puntuación T, tal como se describe adicionalmente en el presente documento. En realizaciones específicas, la puntuación T del material óseo natural antes de retirarse para formar el vacío puede ser menor de aproximadamente -1,0 y el material óseo generado puede tener una puntuación T que es mayor de -1,0 o que es al menos aproximadamente -0,5. La invención es beneficiosa además porque el aumento en la DMO puede mantenerse durante un tiempo de al menos aproximadamente 1 año medido desde el momento de generación de nuevo material óseo.

35 Todavía en realizaciones adicionales, la invención puede caracterizarse por proporcionar un material regenerativo óseo para su uso en un método de creación de un perfil de DMO definido en una zona localizada de un hueso. Tal como se describe adicionalmente en el presente documento, los métodos sorprendentemente no solo mejoran la calidad ósea en la zona localizada del hueso tratado, sino que también pueden proporcionar un perfil de DMO específico en el que la DMO en la zona localizada se mejora espectacularmente y va seguido por un retorno gradual a una densidad sustancialmente normal. El método puede comprender formar un vacío en la zona localizada del hueso y rellenar al menos parcialmente el vacío formado con un material regenerativo óseo de manera que se genera nuevo material óseo dentro del vacío a lo largo del tiempo y se reabsorbe al menos una parte del material regenerativo óseo. Preferiblemente, se reabsorbe la mayoría del material regenerativo óseo. El perfil de DMO en la zona localizada del hueso puede ser de manera que la puntuación T aumenta desde una puntuación inicial menor de -1, tal como se mide antes de formar el vacío, hasta una puntuación máxima de al menos aproximadamente 5 dentro de un tiempo definido desde el momento de rellenado del vacío con el material regenerativo óseo. Después, la puntuación T en la zona localizada del hueso puede disminuir a lo largo del tiempo hasta una puntuación de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 2,0 (es decir, un intervalo sustancialmente normal).

50 Aún en realizaciones adicionales la presente invención puede caracterizarse por proporcionar un material regenerativo óseo para su uso en métodos de remodelación de una zona localizada de hueso degenerativo para que sea sustancialmente idéntico al hueso normal. De manera similar a lo anterior, los métodos sorprendentemente pueden funcionar para restablecer esencialmente la calidad ósea en la zona localizada del hueso tratado. En otras palabras, el hueso que está en estado degenerativo se sustituye por un material regenerativo óseo, y el crecimiento de nuevo material óseo natural no es material óseo degenerado sino que es material óseo sustancialmente normal. Por tanto, el hueso en la zona localizada puede caracterizarse por remodelarse de material óseo degenerado a material óseo normal. Tal como se describirá más completamente a continuación, la remodelación no se refiere a un proceso natural que se produce espontáneamente en el organismo, sino que se refiere al restablecimiento manipulado de la calidad ósea a través de llevar a cabo los métodos inventivos. Específicamente, el método puede comprender formar un vacío en la zona localizada del hueso y rellenar al menos parcialmente el vacío formado con un material regenerativo óseo, generando de ese modo el crecimiento de nuevo material óseo en el vacío formado. Preferiblemente, el material óseo en la zona localizada antes de formar el vacío tiene una puntuación T menor de -1 lo que indica degeneración ósea, y teniendo el nuevo material óseo presente tras la remodelación una puntuación T mayor de -1,0 (más preferiblemente mayor de aproximadamente 0) lo que indica que el hueso en la zona localizada se ha remodelado para ser sustancialmente idéntico al hueso normal.

65 Todavía en realizaciones adicionales, la invención puede caracterizarse por proporcionar materiales regenerativos

óseos para su uso en métodos de restablecimiento de la altura del cuerpo vertebral o de corrección de la deformidad angular en una vértebra fracturada (particularmente una vértebra osteopénica u osteoporótica) produciendo el crecimiento de nuevo material óseo que es sustancialmente idéntico al hueso normal. El método puede comprender formar un vacío en la zona de la fractura, que puede incluir aumentar mecánicamente el espacio en la fractura y retirar opcionalmente el contenido del material óseo en la zona de la fractura. El método puede comprender además rellenar al menos parcialmente el vacío formado con un material regenerativo óseo de manera que se genera nuevo material óseo dentro del vacío a lo largo del tiempo. Preferiblemente, el nuevo material óseo tiene una puntuación T que indica que el nuevo material óseo es sustancialmente idéntico al hueso normal (por ejemplo, una puntuación T de al menos -0,5 o al menos 0).

En realizaciones incluso adicionales, la presente invención puede caracterizarse por proporcionar un material regenerativo óseo para su uso en métodos de mejora de la calidad ósea en una zona localizada de un hueso. Tal como se describe en el presente documento, la calidad ósea puede describirse en relación con características medibles, tales como DMO, resistencia mecánica a la compresión y resistencia a la fractura. Por tanto, los métodos de mejora de la calidad ósea pueden ponerse de manifiesto por un aumento en una o ambas de estas características (así como otras características medibles que pueden ser útiles para definir la calidad ósea). En algunas realizaciones, el método puede comprender sustituir un volumen de material óseo degenerado de una zona localizada de hueso que tiene una puntuación T menor de -1,0 por material óseo natural, recién formado, de manera que la misma zona localizada del hueso tenga una puntuación T mayor de -1,0 (preferiblemente de al menos -0,5 o al menos 0). En realizaciones adicionales preferidas, la puntuación T de la zona localizada de hueso tras el procedimiento inventivo puede superar la puntuación T del hueso degenerado en al menos 1,0 unidad. En realizaciones específicas, la sustitución del material óseo degenerado puede comprender formar un vacío en la zona localizada del hueso y rellenar al menos parcialmente el vacío formado con un material regenerativo óseo, generando de ese modo el crecimiento de nuevo material óseo natural en el vacío formado.

También se describen en el presente documento otros materiales diversos, tales como un kit, para facilitar llevar a cabo la invención reivindicada.

En algunas realizaciones, un kit puede comprender uno o más de una fresa de trépano canulado, un hilo guía, una cánula de trabajo, una sonda de desbridamiento, una cantidad del material regenerativo óseo adecuado para rellenar un vacío en la zona localizada del hueso, y un dispositivo de inyección para administrar el material regenerativo óseo. En realizaciones adicionales, un kit puede comprender un instrumento para curvar adecuado para ajustar la geometría de una sonda (es decir, cualquier dispositivo que pueda funcionar para separar el material óseo o desbridarlo de otro modo o para compactar o empaquetar un material en un vacío) para adaptarse a la anatomía del vacío en la zona localizada del hueso. Específicamente, el dispositivo de sonda puede comprender un cabezal que está conformado para adaptarse a la anatomía del vacío en la zona localizada del hueso. En otras palabras, la sonda puede curvarse previamente hasta un ángulo definido (o múltiples ángulos formados por múltiples curvas). En realizaciones adicionales, un kit puede comprender uno o más de un protector tisular, obturador canulado, hilo guía, trépano, cánula de trabajo flexible, obturador de cánula de trabajo, sonda de desbridamiento y dispositivo de succión/irrigación. Un kit puede incluir además un conjunto de instrucciones en cualquier forma adecuada para enseñar, ilustrar, describir o mostrar de otro modo cómo usar los diversos componentes del kit para tratar a un paciente que padece un estado óseo degenerativo.

#### Breve descripción de los dibujos

Habiendo descrito por tanto en general la invención, se hace referencia en el presente documento a los diversos dibujos presentados con el presente documento, en los que:

la figura 1 es un gráfico que muestra el descenso típico en la DMO ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) de la cadera total en relación con la edad, el sexo y la etnia;

la figura 2a es una micrografía electrónica de barrido de hueso normal;

la figura 2b es una micrografía electrónica de barrido de hueso osteoporótico;

las figuras 3a-3i son imágenes radiográficas que muestran la inyección de un material regenerativo óseo en un vacío creado en la parte proximal del fémur de un paciente de manera de media a lateral según una realización de la invención;

la figura 4 es una radiografía potenciada de la parte proximal de un fémur que ilustra realizaciones de la invención en la que pueden realizarse vacíos rellenos de diversas conformaciones y dimensiones para rellenarse con un material regenerativo óseo;

las figuras 5a-5c son ilustraciones que muestran etapas definidas de una técnica quirúrgica para sustituir material óseo degenerado en la parte distal del radio de un paciente según una realización de la invención;

- las figuras 6a-6c ilustran etapas definidas de una técnica quirúrgica para sustituir material óseo degenerado en la vértebra de un paciente según una realización de la invención;
- 5 las figuras 7a-7e son imágenes de microscopía electrónica de barrido que muestran cambios a lo largo del tiempo en un material regenerativo óseo usado como implante según una realización de la invención, facilitando tales cambios el crecimiento controlado de nuevo material óseo;
- 10 la figura 8 muestra una muestra macroscópica de 13 semanas en la parte proximal de un húmero canino tras la inserción de un injerto formado de un material regenerativo óseo según la presente invención y muestra la formación de hueso esponjoso denso, incluso más allá de los márgenes del defecto original;
- la figura 9 es una representación gráfica de un perfil de DMO a modo de ejemplo que puede obtenerse en una zona localizada de un hueso según una realización de la invención;
- 15 la figura 10 es un gráfico que muestra remodelación ósea en una zona localizada de un hueso que muestra la alteración de la DMO de un modelo osteoporótico a un modelo sustancialmente idéntico al hueso normal;
- la figura 11 es una ilustración de un instrumento protector tisular que puede usarse al llevar a cabo un método según una realización de la invención;
- 20 la figura 12 es una ilustración de un obturador canulado que puede usarse al llevar a cabo un método según una realización de la invención;
- la figura 13 es una ilustración de un hilo guía que puede usarse al llevar a cabo un método según una realización de la invención;
- 25 la figura 14 es una ilustración ampliada de la punta de un trépano que puede usarse al llevar a cabo un método según una realización de la invención;
- 30 la figura 15 es una ilustración de una cánula de trabajo flexible que puede usarse al llevar a cabo un método según una realización de la invención;
- la figura 16 es una ilustración de un obturador de cánula de trabajo que puede usarse al llevar a cabo un método según una realización de la invención;
- 35 la figura 17 es una ilustración de una sonda de desbridamiento que puede usarse al llevar a cabo un método según una realización de la invención;
- la figura 18 es una ilustración de un instrumento de succión/irrigación que puede usarse al llevar a cabo un método según una realización de la invención;
- 40 la figura 19 es una ilustración de una cánula de trabajo de 180° que puede usarse al llevar a cabo un método según una realización de la invención;
- 45 la figura 20 es una radiografía que muestra la inserción de una sonda de desbridamiento usada en la creación de un vacío en la parte proximal de un fémur según una realización de la invención;
- la figura 21 es una radiografía que muestra un material de injerto que rellena *in situ* un vacío formado según una realización de la invención;
- 50 la figura 22 es un gráfico que muestra la carga pico media observada a través de pares de fémures de cadáver correspondientes sometidos a prueba para determinar la resistencia a la fractura tras la formación del vacío y el rellenado con un material regenerativo óseo según una realización de la invención;
- 55 la figura 23 proporciona una radiografía de la parte proximal de un fémur antes de la inyección de un material regenerativo óseo en un método según una realización de la invención;
- la figura 24 proporciona una imagen de TC de la misma zona de la parte proximal del fémur mostrada en la figura 23 antes de la inyección del material regenerativo óseo;
- 60 la figura 25 proporciona una radiografía de la parte proximal del fémur de la figura 23 intraoperatoria durante la inyección de un material regenerativo óseo según la invención;
- la figura 26 proporciona una radiografía del fémur izquierdo de la figura 23 a las 6 semanas tras el tratamiento en un método según una realización de la invención;
- 65

la figura 27 proporciona una imagen de TC del fémur izquierdo de la figura 23 a las 12 semanas tras el tratamiento en un método según una realización de la invención;

5 la figura 28 proporciona una imagen de TC del fémur izquierdo tratado de la figura 23 a las 24 semanas tras el tratamiento;

la figura 29 es un gráfico que proporciona datos a lo largo del transcurso de hasta dos años que muestra las puntuaciones T promedio en el cuello femoral en la cadera tratada de pacientes que se trataron según determinadas realizaciones de la invención;

10 la figura 30 es un gráfico que proporciona datos a lo largo del transcurso de hasta dos años que muestra las puntuaciones T promedio de la cadera total en la cadera tratada de pacientes que se trataron según determinadas realizaciones de la invención;

15 la figura 31 es un gráfico que proporciona datos a lo largo del transcurso de hasta dos años que muestra las puntuaciones T promedio de la zona del triángulo de Ward en la cadera tratada de pacientes que se trataron según determinadas realizaciones de la invención;

20 la figura 32 es un gráfico que proporciona datos a lo largo del transcurso de hasta dos años que muestra la mejora en porcentaje promedio en la densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral en la cadera tratada de pacientes que se trataron según determinadas realizaciones de la presente invención en referencia a la DMO del cuello femoral de la parte contralateral no tratada de la cadera en los mismos pacientes;

25 la figura 33 es un gráfico que proporciona datos a lo largo del transcurso de hasta dos años que muestra la mejora en porcentaje promedio en la densidad mineral ósea (DMO) de la cadera total en la cadera tratada de pacientes que se trataron según determinadas realizaciones de la presente invención en referencia a la DMO de la cadera total de la parte contralateral no tratada de la cadera en los mismos pacientes; y

30 la figura 34 es un gráfico que proporciona datos a lo largo del transcurso de hasta dos años que muestra la mejora en porcentaje promedio en la densidad mineral ósea (DMO) de la zona del triángulo de Ward en la cadera tratada de pacientes que se trataron según determinadas realizaciones de la presente invención en referencia a la DMO de la cadera total de la parte contralateral no tratada de la cadera en los mismos pacientes.

### 35 Descripción detallada de la invención

La invención se describirá ahora más completamente a continuación en el presente documento a través de la referencia a diversas realizaciones. Estas realizaciones se facilitan de modo que esta divulgación sea exhaustiva y completa, y transmitirán completamente el alcance de la invención a los expertos en la técnica. Aunque la invención puede divulgarse en el presente documento haciendo referencia a métodos de tratamiento así como a kits, ha de entenderse que el alcance de protección debe ser el definido por las reivindicaciones adjuntas. Tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el/la”, incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

45 La presente invención surge del reconocimiento de la capacidad para usar diversos materiales regenerativos óseos en la terapia de sustitución para material óseo degenerativo. En particular, se ha encontrado que cuando se sustituye el material óseo degenerado en una zona localizada de un hueso por determinados materiales regenerativos óseos, se genera nuevo material óseo en la zona localizada del hueso a medida que los materiales regenerativos óseos se reabsorben por el organismo. Sorprendentemente, se ha encontrado que incluso cuando el hueso existente está en un estado avanzado de degeneración (por ejemplo, osteoporosis), se conserva la capacidad del organismo para formar nuevo material óseo sano que es sustancialmente idéntico al hueso normal.

50 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término “hueso normal” o “material óseo normal” se refiera a hueso o material óseo que presenta las características del hueso sano para una persona (preferiblemente del mismo sexo y raza que el paciente que está tratándose) a la edad en que la DMO normalmente está en su pico (es decir, en torno a los 30-35 años de edad). En otras palabras, según una realización, se ha encontrado que cuando se trata una mujer de raza blanca, anciana, osteoporótica según la presente invención, es posible hacer crecer nuevo hueso que no es osteoporótico sino que es sustancialmente idéntico (es decir, en relación con la DMO y/o la resistencia mecánica a la compresión) al hueso en la mujer de raza blanca de edad de 30-35 años. Naturalmente, tales efectos pueden observarse en ambos sexos y en todas las razas. Por tanto, la presente invención proporciona la capacidad para cambiar localmente la calidad ósea. Más específicamente, es posible según 55 la invención mejorar la calidad ósea en una zona localizada desde un estado degenerativo hasta un estado menos degenerativo, preferiblemente desde un estado degenerativo hasta un estado sustancialmente normal. En otras palabras, es posible mejorar la calidad ósea en una zona localizada de manera que el material óseo tenga una densidad que sea sustancialmente idéntica a la DMO de una persona de la misma raza y sexo en la edad promedio de DMO pico (es decir, aproximadamente 30-35 años de edad). Una zona localizada de este tipo puede incluir el 60 hueso recién formado así como las partes circundantes del hueso que no se sustituyeron según la invención.

Tal como se describió anteriormente, hay múltiples métodos en la técnica para evaluar la DMO, y podría usarse cualquier método adecuado capaz de cuantificar la DMO de manera significativa para identificar estados de normalidad y degeneración en relación con la presente invención. Para facilitar la comprensión, la eficacia de los métodos inventivos se describe a lo largo de la presente divulgación en relación con la puntuación T tal como se evalúa mediante exploración de absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). Se trata de un método bien reconocido de evaluar la DMO. Además, puesto que las condiciones comunes de degeneración ósea pueden definirse realmente por la puntuación T de un paciente, los resultados de la exploración por DEXA proporcionan un modo significativo para cuantificar los resultados de la presente invención en relación con las mejoras en la DMO. Las máquinas de exploración por DEXA normalmente informan de la DMO en unidades de  $\text{g/cm}^2$ . Sin embargo, debido a las diferencias en los fabricantes de máquinas, no están normalizados los informes de DMO en unidades de  $\text{g/cm}^2$ . Para ayudar en la normalización, la puntuación T puede equipararse a una DMO en  $\text{mg/cm}^2$  según la siguiente ecuación:

$$\text{Puntuación T} = (\text{DMO} - \text{DMO de referencia}) / \text{DE}$$

en la que la DMO de referencia y la desviación estándar (DE) hacen referencia a un paciente medio de 30-35 años de edad donde se espera que la DMO esté en su pico, y en la que la DMO y la DE se facilitan ambas en unidades de  $\text{mg/cm}^2$ . La puntuación T resultante proporciona una evaluación reproducible, compatible, de la DMO que puede usarse para aportar pruebas de los cambios en la DMO. En los EE.UU., la puntuación T normalmente se calcula usando una referencia de la misma raza y sexo. Según las normas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la puntuación T se evalúa basándose en valores de referencia para mujeres de raza blanca. Por facilitar una referencia, las puntuaciones T comentadas en el presente documento se obtuvieron mediante exploraciones por DEXA usando un densitómetro óseo Delphi™ de Hologic (disponible de Hologic, Inc., Danbury CT). Otros medios para caracterizar datos de exploración es la puntuación Z, que es el número de desviaciones estándar alejadas de la media para personas de la misma edad, sexo y etnia que la paciente sometida a prueba. Sin embargo, la invención también engloba métodos adicionales para evaluar aumentos en la calidad ósea (por ejemplo, DMO, resistencia mecánica a la compresión o resistencia a la fractura) tal como podría lograrse usando uno o más métodos de prueba alternativos (por ejemplo, ultrasonidos, QCT, SPA, DPA, DXR o SEXA).

En realizaciones específicas, los beneficios de la invención pueden caracterizarse basándose en la mejora relativa en la DMO tras emplear uno o más de los métodos inventivos. Mediante “mejora relativa” quiere decirse la mejora en el factor de calidad óseo (por ejemplo, DMO, resistencia mecánica a la compresión, o resistencia a la fractura) en relación con el estado de la zona localizada del hueso antes del comienzo del tratamiento según la invención. Esta manera de caracterizar la invención puede ser independiente de lograr una norma destinada a definir estados óseos normales en adultos sanos jóvenes. Por ejemplo, la mejora relativa puede tener en cuenta específicamente la mejora en la calidad ósea para el paciente individual y el efecto sobre la calidad de vida. Por ejemplo, un paciente con una DMO extremadamente baja en la parte proximal del fémur (por ejemplo, puntuación T de -3) podría tener una calidad de vida mejorada significativamente a través de la mejora en la puntuación T de quizá 1,5 unidades. La puntuación T final de -1,5 indicaría todavía un estado osteopénico, pero la mejora relativa en la calidad ósea en la zona de la parte proximal del fémur podría ser suficientemente significativa como para ser indicativa de un tratamiento eficaz independientemente de si se logra la DMO normal definida. Sin embargo, en algunas realizaciones, el tratamiento eficaz puede estar relacionado expresamente con la capacidad para lograr una DMO normal para la zona localizada del hueso tratado.

En algunas realizaciones, la presente invención puede describirse en relación con aumentos en la DMO tal como se pone de manifiesto por aumentos en la puntuación T (o bien del material óseo específico que se sustituye y el nuevo material óseo que se genera o bien de la zona localizada del hueso en general), que puede reproducirse por un experto en la técnica usando los métodos ya descritos en el presente documento. Por tanto, los beneficios de la invención pueden describirse en relación con una puntuación T mejorada, que puede correlacionarse con un estado de degeneración reducido (es decir, una mejora relativa en la DMO) o con un cambio en la DMO de manera que el hueso se clasifica como normal (es decir, no degenerativo) o mejor. En algunas realizaciones, la puntuación T puede mejorarse en al menos 0,25 unidades, al menos 0,5 unidades, al menos 0,75 unidades, al menos 1,0 unidad, al menos 1,25 unidades, al menos 1,5 unidades, al menos 1,75 unidades, al menos 2,0 unidades, al menos 2,25 unidades, al menos 2,5 unidades, al menos 2,75 unidades o al menos 3,0 unidades. En otras realizaciones, la DMO puede aumentarse de manera que la puntuación T esté al menos en un nivel mínimo. Por ejemplo, la DMO puede aumentarse de manera que la puntuación T sea de al menos -1, al menos -0,75, al menos -0,5, al menos -0,25, al menos 0, al menos 0,25, al menos 0,5, al menos 0,75, al menos 1,0, al menos 1,25, al menos 1,5, al menos 1,75, al menos 2,0, al menos 2,5, al menos 3,0, al menos 4,0 o al menos 5,0. En otras realizaciones, puede definirse que la puntuación T es mayor de -1, lo que puede ser indicativo de que la DMO cae dentro de un intervalo normal aceptado. En otra realización, la puntuación T puede ser de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 0, de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 1,5, de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente 0 a aproximadamente 1,5 o de aproximadamente 0 a aproximadamente 1,0. Además, el material óseo degenerado según la invención puede describirse como hueso que tiene una puntuación T menor de -1,0,

menor de aproximadamente -1,5, menor de -2,0, menor de -2,5, o menor de -3,0. La importancia de los valores anteriores se hace más fácilmente evidente a partir de la descripción adicional de la invención proporcionada a continuación.

5 La invención tal como se describe en el presente documento podría encontrar uso prácticamente con cualquier hueso en el cuerpo de un paciente donde se desee DMO mejorada. En realizaciones específicas, se espera que los métodos de sustitución se usen solo en zonas localizadas del hueso. En otras palabras, no se sustituyen o regeneran longitudes completas del hueso, sino solo se sustituyen secciones o zonas diferenciadas o localizadas de un hueso particular. Los métodos se usan preferiblemente en zonas localizadas de un hueso porque los métodos hacen uso de la capacidad natural del cuerpo para reabsorber los materiales regenerativos óseos que se usan y sustituir los materiales con hueso recién regenerado. En realizaciones específicas, se ha encontrado que tal regeneración ósea puede tener lugar mediante el crecimiento del material óseo a partir del material óseo circundante. Por motivos de claridad, se entiende que, en determinadas realizaciones, las palabras "hueso" y "material óseo" pueden adoptar significados independientes. Específicamente, "hueso" puede referirse a la estructura anatómica global, general, (por ejemplo, el fémur o una vértebra) mientras que "material óseo" puede referirse a una pluralidad de células óseas y matrices extracelulares calcificadas que están presentes (o se generan) en o alrededor de una zona localizada, diferenciada, de una estructura ósea mayor. Por tanto, cuando se retira material óseo, el hueso global permanece. Además, cuando se forma un vacío en un hueso, puede generarse en el mismo nuevo material óseo.

20 En algunas realizaciones, la invención puede llevarse a cabo particularmente en huesos que se someten en particular a una posible fractura en un paciente que padece un estado degenerativo óseo. Un estado degenerativo óseo de este tipo puede referirse a cualquier estado que se caracteriza por una pérdida de DMO. En realizaciones específicas, el estado degenerativo óseo puede referirse a osteopenia u osteoporosis. Puesto que estos estados pueden definirse en relación con una puntuación T dentro de un intervalo definido, los términos pueden usarse en el presente documento para referirse a degeneración ósea en general independientemente de si la degeneración surge de la reabsorción natural de células óseas que no se contrarresta suficientemente por la producción de nuevas células óseas o de si la degeneración surge de un estado independiente que produce degeneración ósea como síntoma o efecto secundario.

30 En realizaciones específicas, los métodos inventivos pueden llevarse a cabo en un hueso asociado con la articulación de cadera. Esto puede englobar particularmente las estructuras óseas reconocidas generalmente como el hueso de la cadera, hueso innominado o hueso coxal (es decir, el isquion, el ilion y el pubis), así como la parte proximal del fémur y la parte subtrocantérea del fémur (aunque el fémur en general está englobado por la invención). Partes del fémur particularmente de interés según la invención son la cabeza, el cuello, el trocánter mayor y el trocánter menor, así como la zona reconocida como la zona de "Ward" (o el "triángulo de Ward"). Tales zonas del hueso se someten en particular a fractura asociada con caídas en los ancianos o a fracturas atípicas.

40 Otros huesos que pueden tratarse según la presente invención incluyen las vértebras y otros huesos mayores asociados con las piernas y los brazos, tales como el radio, el cúbito, el húmero, la tibia y el peroné. De particular interés, además de los huesos de la zona de la cadera, están las vértebras, la parte distal del radio y segmentos óseos específicos que pueden someterse a fractura atípica.

45 La invención hace uso de materiales regenerativos óseos específicos. Este término puede incluir diversos materiales que son útiles en la regeneración de hueso o material óseo, particularmente materiales que también pueden rellenarse en un vacío y promover el crecimiento de nuevo material óseo en el vacío rellenado. Por tanto, en algunas realizaciones, el material regenerativo óseo puede caracterizarse como un material de relleno óseo. Preferiblemente, el material regenerativo óseo incluye una proporción sustancial de material que puede reabsorberse por el organismo mamífero. Por ejemplo, el material regenerativo óseo puede comprender al menos el 40 %, al menos el 50 % en peso, al menos el 60 % en peso, al menos el 70 % en peso, al menos el 80 % en peso, o al menos el 90 % en peso de materiales que pueden reabsorberse por el organismo mamífero. Además, es preferible que el material se reabsorba a una velocidad sustancialmente similar a la de crecimiento de nuevo material óseo. En algunas realizaciones, el material regenerativo óseo puede incluir el contenido de material que no puede reabsorberse fácilmente pero que en cualquier caso es compatible con la formación de nuevo material óseo (por ejemplo, que puede ocuparse en la estructura del hueso que incluye el material óseo recién generado).

60 En el presente documento se describen materiales regenerativos óseos que se reconocen como osteoconductores u osteoinductores. Por "osteoinductores" quiere decirse materiales que conducen a una mitogénesis de células mesenquimatosas perivasculares no diferenciadas lo que conduce a la formación de células osteoprogenitoras (es decir, células con capacidad para formar nuevo hueso o material óseo). Por "osteoconductores" quiere decirse materiales que facilitan la incursión de vasos sanguíneos y formación de nuevo hueso o material óseo para dar una estructura enrejada pasiva definida. Se conocen diversos compuestos, minerales, proteínas y similares que presentan actividad osteoinductora, osteoconductora, osteogénica, osteopromotora u osteofílica. Los ejemplos de materiales que tienen capacidad osteoinductora u osteoconductora incluyen: matriz ósea desmineralizada (MOD), proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factores de crecimiento transformantes (TGF), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), factores de crecimiento derivados de

plaquetas (PDGF), factores de crecimiento epidérmicos (EGF), factores de crecimiento endoteliales vasculares (VEGF), péptidos, mineral óseo anorgánico (ABM), factores de permeabilidad vascular (VPF), moléculas de adhesión celular (CAM), aluminato de calcio, hidroxiapatita, hidroxiapatita coralina, alúmina, zircona, silicatos de aluminio, fosfato de calcio, fosfato de tricalcio, brushita (fosfato de dicalcio dihidratado), fosfato de tetracalcio, fosfato de octacalcio, sulfato de calcio, fumarato de polipropileno, carbono pirolítico, vidrio bioactivo, titanio poroso, aleación porosa de níquel-titanio, tántalo poroso, perlas sinterizadas de cobalto-cromo, materiales cerámicos, colágeno, hueso autólogo, hueso alogénico, hueso xenogénico, coralina y derivados o combinaciones de los mismos, u otros materiales compuestos producidos biológicamente que contienen elementos estructurales de calcio o hidroxiapatita. La composición de material regenerativo óseo de la presente invención comprende sulfato de calcio, fosfato de calcio o matriz ósea desmineralizada (MOD).

En realizaciones específicas, el material regenerativo óseo usado en la presente invención puede ser particularmente un material que comprende sulfato de calcio y puede comprender componentes adicionales según se desee. El sulfato de calcio puede ser específicamente  $\alpha$ -sulfato de calcio hemihidratado,  $\beta$ -sulfato de calcio hemihidratado, sulfato de calcio dihidratado, o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, particularmente en las que el sulfato de calcio se combina con materiales adicionales, la composición de sulfato de calcio puede proporcionarse como una suspensión o disolución acuosa, que puede incluir agua y, opcionalmente, uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en sales inorgánicas y agentes tensioactivos tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, EDTA, sulfato de amonio, acetato de amonio y acetato de sodio. El sulfato de calcio puede incluir además componentes adicionales, incluyendo cualquiera de los materiales osteoinductores y osteoconductores descritos en el presente documento, así como acelerantes útiles para acelerar la reacción de sulfato de calcio hemihidratado para dar sulfato de calcio dihidratado, plastificantes u otros agentes biológicamente activos.

En algunas realizaciones, el material regenerativo óseo puede incluir específicamente fosfato de calcio. En particular, el material puede comprender sulfato de calcio y fosfato de calcio. El fosfato de calcio puede estar en forma de material biocerámico que se describe que tiene una geometría o conformación específica, tal como microgránulos, gránulos, trozos, bloques o discos de diversos tamaños. Los ejemplos no limitativos de fosfato de calcio que pueden usarse según la invención incluyen hidroxiapatita, fosfato de tricalcio (por ejemplo,  $\alpha$ -fosfato de tricalcio,  $\beta$ -fosfato de tricalcio), fosfato de tetracalcio, fosfato de dicalcio anhidro, fosfato de monocalcio monohidratado, fosfato de dicalcio dihidratado, fosfato de heptacalcio, fosfato de octacalcio, pirofosfato de calcio, oxiapatita, metafosfato de calcio, carbonatoapatita, dalita, y combinaciones o mezclas de los mismos. En realizaciones específicas, el fosfato de calcio es  $\alpha$ -fosfato de tricalcio,  $\beta$ -fosfato de tricalcio, o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, puede ser útil que el fosfato de calcio esté presente en dos o más formas que pueden conducir a la formación de brushita, tal como fosfato de tricalcio y fosfato de calcio monohidratado.

En determinadas realizaciones preferidas, el material regenerativo óseo usado en la presente invención puede comprender sulfato de calcio, fosfato de calcio, y un material particulado, tal como gránulos de fosfato de tricalcio o un material osteoinductor u osteoconductor particularizado, tal como matriz ósea desmineralizada (MOD). Los ejemplos específicos de materiales que pueden ser particularmente útiles según la invención son los materiales disponibles comercialmente con los nombres comerciales PRO-DENSE<sup>®</sup> y PRO-STIM<sup>®</sup> (Wright Medical Technology, Inc., Arlington, Tenn.). Aunque tales materiales son particularmente útiles para llevar a cabo la invención, otros materiales que son útiles en aplicaciones óseas pueden ser útiles en determinadas realizaciones de la invención. Aunque sin querer restringirse a la teoría, se cree que materiales que muestran propiedades regenerativas óseas pueden proporcionar resultados más ventajosos en diversas realizaciones, particularmente materiales que presentan un perfil multifásico, tal como el descrito de otro modo en el presente documento. Los ejemplos de materiales adicionales que pueden ser útiles en determinadas realizaciones de la invención incluyen los conocidos con los nombres OSTEOSET<sup>®</sup>, MIIG<sup>®</sup>X3, CELLPLEX<sup>®</sup>, ALLOMATRIX<sup>®</sup>, ALLOMATRIX<sup>®</sup> RCS, IGNITE<sup>®</sup>, ACTIFUSE<sup>®</sup>, CEM-OSTETIC<sup>®</sup>, GENEX<sup>®</sup>, PROOSTEON<sup>®</sup> 500R, BONEPLAST<sup>®</sup>, CERAMENT<sup>®</sup>,  $\alpha$ -BSM<sup>®</sup>, CONDUIT<sup>®</sup> TCP,  $\gamma$ -BSM<sup>®</sup>,  $\beta$ -BSM<sup>®</sup>, EQUIVABONE<sup>®</sup>, CARRIGEN<sup>®</sup>, MASTERGRAFT<sup>®</sup>, NOVABONE<sup>®</sup>, PERIOGLAS<sup>®</sup>, Chondromimetic, VITOSS<sup>®</sup>, PLEXUR<sup>®</sup> Bone Void Filler, BONESOURCE<sup>®</sup> BVF, HIDROSET<sup>®</sup>, NORIAN<sup>®</sup> SRS<sup>®</sup> Fast Set Putty, NORIAN<sup>®</sup> CRS<sup>®</sup> Fast Set Putty, ALLOFUSE<sup>®</sup>, INTERGRO<sup>®</sup> MOD Putty, OPTIFORM<sup>®</sup>, OPTEFIL<sup>®</sup>, OPTECURE<sup>®</sup>, ACCELL<sup>®</sup> 100, ACCELL<sup>®</sup> CONNEXUS<sup>®</sup>, ACCELL EVO3<sup>®</sup>, OPTIUM MOD<sup>®</sup>, PROGENIX<sup>®</sup> MOD Putty, OSTEOFIL<sup>®</sup> MOD, DBX<sup>®</sup>, GRAFTON<sup>®</sup>, GRAFTON PLUS<sup>®</sup>, PUROS<sup>®</sup> Demineralized Bone Matrix, INFUSE<sup>®</sup> Bone Graft, OP-1<sup>®</sup>, OSTEOCEL<sup>®</sup>, TRINITY<sup>™</sup> Matrix, y TRINITY REVOLUTION<sup>™</sup>. Diversas realizaciones de materiales regenerativos óseos que pueden ser útiles según la invención son las descritas en la patente estadounidense n.º 6.652.887; la patente estadounidense n.º 7.211.266; la patente estadounidense n.º 7.250.550; la patente estadounidense n.º 7.371.408; la patente estadounidense n.º 7.371.409; la patente estadounidense n.º 7.371.410; la patente estadounidense n.º 7.507.257; la patente estadounidense n.º 7.658.768; y la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2007/0059281.

En algunas realizaciones, el material regenerativo óseo puede estar en forma de una composición particulada que se endurece o se fragua tras el mezclado con una disolución acuosa. Tales composiciones pueden incluir una o más formas de sulfato de calcio y una o más formas de fosfato de calcio. Preferiblemente, la composición puede incluir al menos una forma de sulfato de calcio y al menos dos formas de fosfato de calcio. Específicamente, la composición

puede incluir un polvo de sulfato de calcio hemihidratado (a continuación en el presente documento "CSH") y una mezcla de fosfato de calcio de formación de brushita que comprende polvo de fosfato de monocalcio monohidratado (a continuación en el presente documento "MCPM") y un polvo de  $\beta$ -fosfato de tricalcio (a continuación en el presente documento " $\beta$ -TCP").

5 Una composición particulada de este tipo puede ser útil para formar un material regenerativo óseo que comprende sulfato de calcio dihidratado (a continuación en el presente documento "CSD"), que es el producto de la reacción entre CSH y agua. El componente de CSD puede conferir buena resistencia mecánica al material regenerativo óseo, estimular el crecimiento óseo, y proporciona una velocidad de reabsorción relativamente rápida *in vivo*, de manera que se crea rápidamente una estructura porosa en el material regenerativo óseo tras la implantación. Por tanto, el componente de CSD puede sustituirse rápidamente por crecimiento de tejido óseo en el sitio del implante.

10 Los dos componentes de fosfato de calcio pueden reaccionar para formar brushita tras el mezclado con una disolución acuosa. La presencia de la brushita en el material regenerativo óseo puede ralentizar la velocidad de reabsorción del material regenerativo óseo en comparación con una composición que comprende solo CSD. Por tanto, el uso de un material regenerativo óseo bifásico de este tipo puede proporcionar una velocidad de reabsorción dual definida por el componente de CSD y el componente de brushita.

15 Además de una velocidad de reabsorción más lenta, el uso de una composición particulada de este tipo como material regenerativo óseo en la presente invención puede proporcionar alta resistencia mecánica, buenas características de manejo y un tiempo de fraguado razonable. Adicionalmente, tal material regenerativo óseo es particularmente útil para producir hueso de alta calidad cuando se usa según la invención.

20 En algunas realizaciones, el polvo de CSH puede tener una distribución de partículas bimodal (es decir, una distribución de partículas caracterizada por dos picos en una representación gráfica del tamaño de partícula frente al porcentaje en volumen de partículas de cada tamaño, aunque la invención contempla otras distribuciones de partículas. Por ejemplo, la distribución de partículas bimodal del polvo de CSH puede caracterizarse por de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 60 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 micrómetros y de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 70 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 micrómetros, basado en el volumen total del polvo de CSH. Aún en otra realización, la distribución de partículas bimodal comprende de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 60 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 micrómetros y de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 60 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 micrómetros. La mediana del tamaño de partícula del polvo de CSH es preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 micrómetros, de manera más preferible de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 micrómetros, y de la manera más preferible de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 micrómetros.

25 Una composición particulada útil en un material regenerativo óseo útil según la invención comprende preferiblemente un polvo de CSH en una cantidad de al menos el 50 por ciento en peso basado en el peso total de la composición particulada. En realizaciones adicionales, un material regenerativo óseo útil según la invención puede comprender un polvo de CSH en una cantidad de al menos el 60 por ciento en peso, al menos el 65 por ciento en peso, al menos el 70 por ciento en peso, al menos el 75 por ciento en peso, al menos el 80 por ciento en peso, al menos el 85 por ciento en peso, o al menos el 90 por ciento en peso. En otras realizaciones, el polvo de CSH puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 50 por ciento en peso a aproximadamente el 99 por ciento en peso, de aproximadamente el 60 por ciento en peso a aproximadamente el 98 por ciento en peso, de aproximadamente el 65 por ciento en peso a aproximadamente el 95 por ciento en peso, de aproximadamente el 70 por ciento en peso a aproximadamente el 95 por ciento en peso, o de aproximadamente el 70 por ciento en peso a aproximadamente el 90 por ciento en peso.

30 El CSH es preferiblemente  $\alpha$ -sulfato de calcio hemihidratado, que presenta resistencia mecánica superior en comparación con la forma beta tras el fraguado para formar CSD. La presencia de CSD en el material regenerativo óseo usado en la invención puede contribuir a la rápida generación de material óseo. El polvo de CSH puede obtenerse mediante el procedimiento divulgado en la patente estadounidense n.º 2.616.789. El polvo de CSH puede incluir componentes adicionales, tales como un acelerante capaz de acelerar la conversión de CSH en la forma dihidrato, haciendo de ese modo que el material regenerativo óseo obtenido a partir del mismo fragüe más rápidamente. Los acelerantes a modo de ejemplo incluyen cristales de sulfato de calcio dihidratado (disponible de U.S. Gypsum), particularmente CSD recubierto con sacarosa (disponible de VWR Scientific Products). Un procedimiento de estabilización de cristales dihidrato mediante recubrimiento con sacarosa se describe en la patente estadounidense n.º 3.573.947. Otros ejemplos no limitativos de acelerantes que podrían usarse incluyen sulfatos y sulfuros de metales alcalinos (por ejemplo, sulfato de potasio, sulfato de sodio y sulfuro de calcio (incluyendo hidratos de los mismos)). El acelerante puede estar presente en una cantidad de hasta el 1,0 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición particulada. En algunas realizaciones, la composición particulada incluye de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 0,5 por ciento en peso del acelerante, más normalmente de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 0,3 por ciento en peso. Pueden usarse mezclas de dos o más

acelerantes.

La parte de fosfato de calcio de la composición particulada útil en un material regenerativo óseo según la invención puede comprender un polvo de MCPM ( $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) y un polvo de  $\beta$ -TCP ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ). Tal como se entiende en la técnica, el principal producto de reacción de MCPM,  $\beta$ -TCP y agua es brushita, conocida de otro modo como fosfato de dicalcio dihidratado ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) (DCPD). Los polvos de formación de brushita también pueden participar en otras reacciones que podrían dar como resultado la formación de determinados fosfatos de calcio con una estabilidad termodinámica mayor que DCPD, tal como hidroxiapatita, fosfato de octacalcio, y similares. También puede quedar sin reaccionar una cantidad determinada del polvo de  $\beta$ -TCP. El polvo de  $\beta$ -TCP puede tener una mediana de tamaño de partícula menor de aproximadamente 20 micrómetros. Normalmente, el polvo de  $\beta$ -TCP tendrá una mediana de tamaño de partícula de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 20 micrómetros. La parte de polvo de  $\beta$ -TCP de la composición particulada puede tener una distribución de tamaño de partícula bimodal caracterizada por de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 70 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0 micrómetros y de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 70 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 40 a aproximadamente 70 micrómetros basándose en el volumen total del polvo de  $\beta$ -fosfato de tricalcio. En una realización, el polvo de  $\beta$ -TCP tiene una distribución de tamaño de partícula bimodal caracterizada por de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 65 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,5 micrómetros y de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 50 por ciento en volumen de partículas que tienen un modo de aproximadamente 60 a aproximadamente 70 micrómetros basándose en el volumen total del polvo de  $\beta$ -fosfato de tricalcio.

En referencia al MCPM, se pretende que englobe monofosfato de calcio (MCP), que es simplemente la forma anhidra de MCPM que libera el mismo número de iones de calcio y ácido fosfórico en la disolución. Sin embargo, si se usa MCP en lugar de MCPM, puede ser necesario aumentar la cantidad de agua usada para formar el material regenerativo óseo para compensar las moléculas de agua que se pierden del MCP (si se desea producir de manera precisa el mismo producto de disolución que se forma cuando se usa MCPM).

La presencia del componente de brushita puede ralentizar la reabsorción *in vivo* del material regenerativo óseo en comparación con un sulfato de calcio. A su vez, la velocidad de reabsorción más lenta puede permitir que el material regenerativo óseo proporcione soporte estructural durante periodos de tiempo más largos.

Un material regenerativo óseo tal como se describió anteriormente puede ser particularmente útil según la invención ya que puede convertirse en una matriz altamente porosa de material de fosfato de calcio tras administrarse *in vivo* debido a la reabsorción relativamente rápida del componente de sulfato de calcio de la mezcla. La matriz porosa restante de fosfato de calcio proporciona una estructura de soporte excelente para el crecimiento óseo durante el proceso de consolidación natural.

La cantidad de polvo de MCPM y polvo de  $\beta$ -TCP presente en la composición particulada puede variar y depende principalmente de la cantidad de brushita deseada en el cemento sustituto de injerto óseo. La composición de fosfato de calcio de formación de brushita (es decir, la cantidad combinada de polvos de MCPM y  $\beta$ -TCP) puede estar presente en una concentración de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 30 por ciento en peso basado en el peso total de la composición particulada. En realizaciones adicionales, la composición de fosfato de calcio de formación de brushita puede estar presente a una concentración de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 25 por ciento en peso, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 20 por ciento en peso, de aproximadamente el 12 a aproximadamente el 18 por ciento en peso o de aproximadamente el 15 por ciento en peso. Las cantidades relativas de MCPM y  $\beta$ -TCP pueden seleccionarse basándose en su relación equimolar, estequiométrica en la reacción de formación de brushita. En una realización, el polvo de MCPM puede estar presente a una concentración de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 7 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición particulada, y el  $\beta$ -TCP puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 3,72 a aproximadamente el 8,67 por ciento en peso.

La composición particulada también puede incluir un contenido en gránulos, partículas o polvo tal como el descrito de otro modo en el presente documento. En realizaciones específicas, la composición puede incluir una pluralidad de gránulos de  $\beta$ -TCP que tienen una mediana de tamaño de partícula mayor que la mediana de tamaño de partícula del polvo de  $\beta$ -TCP. Los gránulos de  $\beta$ -TCP tienen normalmente una mediana de tamaño de partícula de aproximadamente 75 a aproximadamente 1000 micrómetros, de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 micrómetros, o de aproximadamente 180 a aproximadamente 240 micrómetros. Los gránulos sirven para reducir adicionalmente la velocidad de reabsorción del cemento sustituto de injerto óseo y contribuir a la formación de la estructura de soporte. Los gránulos de  $\beta$ -TCP pueden estar presentes a una concentración de hasta el 20 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición particulada. En otras realizaciones, los gránulos  $\beta$ -TCP pueden estar presentes a una concentración de hasta el 15 por ciento en peso o de hasta el 12 por ciento en peso basado en el peso total de la composición. Los gránulos son útiles particularmente para proporcionar una tercera fase (tal como se describe más completamente en el presente documento en relación con los materiales trifásicos) que presentan una reabsorción más lenta que los materiales restantes usados en la composición regenerativa ósea (por

ejemplo, en comparación con la fase de sulfato de calcio y la fase de brushita descrita anteriormente).

El componente acuoso que se mezcla con la composición particulada para formar un material regenerativo óseo útil según la invención puede seleccionarse con el fin de proporcionar la composición con una consistencia y tiempo de endurecimiento o fraguado deseados. Normalmente, la disolución acuosa se proporciona en una cantidad necesaria para lograr una razón de masa de líquido con respecto a polvo (L/P) de al menos 0,2, al menos 0,21, o al menos 0,23. Un intervalo de razón L/P preferida es de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,3 o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,25. Los ejemplos de componentes acuosos adecuados incluyen agua (por ejemplo, agua estéril) y disoluciones de los mismos. Opcionalmente, un material regenerativo óseo según la invención puede incluir uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, EDTA, sulfato de amonio, acetato de amonio y acetato de sodio. En una realización preferida, la disolución de mezclado acuosa usada es una solución salina o una solución salina tamponada con fosfato. Una disolución acuosa a modo de ejemplo es solución salina de NaCl al 0,9 % disponible de Baxter International (Deerfield, Ill.) y otras. La disolución acuosa puede incluir uno o más compuestos que contienen ácido carboxílico orgánico o inorgánico (a continuación en el presente documento ácidos carboxílicos o compuestos de ácido carboxílico) que pueden contener o no un grupo hidroxilo en el carbono alfa, valorados opcionalmente hasta un pH neutro usando una base adecuada (por ejemplo, neutralizados a un pH de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5 usando una base de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio), que pueden modificar la demanda de agua, la fluidez y/o la viscosidad del material regenerativo óseo tras el mezclado. Los ácidos carboxílicos a modo de ejemplo incluyen ácido glicólico y ácido láctico. Los ácidos carboxílicos preferidos tienen un solo grupo de ácido carboxílico, de 1 a 10 átomos de carbono totales (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono incluyendo el carbono carbonilo), y 0-5 grupos hidroxilo (por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4 o 5) unidos a la cadena carbonada. En una realización, la disolución de mezclado es una disolución 0,6 M de ácido glicólico neutralizado a un pH de 7,0 usando NaOH. En referencia al compuesto de ácido carboxílico en el presente documento engloba tanto las formas de ácido libre como de sal. El ácido carboxílico puede neutralizarse a un pH de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5 en disolución usando, por ejemplo, una base de metal alcalino, y luego aislarse como un polvo cristalino mediante la evaporación del disolvente (por ejemplo, agua). El polvo cristalino se aísla normalmente en forma de sal, tal como una forma de sal de metal alcalino (por ejemplo, sales de litio; sodio o potasio). Los polvos cristalinos secos a modo de ejemplo de un ácido carboxílico, en forma de sal, incluyen glicolato de sodio, glicolato de potasio, lactato de sodio y lactato de potasio. La sal de ácido carboxílico en polvo puede añadirse a cualquiera de los otros componentes en polvo que forman juntos la parte particulada del material regenerativo óseo, tal como el componente de CSH o cualquiera de los componentes de fosfato de calcio. Sin embargo, en determinadas realizaciones, el ácido carboxílico en polvo se almacena en un recipiente separado de modo que puede reconstituirse con la disolución acuosa antes de mezclar la disolución con los componentes particulados restantes de la composición.

Un material regenerativo óseo útil según la invención puede incluir uno o más aditivos que pueden seleccionarse de cualquiera de los materiales individuales descritos en el presente documento. Los aditivos pueden estar en forma de polvo, líquido o sólido y pueden mezclarse o encapsularse por el material regenerativo óseo. Los aditivos a modo de ejemplo adecuados para su uso en la invención incluyen acelerantes (tales como partículas de sulfato de calcio dihidratado recubiertas con sacarosa), esquirlas de hueso esponjoso, sales (por ejemplo, cloruro, cloruro de potasio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, EDTA, sulfato de amonio, acetato de amonio y acetato de sodio), plastificantes que pueden alterar la consistencia y el tiempo de fraguado de la composición (por ejemplo, glicerol y otros polioles, alcohol vinílico, ácido esteárico, ácido hialurónico, derivados de celulosa y mezclas de los mismos, incluyendo alquilcelulosas, tales como metilhidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato-butirato de celulosa, y mezclas o sales de las mismas), y cualquier "agente biológicamente activo" (es decir, cualquier agente, fármaco, compuesto, composición de materia o mezcla que proporcione algún efecto farmacológico que pueda demostrarse *in vivo* o *in vitro*), particularmente cualquier agente reconocido por ser un agente antiosteopéxico o antiosteoporótico. Los agentes farmacológicos específicos pueden incluir medicamentos para tratar la osteoporosis, tales como bifosfonatos, inhibidores de RANKL, inhibidores de la bomba de protones, terapias hormonales y SERM, eriparatida, y PTHr. Los ejemplos adicionales de agentes biológicamente activos incluyen, pero se limitan a, péptidos, proteínas, enzimas, fármacos de molécula pequeña, tintes, lípidos, nucleósidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, ácidos nucleicos, células, virus, liposomas, micropartículas y micelas. Incluye agentes que producen un efecto localizado o sistémico en un paciente. Los ejemplos adicionales de agentes biológicamente activos incluyen antibióticos, agentes quimioterápicos, pesticidas (por ejemplo, agentes antifúngicos y agentes antiparasitarios), antivirales, agentes antiinflamatorios y analgésicos. Los antibióticos a modo de ejemplo incluyen ciprofloxacino, tetraciclina, oxitetraciclina, clorotetraciclina, cefalosporinas, aminoglucósidos (por ejemplo, tobramicina, kanamicina, neomicina, eritromicina, vancomicina, gentamicina y estreptomycin), bacitracina, rifampicina, N-dimetil-rifampicina, cloromicetina, y derivados de los mismos. Los agentes quimioterápicos a modo de ejemplo incluyen cis-platino, 5-fluorouracilo (5-FU), taxol y/o taxotere, ifosfamida, metotrexato y clorhidrato de doxorubicina. Los analgésicos a modo de ejemplo incluyen clorhidrato de lidocaína, bupivacaína y fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como ketorolaco trometamina. Los antivirales a modo de ejemplo incluyen ganciclovir, zidovudina, amantidina, vidarabina, ribaravina, trifluridina, aciclovir, didesoxiuridina, anticuerpos frente a componentes virales o productos génicos, citocinas e interleucinas. Un agente antiparasitario a modo de ejemplo es pentamidina. Los agentes antiinflamatorios a modo de ejemplo incluyen alfa-1-anti-tripsina y alfa-1-anti-quimiotripsina. Los agentes antifúngicos útiles incluyen Diflucan,

ketaconazol, nistatina, griseofulvina, Mycostatin, miconazol y sus derivados tal como se describe en patente estadounidense n.º 3.717.655; bisdiguánidas tales como clorhexidina; y más particularmente compuestos de amonio cuaternario tales como bromuro de domifeno, cloruro de domifeno, fluoruro de domifeno, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de decualinio, el isómero cis de cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano (disponible comercialmente de The Dow Chemical Company con la marca comercial Dowicil 200) y sus análogos tal como se describe en la patente estadounidense n.º 3.228.828, bromuro de cetiltrimetilamonio así como cloruro de benzetonio y cloruro de metilbenzetonio tal como se describe en las patentes estadounidenses n.ºs 2.170.111; 2.115.250; y 2.229.024; las carbanilidas y salicilanilidas tales como 3,4,4-triclorocarbanilida y 3,4,5-tribromosalicilanilida; los hidroxidifenilos tales como diclorofeno, tetraclorofeno, hexaclorofeno y 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter; y antisépticos organometálicos y halógenos tales como piritona de cinc, sulfadiazona de plata, plata-uracilo, yodo y los yodóforos derivados de agentes tensioactivos no iónicos tal como se describe en las patentes estadounidenses n.ºs 2.710.277 y 2.977.315, y de polivinilpirrolidona tal como se describe en las patentes estadounidenses n.ºs 2.706.701, 2.826.532 y 2.900.305. Los factores de crecimiento útiles incluyen cualquier producto celular que module el crecimiento o la diferenciación de otras células, particularmente células progenitoras de tejido conectivo. Los factores de crecimiento que pueden usarse según la presente invención incluyen, pero se limitan a, factores de crecimiento de fibroblastos (por ejemplo, FGF-1, FGF-2, FGF-4); factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) incluyendo PDGF-AB, PDGF-BB y PDGF-AA; proteínas morfogenéticas óseas (BMP) tales como cualquiera de BMP-1 a BMP-18; proteínas osteogénicas (por ejemplo, OP-1, OP-2 o OP-3); factor de crecimiento transformante-alfa, factor de crecimiento transformante-β (por ejemplo, β1, β2 o β3); proteínas de mineralización LIM (LMP); factor de inducción osteoide (OIF); angiogenina(s); endotelinas; factores de diferenciación de crecimiento (GDF); ADMP-1; endotelina; factor de crecimiento de hepatocitos y factor de crecimiento de queratinocitos; osteogenina (proteína morfogenética ósea-3); factores de crecimiento de unión a heparina (HBGF) tales como HBGF-1 y HBGF-2; la familia hedgehog de proteínas incluyendo hedgehog indian, sonic y desert; interleucinas (IL) incluyendo IL-1 thru-6; factores estimulante de colonias (CSF) incluyendo CSF-1, G-CSF y GM-CSF; factores de crecimiento epiteliales (EGF); y factores de crecimiento similares a la insulina (por ejemplo, IGF-I y -II); matriz ósea desmineralizada (MOD); citocinas; osteopontina; y osteonectina, incluyendo cualquier isoforma de las proteínas anteriores. El agente biológicamente activo también puede ser un anticuerpo.

Los anticuerpos adecuados, incluyen a modo de ejemplo, STRO-1, SH-2, SH-3, SH-4, SB-10, SB-20, y anticuerpos frente a fosfatasa alcalina. Tales anticuerpos se describen en Haynesworth *et al.*, Bone (1992), 13:69-80; Bruder, S. *et al.*, Trans Ortho Res Soc (1996), 21:574; Haynesworth, S. E., *et al.*, Bone (1992), 13:69-80; Stewart, K., *et al.*, J Bone Miner Res (1996), 11 (Supl.):S142; Flemming J E, *et al.*, en "Embryonic Human Skin. Developmental Dynamics," 212:119-132, (1998); y Bruder S P, *et al.*, Bone (1997), 21(3): 225-235. Otros ejemplos de agentes biológicamente activos incluyen aspirado de médula ósea, concentrado de plaquetas, sangre, hueso de aloinjerto, esquirlas de hueso esponjoso, esquirlas derivadas de manera sintética o derivadas de manera natural de minerales tales como fosfato de calcio o carbonato de calcio, células madre mesenquimatosas, pedazos, fragmentos y/o microgránulos de sulfato de calcio. Los aditivos, particularmente los aditivos farmacológicos, más particularmente los aditivos anti-osteoporóticos, pueden estar presentes en forma sólida que se mezcla en el material regenerativo óseo o se coloca en el vacío óseo y se encapsula por el material regenerativo óseo. Las terapias farmacológicas pueden ser eluir, disolver, disgregar o evaporar del material regenerativo óseo.

Un material regenerativo óseo útil en la presente invención puede formarse mediante una variedad de métodos dependiendo de la naturaleza exacta de la composición. En algunas realizaciones, el material regenerativo óseo puede estar en forma particulada que podría empaquetarse en un vacío formado en un hueso. En otras realizaciones, el material regenerativo óseo puede estar en forma fluida, inyectable, que puede prepararse mezclando una composición particulada, tal como se describió anteriormente, con una disolución acuosa tal como se describe en el presente documento usando técnicas de mezclado manuales o mecánicas y un aparato conocido en la técnica. Específicamente, los componentes pueden mezclarse a presión atmosférica o inferior (por ejemplo, un vacío) y a una temperatura que no dará como resultado la congelación del componente acuoso de la mezcla o evaporación significativa. Tras el mezclado, la composición homogénea normalmente tiene una consistencia similar a la pasta, inyectable, aunque la viscosidad y la fluidez de la mezcla pueden variar dependiendo de los aditivos en la misma. El material regenerativo óseo puede transferirse a un dispositivo de administración, tal como una jeringa, e inyectarse en el vacío creado. En algunas realizaciones, el material puede inyectarse a través de una aguja de calibre de 11 a 16 hasta, por ejemplo, 10 cm de longitud.

En determinadas realizaciones, la naturaleza del material regenerativo óseo puede caracterizarse en relación con los intervalos de fuerza de inyección en los que puede inyectarse el material. En diversas realizaciones, el material puede tener una fuerza de inyección de hasta 1200 N, hasta 1000 N, hasta 800 N, hasta 600 N, hasta 500 N o hasta 400 N. En otras realizaciones, los intervalos de fuerza de inyección pueden ser de aproximadamente 1 N a aproximadamente 1.00 N, de aproximadamente 2 N a aproximadamente 1.00 N, de aproximadamente 3 N a aproximadamente 800 N, de aproximadamente 4 N a aproximadamente 700 N, de aproximadamente 5 N a aproximadamente 660 N, de aproximadamente 10 N a aproximadamente 660 N o de aproximadamente 10 N a aproximadamente 330 N.

En realizaciones específicas, un material regenerativo óseo útil según la invención puede ser uno que fraguará generalmente, tal como se define por el ensayo de caída de aguja de Vicat expuesto a continuación, en de

aproximadamente 3 a aproximadamente 25 minutos, de manera más preferible de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 minutos. El material regenerativo óseo preferiblemente alcanzará una dureza comparable a o mayor que la del hueso en el plazo de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 minutos. El fraguado del material puede producirse en una variedad de entornos, incluyendo aire, agua, *in vivo*, y bajo cualquier número de condiciones *in vitro*.

Un material regenerativo óseo endurecido útil según la invención presenta preferiblemente disolución compleja, con una estructura de soporte porosa que se forma por sí misma y determinadas propiedades de resistencia mecánica, particularmente tal como se caracteriza por resistencia mecánica a la tracción diametral y resistencia mecánica a la compresión. Por ejemplo, el material puede presentar una resistencia mecánica a la tracción diametral de al menos 4 MPa tras curarse durante una hora en aire ambiental tras la preparación del material para que esté en un estado para su administración, más preferiblemente una resistencia mecánica a la tracción diametral de al menos 5 MPa, lo más preferiblemente de al menos 6 MPa. Además, el material regenerativo óseo puede presentar una resistencia mecánica a la tracción diametral de al menos 8 MPa tras curarse durante 24 horas en aire ambiental tras la preparación del material para su administración, más preferiblemente una resistencia mecánica a la tracción diametral de al menos 9 MPa tras curarse durante 24 horas, y lo más preferiblemente de al menos 10 MPa.

Un material regenerativo óseo útil en la presente invención también presenta un alto nivel de resistencia mecánica a la compresión, tal como una resistencia mecánica a la compresión de al menos 15 MPa tras curarse durante una hora en aire ambiental tras la preparación del material para su administración, más preferiblemente una resistencia mecánica a la compresión de al menos 40 MPa. Además, realizaciones preferidas del material regenerativo óseo pueden presentar una resistencia mecánica a la compresión de al menos 50 MPa tras curarse durante 24 horas en aire ambiental tras la preparación del material para su administración, más preferiblemente una resistencia mecánica a la compresión de al menos 80 MPa.

En determinadas realizaciones, la resistencia mecánica del material regenerativo óseo endurecido puede aumentarse a través de la adición de diversos materiales. Aunque la invención engloba cualquier material reconocido en la técnica para aumentar uno o varios de resistencia mecánica a la tracción y resistencia mecánica a la compresión, pueden ser particularmente útiles realizaciones que incorporan uno o más materiales fibrosos. Por tanto, la invención engloba específicamente materiales compuestos de fibra del material regenerativo óseo.

Los materiales compuestos de fibra útiles en la invención pueden incluir particularmente fibras poliméricas biodegradables. Tales fibras no solo pueden proporcionar propiedades de resistencia mecánica aumentadas para el material regenerativo óseo sino que también pueden proporcionar la administración sostenida de uno o más de los agentes biológicamente activos divulgados anteriormente (por ejemplo, factores de crecimiento, antibióticos, etc.) puesto que el agente activo puede mezclarse con el polímero antes de la formación de las fibras, y el agente activo se liberará lentamente *in vivo* a medida que las fibras se biodegradan. En realizaciones adicionales, también pueden usarse fibras no biodegradables, aunque es preferible para cualquier fibra no biodegradable que sea de naturaleza inerte. Los ejemplos no limitativos de materiales que se ha demostrado que son útiles como fibras para aumentar la resistencia mecánica de un material regenerativo óseo incluyen poli(ácido L-láctico) (PLLA), poli(tereftalato de etileno) (PET) (por ejemplo, hilos de sutura MERSILENE<sup>®</sup>), polietileno, poliéster (por ejemplo, FIBERWIRE<sup>®</sup>), poliglicaprona (por ejemplo, MONOCRIL<sup>®</sup>), poli(ácido glicólico) y polipropileno. Naturalmente, un experto en la técnica con el beneficio de la presente divulgación podría reconocer incluso material adicional que podría proporcionarse en forma de fibra o de otro modo para aumentar la resistencia mecánica del material regenerativo óseo usado según la presente invención.

Las fibras usadas para aumentar la resistencia mecánica del material regenerativo óseo pueden tener diversos tamaños. Preferiblemente, las fibras usadas en diversas realizaciones pueden tener un diámetro promedio de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 75  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 4  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 40  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ . Tales fibras tienen preferiblemente además una longitud promedio de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 900  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 800  $\mu\text{m}$  o de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 750  $\mu\text{m}$ .

Las fibras usadas para aumentar la resistencia mecánica del material regenerativo óseo también pueden incluirse en diversas concentraciones. Específicamente, las fibras pueden comprender de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 9 %, de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 8 %, de aproximadamente el 0,75 % a aproximadamente el 7 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 6 %, o de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 5 % en peso del material regenerativo óseo.

Preferiblemente, las fibras se añaden en una concentración para aumentar de manera apreciable la resistencia mecánica del material regenerativo óseo en comparación con el material sin ningún aditivo de fibra. Específicamente, las fibras pueden añadirse en una cantidad para aumentar la resistencia mecánica a la tracción del

material regenerativo óseo en al menos el 5 %, al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 % o al menos el 25 %. De manera similar, la adición del componente de fibra puede aumentar la resistencia mecánica a la compresión en al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 % o al menos el 30 %.

5 En algunas realizaciones, la adición del componente de fibra puede hacer que el material regenerativo óseo aumente en viscosidad, lo que puede reducir la capacidad de inyección del material. Para superar este aumento en la viscosidad, puede ser útil inyectar el material usando una jeringa con una boquilla de sección decreciente. Una configuración de boquilla de este tipo puede reducir la fuerza necesaria para inyectar la pasta más viscosa a través de una aguja.

10 En la preparación, las fibras pueden añadirse a una mezcla seca de los materiales usados en el material regenerativo óseo. Los materiales combinados pueden humedecerse para formar una pasta. Puede ser útil además incluir etapas de procesamiento adicionales para mejorar el mezclado de las fibras en el material regenerativo óseo y reducir la presencia de grupos de fibras fusionados. Por ejemplo, las fibras cortadas pueden someterse a agitación ultrasónica durante un tiempo definido (por ejemplo, 30-60 minutos), y tal agitación puede llevarse a cabo con las fibras en un medio líquido en el que es insoluble el polímero de fibra (por ejemplo, alcohol isopropílico). Las fibras sonicadas pueden añadirse entonces a los componentes secos usados para el material regenerativo óseo y combinarse (por ejemplo, mediante agitación). La combinación se filtra entonces y se seca a vacío. Los materiales combinados pueden humedecerse entonces para formar el material de pasta para su uso.

15 Los métodos comprenden generalmente sustituir un volumen definido de material óseo degenerado (opcionalmente en una zona que tiene una conformación definida) por un material regenerativo óseo que produce la generación de nuevo material óseo de mayor densidad (u otra medida de la calidad ósea tal como se describe en el presente documento) que el material óseo degenerado, sustituido. El término "material óseo degenerativo" o "material óseo degenerado" puede significar material óseo que se clasifica clínicamente como osteopénico u osteoporótico. Los términos pueden significar más específicamente hueso que tiene una puntuación T menor de -1, menor de -1,5, menor de -2, menor de -2,5 o menor de -3. Un material óseo degenerado de este tipo normalmente existirá dentro de un hueso que generalmente también se clasifica como osteopénico u osteoporótico.

20 Los métodos inventivos pueden describirse generalmente como métodos para mejorar la calidad ósea de una zona localizada de un hueso. Específicamente, la calidad ósea puede corresponderse directamente con la DMO, pero también puede referirse a la resistencia mecánica general del hueso (incluyendo la resistencia mecánica a la compresión) y la capacidad del hueso para resistir la fractura en y alrededor de la zona localizada del hueso. Esta capacidad para mejorar la calidad ósea surge en parte del reconocimiento de que las zonas localizadas del hueso pueden restablecerse en efecto para dar una calidad ósea más sana que la del hueso normal o la calidad ósea de un paciente similar en condiciones en las que se reconoce que la DMO está en su pico. Sorprendentemente, se ha encontrado que el material óseo degenerativo en una zona localizada de un hueso, tal como de un paciente que padece osteoporosis, puede sustituirse usando un material regenerativo óseo que produce la generación de nuevo material óseo en la zona localizada. Lo que es particularmente sorprendente es que el material óseo recién generado no es de calidad osteoporótica. Esto resulta inesperado porque se esperaría que cuando un paciente padece osteoporosis sistémicamente, cualquier nuevo material óseo formado en tal paciente será de calidad reducida (es decir, sería osteoporótico y presentaría baja densidad). La presente invención, sin embargo, ha demostrado que tras la implantación del material regenerativo óseo en el hueso osteopénico u osteoporótico, el material se reabsorbe a una velocidad previsible y no resulta afectado negativamente por la enfermedad sistémica. La generación posterior de nuevo material óseo, denso, en la zona localizada del hueso mejora la calidad ósea y la DMO tal como se mide por la puntuación T en DEXA. Específicamente, las puntuaciones T indican que el material óseo recién generado es sustancialmente similar al hueso normal porque presenta una densidad que está al menos al nivel que se esperaría observar en pacientes en su DMO pico (por ejemplo, una puntuación T en el intervalo de aproximadamente -1 a aproximadamente 1) y no en un estado osteopénico u osteoporótico. En realizaciones adicionales, el material óseo recién generado puede presentar una resistencia mecánica a la compresión que es sustancialmente similar a (o que supera) la resistencia mecánica a la compresión del hueso normal. Tales características pueden estar relacionadas con el material óseo recién formado, específicamente con la zona localizada del hueso en general (es decir, el material óseo recién formado y el material óseo existente en la zona inmediatamente circundante).

25 30 35 40 45 50 55 60 65 En determinadas realizaciones, la invención puede comprender etapas activas para formar un vacío dentro de un hueso en un paciente. Específicamente, los métodos pueden comprender formar un vacío en una zona localizada de un hueso. Puede usarse cualquier método útil para formar un vacío de este tipo según la invención. En algunas realizaciones, los métodos pueden comprender disolver químicamente o eliminar de otro modo el material óseo dentro de una zona definida del hueso para formar un vacío. En otras realizaciones, puede usarse lavado líquido para crear un vacío dentro de un hueso, tal como los métodos descritos en la publicación de patente estadounidense 2008/0300603. En realizaciones adicionales, podría usarse sonicación para limpiar el material óseo en una zona localizada. En otras realizaciones, puede crearse un vacío a través del uso de un dispositivo inflable o expansible (por ejemplo, un balón o un escariador expansible *in situ*). También podrían usarse mallas expansibles. En realizaciones específicas, los métodos pueden comprender cualquier medio mecánico para crear un vacío dentro de una zona localizada de un hueso.

En algunas realizaciones, los métodos pueden comprender perforar o canalizar de otro modo (por ejemplo, clavando una aguja, sonda o similar, canulada o sólida) en la zona localizada del hueso. El canal formado de este modo proporciona el vacío deseado para un método de tratamiento específico. En otras realizaciones preferidas, la perforación o canalización puede caracterizarse como medios para acceder al interior de la zona localizada del hueso que va a tratarse de modo que puede formarse un vacío de dimensiones mayores que el canal. Usando el canal para acceder a la zona del hueso que va a tratarse, puede formarse un vacío de una conformación y tamaño predeterminados mediante cualquier medio útil para crear un vacío, incluyendo cualquiera de los métodos descritos anteriormente. Dependiendo del estado degenerativo del hueso (es decir, de la progresión de la osteopenia u osteoporosis), la formación de un vacío puede incluir la retirada de al menos una parte del material óseo degenerado.

La figura 2a y la figura 2b muestran micrográficas electrónicas de barrido de hueso normal y hueso osteoporótico, respectivamente. Tal como se observa en ellos, el hueso normal muestra un patrón de placas interconectadas fuertes de material óseo. Gran parte de este material se pierde en la osteoporosis, y el hueso restante tiene una estructura de tipo varilla, más débil, estando algunas de las varillas completamente desconectadas. Tal hueso desconectado puede medirse como masa ósea pero no contribuye en nada a la resistencia mecánica ósea. En algunas realizaciones, el vacío puede formarse despejando simplemente el material óseo degenerado, tal como mediante raspado, perforación, o el uso de materiales especificados para escariar el hueso para formar el vacío. Una limpieza de este tipo puede describirse de otro modo como rotura, desmenuzado, trituración, pulverización, escariado, expansión o desmantelamiento de otro modo o empuje o traslado del material óseo dentro de la zona para la formación del vacío. En algunas realizaciones, esto puede denominarse desbridamiento del hueso en la zona localizada, insuflación o raspado. Preferiblemente, la zona de desbridamiento se adapta a la conformación y el tamaño predeterminados del vacío deseado.

Debido a la pérdida de DMO, el material óseo degenerado que se despeja para formar el vacío puede dejarse simplemente como material remanente en el vacío formado. En otras realizaciones, puede ser deseable retirar algo o todo el material óseo degenerado que se limpia para formar el vacío. Por tanto, la formación del vacío según la invención puede caracterizarse despejando el material óseo degenerado en la zona localizada y retirando al menos una parte del material, o la formación del vacío puede caracterizarse simplemente como la etapa de despeje. En algunas realizaciones, las etapas activas para formar un vacío en un hueso pueden denominarse limpiar el material óseo dañado y/o degenerado de la zona localizada del hueso. Por tanto, la limpieza puede englobar la destrucción completa o parcial del material óseo degenerado y/o la retirada de todo o parte del material óseo degenerado del vacío. En realizaciones específicas, la invención puede caracterizarse por retirar material óseo dañado y/o degenerado de una zona localizada de un hueso para formar un vacío de conformación y tamaño predeterminados. En otras realizaciones, el método puede caracterizarse como formación de un vacío amorfo de volumen definido.

Los métodos pueden comprender además rellenar al menos parcialmente el vacío formado con un material regenerativo óseo, tal como se describe en el presente documento. La cantidad de material regenerativo óseo usado puede depender del volumen del vacío formado en la etapa anterior. En diversas realizaciones, el volumen de material regenerativo óseo usado puede oscilar entre aproximadamente  $1 \text{ cm}^3$  y aproximadamente  $200 \text{ cm}^3$ , entre aproximadamente  $2 \text{ cm}^3$  y aproximadamente  $150 \text{ cm}^3$ , entre aproximadamente  $2 \text{ cm}^3$  y aproximadamente  $100 \text{ cm}^3$ , entre aproximadamente  $2 \text{ cm}^3$  y aproximadamente  $75 \text{ cm}^3$ , entre aproximadamente  $5 \text{ cm}^3$  y aproximadamente  $50 \text{ cm}^3$ , entre aproximadamente  $10 \text{ cm}^3$  y aproximadamente  $40 \text{ cm}^3$  o entre aproximadamente  $15 \text{ cm}^3$  y aproximadamente  $35 \text{ cm}^3$ . Por tanto, los volúmenes anteriores pueden ser representativos del volumen real del vacío formado en el hueso, tal como se describió anteriormente. En realizaciones específicas, los volúmenes pueden relacionarse específicamente con el hueso y la zona que está tratándose. Por ejemplo, en relación con la parte distal del radio, el volumen puede ser de aproximadamente  $1 \text{ cm}^3$  a aproximadamente  $10 \text{ cm}^3$ , de aproximadamente  $1 \text{ cm}^3$  a aproximadamente  $8 \text{ cm}^3$  o de aproximadamente  $1 \text{ cm}^3$  a aproximadamente  $5 \text{ cm}^3$ . En relación con un cuerpo vertebral, el volumen puede ser de aproximadamente  $1 \text{ cm}^3$  a aproximadamente  $30 \text{ cm}^3$ , de aproximadamente  $2 \text{ cm}^3$  a aproximadamente  $25 \text{ cm}^3$  o de aproximadamente  $2 \text{ cm}^3$  a aproximadamente  $20 \text{ cm}^3$ . En relación con la parte proximal del fémur, el volumen puede ser de aproximadamente  $5 \text{ cm}^3$  a aproximadamente  $100 \text{ cm}^3$ , de aproximadamente  $5 \text{ cm}^3$  a aproximadamente  $80 \text{ cm}^3$  o de aproximadamente  $10 \text{ cm}^3$  a aproximadamente  $50 \text{ cm}^3$ . En relación con la parte proximal del húmero, el volumen puede ser de aproximadamente  $5 \text{ cm}^3$  a aproximadamente  $200 \text{ cm}^3$ , de aproximadamente  $5 \text{ cm}^3$  a aproximadamente  $150 \text{ cm}^3$ , de aproximadamente  $5 \text{ cm}^3$  a aproximadamente  $100 \text{ cm}^3$  o de aproximadamente  $10 \text{ cm}^3$  a aproximadamente  $80 \text{ cm}^3$ .

La conformación del vacío formado en el hueso puede variar dependiendo del hueso que está tratándose. En algunas realizaciones, la conformación del vacío formado puede corresponderse sustancialmente con la conformación de la zona en la parte proximal del fémur conocida como zona de Ward. En algunas realizaciones, la conformación del vacío puede adaptarse sustancialmente a la conformación de la zona localizada del hueso que está tratándose. Por ejemplo, en relación con el tratamiento de la parte distal del radio, el vacío puede adaptarse sustancialmente a la conformación de los 1-5 cm distales del hueso. En realizaciones específicas, la conformación del vacío formado puede no ser crítica para el éxito del método; sin embargo, se pretende que la invención englobe la formación de vacíos de conformación y tamaño definidos que pueden ser deseables en el hueso específico que está tratándose.

En determinadas realizaciones, específicamente en el tratamiento de pacientes que presentan estadios particularmente avanzados de degeneración ósea, puede lograrse al menos cierto grado de tratamiento sin crear un vacío antes de la inyección del material regenerativo óseo. Tal como se comentó anteriormente, el efecto de la pérdida de hueso relacionada con osteoporosis es una reducción en la densidad del material óseo, o la formación de espacios más pronunciados, más grandes dentro del hueso. En la osteoporosis avanzada, la cavitación del hueso puede permitir inyectar un material regenerativo óseo directamente en una zona localizada de un hueso que presenta tal porosidad aumentada. En realizaciones específicas, la fuerza de inyectar el propio material regenerativo óseo puede ampliar artificialmente el espacio dentro del hueso y por tanto puede formar en efecto un vacío que se rellena inmediatamente. En otras realizaciones, el material regenerativo óseo inyectado puede permear simplemente en el hueso degenerado de porosidad aumentada y así rellenar sustancialmente el volumen de poro en la zona localizada del hueso que está tratándose. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, la invención engloba crear y rellenar simultáneamente un vacío en una zona localizada de un hueso. Aunque pueden producirse tales realizaciones, se espera que los resultados más eficaces se logren formando al menos un canal en la zona del hueso degenerado que va a rellenarse con el material regenerativo óseo. Más preferiblemente, se formará un vacío tal como el descrito de otro modo anteriormente.

Puede usarse cualquier medio útil para insertar el material regenerativo óseo en el vacío formado. Por ejemplo, cuando el material regenerativo óseo está en forma fluida, el material puede inyectarse en el vacío formado, tal como usando una jeringa. Por tanto, en realizaciones particulares, puede ser útil que el material regenerativo óseo se introduzca en el vacío en un estado sustancialmente fluido y entonces se endurece *in vivo*. En otras realizaciones, puede ser útil endurecer sustancialmente el material regenerativo óseo fuera del organismo y luego empaquetar el material endurecido en el vacío. Todavía adicionalmente, el material regenerativo óseo puede adoptar condiciones físicas adicionales, tal como una consistencia similar a masilla. En algunas realizaciones, el material regenerativo óseo puede estar en una forma particulada de tamaños variables que puede empaquetarse en el vacío. Además, el material regenerativo óseo puede rellenarse en el vacío además de uno o más materiales adicionales, lo que puede ayudar en el rellenado del vacío y puede proporcionar una o más funciones beneficiosas, tales como proporcionar soporte temporal o permanente a la zona localizada. En realizaciones específicas, podría insertarse un sustrato de elución, tal como BMP o una esponja de expansión empapada en péptido, en el vacío antes de la inserción del material regenerativo óseo.

En algunas realizaciones, el material regenerativo óseo puede insertarse en el vacío creado en relación con un agente de refuerzo adicional (por ejemplo, un tornillo u otro cuerpo cilíndrico o un material de núcleo hueco). De manera beneficiosa, sin embargo, la presente invención permite rellenar el vacío formado sin necesidad de ningún agente de refuerzo adicional (ya sea el agente de refuerzo reabsorbible o no reabsorbible). En realizaciones específicas, el material regenerativo óseo usado en la invención puede ser un material que se endurece para proporcionar inmediatamente la zona localizada del hueso tratado con resistencia mecánica suficiente de manera que la zona tratada del hueso tiene una resistencia a la fractura que es al menos equivalente a la resistencia a la fractura del hueso antes del tratamiento. Una ventaja de este tipo se describe más particularmente en los ejemplos a continuación. Tal como se describe también en el presente documento, la necesidad de agentes de refuerzo se anula adicionalmente por el aumento sustancial en la resistencia mecánica ósea establecida por el crecimiento de nuevo material óseo que es de características sustancialmente idénticas al hueso sano, natural. Tales aumentos en la calidad ósea comienzan a observarse relativamente pronto (por ejemplo, en un plazo de tiempo de menos de una semana hasta un plazo de tiempo de aproximadamente 16 semanas).

En algunas realizaciones, el paciente puede estar padeciendo y/o puede habersele diagnosticado que tiene un estado de osteopenia o un estado de osteoporosis. Alternativamente, el paciente puede estar padeciendo cualquier otro estado que tenga el efecto de producir degeneración ósea, particularmente una pérdida de DMO y/o resistencia mecánica ósea.

La invención es útil particularmente porque la formación del vacío limpia la zona localizada del material óseo degenerado de modo que puede proporcionarse en el mismo el material regenerativo óseo. Ventajosamente, el material óseo recién formado es natural para el paciente. Preferiblemente, el material óseo recién formado tiene una densidad que es sustancialmente idéntica a o supera la del hueso normal. En otras palabras, el material óseo recién formado tiene una densidad que es sustancialmente idéntica a la densidad del hueso en una persona (preferiblemente de la misma raza y sexo) en una edad de aproximadamente 30-35 años. En realizaciones particulares, esto puede significar que el material óseo recién formado tiene una puntuación T cuando se mide mediante DEXA que es mayor de -1, preferiblemente es al menos -0,5 o al menos 0. En otras realizaciones, la puntuación T para el material óseo recién formado puede ser de. En otra realización, la puntuación T puede ser de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 0, de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 1,5, de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente 0 a aproximadamente 1,5, o de aproximadamente 0 a aproximadamente 1,0.

En otra realización, el material óseo recién formado puede tener una DMO que supera suficientemente la DMO

antes del tratamiento (tal como se indica por una puntuación T mejorada) de manera que se considera que el paciente tiene una mejora relativa significativa en la DMO. El hueso recién formado también puede tener una resistencia mecánica a la compresión que es sustancialmente idéntica a o supera la del hueso normal.

- 5 Los métodos inventivos son particularmente beneficiosos porque la zona localizada, tratada, del hueso puede remodelarse eficazmente a lo largo del tiempo para que sea sustancialmente idéntica al hueso normal (es decir, presentando DMO normal y/o resistencia mecánica a la compresión normal y/o resistencia a la fractura normal). Además, en algunas realizaciones, los efectos del material regenerativo óseo para generar nuevo crecimiento óseo natural pueden extenderse realmente fuera de los límites del vacío formado. En particular, se ha encontrado según
- 10 la invención que puede proporcionarse un efecto de gradiente porque puede formarse nuevo material óseo natural de densidad mejorada dentro del vacío formado originalmente, pero también puede generarse nuevo material óseo en la zona del hueso adyacente al vacío formado. Esto es particularmente beneficioso porque las zonas del hueso adyacentes al vacío formado también se refuerzan de manera que se reduce la incidencia de fracturas adyacentes.
- 15 Tal como se indicó anteriormente, la invención puede ponerse en práctica en una variedad de huesos en el organismo mamífero. En una realización particularmente útil, los métodos inventivos pueden usarse en un hueso en la zona de la cadera de un paciente. Por ejemplo, a continuación se facilita un método a modo de ejemplo para tratar un paciente que padece un estado óseo degenerativo sustituyendo el material óseo en una zona localizada del fémur del paciente, específicamente la parte proximal del fémur. La técnica quirúrgica usa un enfoque lateral similar a un tornillo de cadera o descompresión de núcleo convencional. Una distinción en la técnica es la creación de la geometría del defecto o vacío para alojar el injerto (es decir, el material regenerativo óseo), que regenerará posteriormente hueso natural, nuevo, denso para aumentar la calidad ósea en la zona localizada del hueso, reforzar el cuello femoral y el triángulo de Ward y disminuir el riesgo de fractura por insuficiencia. El siguiente procedimiento (que varía en geometría) puede utilizarse en otras zonas del hueso metafisiario, tal como el cuerpo vertebral, la parte
- 20 distal del radio, la parte proximal del húmero y la tibia.

Para llevar a cabo la técnica, el paciente puede colocarse sobre una mesa radiotransparente en posición de decúbito supino. Puede proporcionarse soporte radiológico mediante un equipo con arco en C y un técnico en rayos X para proporcionar navegación basada en rayos X durante el procedimiento. Tal como se indicó anteriormente, puede

30 usarse el enfoque lateral a la parte proximal del fémur. En otras realizaciones, también podría usarse un enfoque al trocánter mayor. Puede practicarse una pequeña incisión justo distal con respecto al trocánter mayor, y puede introducirse un hilo guía en la parte proximal del fémur bajo guía fluoroscópica en vistas anteroposterior (AP) y lateral. Puede introducirse un trépano canulado de 5,3 mm a lo largo del hilo guía hasta la cabeza femoral, y puede formarse un canal hasta (y alternativamente a través de) el sitio para la formación del vacío. Este canal puede denominarse núcleo. En realizaciones alternativas, puede emplearse cualquier medio para romper el material óseo osteoporótico, débil, tal como usando un trépano avellanado, o un punzón cortical y un obturador como para crear el espacio. El trépano y el hilo guía pueden retirarse y puede introducirse una cánula de trabajo en el núcleo para formar el defecto o vacío creado quirúrgicamente. Puede usarse una sonda de desbridamiento para crear un espacio dentro de la zona localizada del fémur para la implantación del material regenerativo óseo. Específicamente, la

40 sonda puede tener un cabezal inclinado con precisión para adaptarse a la anatomía endóstica del cuello femoral y el triángulo de Ward. La creación de esta geometría para permitir un relleno completo del cuello y el triángulo de Ward ofrece la mayor posibilidad de regeneración completa y una resistencia mecánica ósea final superior. El defecto (o vacío) creado quirúrgicamente se lava y se aspira preferiblemente antes del procedimiento. Se prepara el material regenerativo óseo si es necesario y se inyecta a través de una cánula larga en el defecto creado quirúrgicamente. La inyección a través de la cánula elimina la presurización así como la posibilidad de autoventilación en sentido descendente del canal medular. Tras la inyección del material regenerativo óseo, se cierra la incisión de forma convencional. De manera beneficiosa, un procedimiento de este tipo puede realizarse con tiempo de convalecencia mínimo para el paciente y preferiblemente no requiere hospitalización durante la noche (por ejemplo, requiriendo solo hasta aproximadamente 6-8 horas de tiempo total en una clínica, hospital u otra instalación médica). Las figuras 3a-3i proporcionan imágenes radiográficas de inyección del material regenerativo óseo, PRO-DENSE® (disponible de Wright Medical, Adington, TN), en un vacío que se creó en la parte proximal del fémur de un paciente justo antes de la inyección del material regenerativo óseo. Tal como puede observarse en las imágenes, se rellena con el material regenerativo óseo el vacío a través de una cánula larga, que se inserta inicialmente hasta la cabeza femoral (figura 3a), se hace maniobrar para rellenar completamente el vacío (figura 3b - figura 3h), y se retira una vez completo el relleno de nuevo (figura 3i).

55

Podrían ponerse en práctica múltiples variaciones del procedimiento anterior dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, la figura 4 proporciona una radiografía potenciada de la parte proximal de un fémur que ilustra la zona de relleno diana, pudiendo rellenarse cualquier parte de la misma, con o sin desbridamiento inicial de la zona. La figura también ilustra el área y el tamaño aproximados del canal inicial que podría formarse desde un enfoque lateral. Específicamente, la figura 4 ilustra el canal que se extiende lateralmente a través de la parte proximal del fémur hasta la cabeza femoral, y se facilita un rayado para ilustrar una zona a modo de ejemplo en la parte proximal del fémur, pudiendo seleccionarse como diana cualquier parte de la misma como candidata para la retirada de material óseo y el relleno con un material regenerativo óseo. Además, como ejemplos no limitativos, pueden formarse uno o más "pilares" en la parte proximal del fémur como ramificaciones desde el canal inicial y luego rellenarse con un material regenerativo óseo. Todavía además, uno o más pilares podrían tener una o más partes que están

60

65

significativamente ampliadas para aumentar la cantidad de material regenerativo óseo que se coloca en una zona definida del hueso. Aún además, podría desbridarse una zona mayor, generalizada, de la parte proximal del fémur y rellenarse. Además, también podrían contemplarse realizaciones similares a la luz de la presente divulgación.

5 A continuación se describe una técnica quirúrgica adicional que puede usarse según la presente invención en relación con una fractura femoral atípica inminente. Tales fracturas se producen lo más frecuentemente en el tercio proximal de la diáfisis femoral, pero también pueden producirse en cualquier sitio a lo largo de la diáfisis femoral desde justo distal con respecto al trocánter menor hasta proximal con respecto al ensanchamiento supracondíleo hasta la metáfisis femoral distal.

10 La fractura es atípica porque se produce habitualmente sin traumatismo o como resultado de traumatismo mínimo, equivalente a una caída desde una altura de pie o menor. La fractura puede ser completa, extendiéndose a través de toda la diáfisis femoral, a menudo con la formación de astilla medial, o incompleta, manifestándose por una línea radiotransparente transversal en la corteza lateral.

15 Lo siguiente describe específicamente una técnica para introducir un material regenerativo óseo en el cuerpo femoral de un paciente, particularmente un paciente sometido a una fractura atípica inminente, por ejemplo, pacientes osteopénicos u osteoporóticos, creando un vacío en un cuerpo femoral intacto antes de que se produzca una fractura femoral atípica. La etapa inicial (colocación del pasador de guía) incluye la formación de una incisión cutánea (por ejemplo, 1 cm) proximal con respecto a la punta del trocánter mayor. Se inserta un manguito protector tisular acanalado con guía de centrado canulada y pasador de guía en la corteza del trocánter mayor. Se hace avanzar el pasador de guía a través de la corteza del trocánter mayor y se continúa hasta la región de fractura inminente en la diáfisis femoral. La profundidad y la posición del pasador de guía pueden confirmarse mediante fluoroscopia en ambos planos.

25 A continuación, se crea un defecto y se prepara para la inyección del material regenerativo óseo. Específicamente, mientras se mantiene el protector tisular acanalado en su sitio, se retira la guía de centrado canulada y se inserta un trépano canulado de 5,3 mm y se hace avanzar a través del trocánter. Entonces se retira el trépano, dejando el pasador de guía en su sitio y se introduce un escariador flexible. Se hace avanzar el escariador a lo largo del hilo guía y a través del trocánter, y entonces se retira el pasador de guía. Entonces se hace avanzar el escariador hacia la región de fractura inminente y se retira. Se inserta la cánula de trabajo con trocar de inserción a través del protector tisular acanalado y se asienta dentro de la corteza (es decir, está dotado de un ajuste "apretado"). Entonces se retiran el protector tisular acanalado y el trocar de inserción. La cánula de inyección puede clonarse a través de la cánula de trabajo y hacerse avanzar hacia la región de la fractura femoral, y la cánula puede usarse con succión para retirar cualquier material particulado creado en el fémur. Entonces se inyecta el material regenerativo óseo, preferiblemente mientras se monitoriza (por ejemplo, mediante fluoroscopia). El tiempo de trabajo para la inyección normalmente es de aproximadamente 2-4 minutos para resultados de rellenado óptimos. Entonces pueden retirarse la cánula de inyección y la cánula de trabajo. Entonces puede irrigarse el tejido blando y se cierra la piel con medios apropiados (por ejemplo, hilos de sutura).

40 A continuación se describe otra descripción de una técnica quirúrgica que puede usarse según la presente invención en relación con la parte distal del radio. Lo siguiente describe específicamente una técnica para introducir un material regenerativo óseo en la parte distal del radio de pacientes osteopénicos u osteoporóticos creando un vacío en una parte distal del radio intacta antes de cualquier fractura por fragilidad. Para llevar a cabo la técnica, el paciente puede colocarse con el brazo sobre una mesa radiotransparente con la palma de la mano hacia arriba. Puede proporcionarse soporte radiológico mediante un equipo con arco en C y un técnico en rayos X para proporcionar navegación con rayos X durante el procedimiento. Para formar un orificio de inyección, se practica una incisión de 1 cm centrada sobre el estiloides radial, y se disecciona de manera roma el tejido subcutáneo descendiendo hacia el periostio entre los compartimentos extensores dorsales primero y segundo. Se inserta una aguja de Kirschner bajo guía fluoroscópica hasta 3-4 mm proximales con respecto a la línea de la articulación radioescafoidea y se centra (de dorsal a plantar) en el estiloides radial. Se usa un trépano canulado para perforar en la metáfisis de la parte distal del radio. Puede usarse una sonda de desbridamiento para crear un espacio dentro de la zona localizada de la parte distal del radio para la implantación del material regenerativo óseo. Específicamente, la sonda puede tener un cabezal inclinado con precisión para adaptarse a la anatomía endóstica de la parte distal del radio. El defecto creado quirúrgicamente se lava y se aspira preferiblemente antes del procedimiento. Se prepara el material regenerativo óseo si es necesario y se inyecta a través de una cánula en el defecto creado quirúrgicamente. Tras la inyección del material regenerativo óseo, se cierra la incisión de forma convencional. No se espera que una técnica quirúrgica de este tipo requiera la hospitalización del paciente, lo que permite un tratamiento beneficioso para la degeneración ósea con tiempo de convalecencia mínimo para el paciente. Las figuras 5a-5c proporcionan ilustraciones de etapas específicas en la técnica quirúrgica descrita anteriormente. La figura 5a muestra la formación del acceso a la parte distal de la metáfisis del radio. La figura 5b muestra el vacío formado mecánicamente en la parte distal del radio. La figura 5c muestra la zona localizada del radio tras rellenar el vacío con un material regenerativo óseo.

65 A continuación se describe otra descripción de una técnica quirúrgica que puede usarse según la presente invención en relación con las vértebras. La siguiente técnica utiliza un cilindro compactador inflable (o cilindro compactador de

balón) tal como los disponibles de Kyphon, Inc. (ahora una filiar de Medtronic, Inc.). Por tanto, tal como se describe adicionalmente en el presente documento, algunos métodos según la presente invención pueden ser mejoras de una técnica de cifoplastia. En otras realizaciones, sin embargo, las técnicas para sustituir hueso degenerativo en vértebras pueden ser de naturaleza sustancialmente similar a las técnicas descritas anteriormente en relación con la parte proximal del fémur y la parte distal del radio. Una distinción sustancial con respecto a las técnicas conocidas para tratar fracturas vertebrales es que la presente invención podría llevarse a cabo en una vértebra antes de que la vértebra resultara afectada por una fractura por compresión osteoporótica (o cualquier otro tipo de fractura).

En la técnica quirúrgica a modo de ejemplo para sustituir hueso degenerativo en una vértebra, el paciente puede colocarse sobre una mesa radiotransparente en la posición de decúbito prono. Puede proporcionarse soporte radiológico mediante un equipo con arco en C y un técnico en rayos X para proporcionar navegación con rayos X durante el procedimiento. Tras confinar la vértebra y sus pedículos correspondientes que van a tratarse con el tubo radiológico en una protección antero-posterior, puede practicarse una pequeña incisión cutánea (de aproximadamente 1 cm) en la zona dorsal o lumbar en la que se introduce una aguja de biopsia ósea de calibre 11/13 a través de la parte posterior de los pedículos, inclinándose de manera anterior, medial y caudal. El enfoque en este método a modo de ejemplo es bilateral. Una vez verificada la posición exacta de la aguja, se introduce una aguja de Kirshner. Se hace avanzar la punta de un trépano hacia el interior de la pared algunos milímetros desde el margen de la corteza anterior para formar un canal óseo intravertebral para el paso sucesivo del cilindro compactador de balón.

De manera sucesiva, bajo guía fluoroscópica en un saliente a lateral, se empuja cuidadosamente la sonda hacia delante y se coloca en los dos tercios anteriores de la vértebra. Puede tener un intervalo de longitud comprendido entre 15 y 20 mm, con un volumen máximo, respectivamente de 4 y 6 ml. Una vez verificada la posición exacta de los balones en las dos hemivértebras con la ayuda de dos marcadores radiopacos ubicados en las extremidades (proximal y distal), se distienden los balones con un líquido que contiene un 60 % de medio de contraste, logrando una elevación de los platillos vertebrales superiores y creando una cavidad de manera interna a través de la compresión del hueso esponjoso circundante. Se detiene el inflado cuando se crea el espacio, hay contacto con la superficie somática cortical, o cuando se logra la dilatación o presión máxima (220 PSI) del balón. Entonces puede lavarse y aspirarse el vacío creado quirúrgicamente.

El material regenerativo óseo puede prepararse según sea necesario. Entonces se aísla el material regenerativo óseo en cánulas dedicadas y se mueve hacia delante a través de la cánula de trabajo hasta la correspondencia con el tercio anterior del vacío. Inmediatamente después, se empuja el material regenerativo óseo con una ligera presión usando un estilete de émbolo con guía fluoroscópica continua. El volumen de rellenado es habitualmente 1-2 ml mayor que el que se obtiene con el balón, lo que permite que el material regenerativo óseo se distribuya por sí mismo de manera eficaz. Para completar el procedimiento, se extraen todas las cánulas, se suturan las incisiones cutáneas y pueden dársele instrucciones al paciente para que permanezca en cama durante las siguientes horas. La duración del procedimiento para cada vértebra tratada normalmente es de en torno a 35-45 minutos. Puede realizarse una inspección radiográfica tradicional tras el procedimiento para evaluar los resultados obtenidos. Las figuras 6a-6c ilustran etapas específicas del procedimiento a modo de ejemplo para sustituir hueso en una vértebra. La figura 6a muestra la inserción de un cilindro compactador de balón de manera bilateral en la vértebra que está tratándose. La figura 6b muestra el inflado del balón para formar mecánicamente un vacío en la vértebra. La figura 6c muestra la retirada de los balones a la vez que se rellena de nuevo el vacío formado en la vértebra con un material regenerativo óseo.

Los métodos inventivos se caracterizan en lo que se refiere al tratamiento de un paciente que padece un estado óseo degenerativo (tal como osteopenia u osteoporosis). La invención puede caracterizarse además en relación con la capacidad para alterar específicamente zonas localizadas de hueso, tal como mejorar la DMO, mejorar la calidad ósea, mejorar la resistencia mecánica ósea, mejorar la estructura ósea natural, y similares. La invención también puede caracterizarse en relación con la capacidad para remodelar zonas localizadas de hueso, incluyendo dotar a la zona localizada del hueso de una densidad aumentada excesivamente que se reduce gradualmente hasta la DMO normal.

En determinadas realizaciones, la invención puede caracterizarse por proporcionar diversos métodos de mejora de la calidad ósea en una zona localizada de un hueso. La calidad ósea puede caracterizarse específicamente en relación con la DMO, que puede evaluarse en relación con la puntuación T a partir de una exploración por DEXA. La calidad ósea también puede relacionarse más generalmente con la estructura global del material óseo en relación con la estructura de soporte ósea. Además, la calidad ósea puede relacionarse específicamente con la resistencia mecánica ósea (es decir, la resistencia mecánica a la compresión).

La resistencia mecánica específica del hueso, ya esté en relación con material óseo natural o con material óseo regenerado en defectos creados quirúrgicamente (incluyendo los de pacientes osteopénicos u osteoporóticos), no puede medirse directamente en la actualidad en sujetos vivos porque una prueba de este tipo requiere actualmente la retirada de segmentos significativos de hueso. Por tanto, la medición directa de la resistencia mecánica ósea solo puede medirse a través de estudios de recuperación clínica *post mortem*. No obstante, la investigación indica que se esperaría un aumento sustancial en la resistencia mecánica en asociación con aumentos concurrentes en la DMO,

tal como se comenta en el presente documento. Además se esperaría lograr propiedades óseas aumentadas adicionales, tales como volumen óseo, grosor trabecular, número trabecular, separación de trabéculas, mediciones de interconectividad y grosor de la pared cortical. Se proporcionan pruebas de apoyo de tales aumentos en la resistencia mecánica en los ejemplos adjuntos en relación con un estudio en perros en el que se midieron directamente tanto la resistencia mecánica a la compresión como la cantidad de hueso calcificado en muestras explantadas de hueso regenerado tanto a las 13 como a las 26 semanas tras realizar un procedimiento de cavitación y relleno según la presente invención. A las 13 semanas, los segmentos óseos que incluían el material óseo regenerado presentaban un aumento sustancial del 172 % en hueso calcificado en comparación con hueso normal tomado de la misma ubicación anatómica, tal como se midió mediante histología cuantitativa. El aumento correspondiente en la resistencia mecánica a la compresión para el hueso con el material óseo regenerado con respecto a la resistencia mecánica a la compresión del hueso natural fue del 283 %. A las 26 semanas tras la operación, el material óseo recién regenerado había experimentado remodelación, dando como resultado un retorno gradual hacia la arquitectura y las propiedades normales del hueso. El aumento del 24 % en hueso calcificado a partir del análisis histológico (de nuevo, en comparación con el hueso natural) correspondió a una resistencia mecánica a la compresión que fue superior en el 59 % a la de los controles normales. También es notable que se observaron aumentos en la densidad radiográfica, que se correlacionaron con los resultados cuantitativos obtenidos a partir de histología.

En los ejemplos adjuntos se proporcionan pruebas clínicas de aumentos de DMO en sujetos humanos y se cree que apoyan la conclusión de que los aumentos en la DMO pueden correlacionarse de manera razonable con aumentos en la resistencia mecánica ósea, particularmente la resistencia mecánica a la compresión. Brevemente, se realizó un estudio usando 12 pacientes humanos, considerándose todos ellos que eran osteoporóticos según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Cada paciente se sometió a tratamiento según la presente invención en una cadera, permaneciendo el lado contralateral sin tratar para su comparación. Se midió la DMO en ambas caderas a través de DEXA antes del tratamiento (nivel inicial) y a intervalos predeterminados incluyendo 6, 12 y 24 semanas. La DMO media del cuello femoral aumentó en el 120 %, el 96 % y el 74 %, respectivamente, en cada intervalo en comparación con el nivel inicial. La DMO media de la zona de Ward aumentó en el 350 %, el 286 % y el 189 %, respectivamente, en cada intervalo en comparación con el nivel inicial. Dos pacientes se evaluaron adicionalmente en el criterio de valoración del estudio de 24 meses. Estos dos pacientes demostraron aumentos medios de DMO del 35 % (región del cuello femoral) y del 133 % (zona de Ward) en el criterio de valoración. Los valores en porcentaje a este nivel sugieren que el material de injerto se reabsorbió y se sustituyó por nuevo material óseo tal como se observó en el estudio con perros. No hubo cambios apreciables en las mediciones de la DMO desde el nivel inicial en los lados no tratados.

No hay estudios conocidos hasta la fecha que indiquen que pueden correlacionarse la DMO aumentada y la resistencia mecánica aumentada en un hueso osteoporótico humano con tales valores medidos en sujetos caninos sanos. No obstante, el gran aumento en ambas propiedades en el estudio con perros, junto con el aumento en la DMO medida en el ensayo clínico, son pruebas fehacientes de un aumento correspondiente en la resistencia mecánica ósea para el hueso osteoporótico humano que se trata según los métodos descritos actualmente.

La calidad ósea también puede relacionarse con la capacidad del hueso para resistir la fractura. Por tanto, realizaciones de la invención que pueden caracterizarse por relacionarse con el aumento de la calidad ósea pueden englobar específicamente la mejora de la estructura ósea de manera que la zona tratada del hueso tiene un riesgo de fractura reducido en comparación con el riesgo de fractura antes del tratamiento (por ejemplo, cuando el paciente está en un estado osteopéxico u osteoporótico).

Una DMO baja está entre los factores de riesgo más fuertes para fractura por fragilidad. Además, el deterioro de la arquitectura del hueso esponjoso es un factor que contribuye a la fragilidad ósea. Por tanto, aunque la osteoporosis se ha definido tradicionalmente como una enfermedad caracterizada por una falta de resistencia mecánica ósea, debe definirse además como una enfermedad de densidad ósea baja y de deterioro de la calidad ósea. Aunque la medición de la DMO es una herramienta clínica poderosa y el "tratamiento de referencia" para identificar la masa ósea, la calidad ósea también se define en gran medida por la microarquitectura y el recambio óseo. Cuando estos aspectos del hueso se deterioran (por ejemplo, adelgazamiento de trabéculas y pérdida de conectividad), hay un aumento correspondiente en la fragilidad ósea y el riesgo de fractura.

Pueden emplearse diversos métodos no invasivos para medir la microarquitectura incluyendo, pero sin limitarse a, tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (pQCT), tomografía microcomputarizada (uCT) y obtención de imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI). Las imágenes obtenidas con tales métodos pueden usarse para distinguir entre hueso cortical y esponjoso y para visualizar detalles finos de la microarquitectura trabecular solo medidos anteriormente con una biopsia invasiva. Las exploraciones de CT (y probablemente de MRI) pueden modelarse computacionalmente mediante análisis de elementos finitos (FEA) de la microestructura para evaluar la rigidez ósea. Cada uno de estos métodos puede usarse para evaluar la arquitectura del hueso. Estas mediciones de la arquitectura incluyen volumen óseo, grosor trabecular, número trabecular, separación de trabéculas, mediciones de interconectividad y grosor de la pared cortical.

Puesto que la tecnología ha mejorado, también lo han hecho las mediciones de resultado del software

computarizado. En combinación, pueden usarse pQCT y FEA para predecir el punto de inicio de fractura y la posibilidad de fractura bajo una carga específica. Este análisis también se conoce como tomografía de computación biomédica (BCT). Usada conjuntamente con estudios tradicionales, tales como un estudio exhaustivo del animal sano, un estudio del animal osteoporótico o un estudio biomecánico cadavérico, la BCT puede usarse para predecir la posibilidad de fractura de un paciente (incluyendo el riesgo de que se produzca una fractura durante una caída) y para proporcionar información para evaluar la mejora de la calidad ósea para un paciente vivo sin necesidad de una biopsia invasiva. Debido a su evaluación cuantitativa, la BCT puede limitar los criterios de inclusión/exclusión para cualquier estudio cuando se centra la atención en la calidad ósea del paciente. Adicionalmente, la duración de cualquier estudio podría reducirse posiblemente puesto que solo se necesitarían subconjuntos específicos de pacientes “en riesgo” en contraposición a “estimados en riesgo”. Adicionalmente, la BCT puede reducir la necesidad de un criterio de valoración finito, tal como una fractura de cadera real, que tiene una alta asociación con la mortalidad, para determinar el beneficio de un tratamiento proporcionado.

Por tanto, en determinadas realizaciones, pueden lograrse pruebas de la mejora de la calidad ósea según la invención aplicando análisis de BCT a una matriz ósea implantada, tal como se describió anteriormente, conjuntamente con otras evaluaciones científicas establecidas de la calidad ósea. Los resultados combinados pueden ser útiles para analizar el cambio en la densidad ósea y la calidad ósea a lo largo del tiempo y por tanto para demostrar la reducción global del riesgo de fractura tras el tratamiento según la invención en comparación con el estado del hueso natural antes del tratamiento (es decir, mientras que el hueso estaba en un estado osteopénico u osteoporótico). Usando tales métodos, puede ser posible por tanto cuantificar el riesgo de fractura antes del tratamiento y después del tratamiento según la invención y, basándose en los datos cuantificados, ilustrar la capacidad de la invención para reducir la propensión a fractura o para aumentar la resistencia a la fractura. Por ejemplo, la posibilidad de fractura puede clasificarse de manera similar a la puntuación T en el análisis de DMO de manera que una puntuación de aproximadamente 0 indica que la posibilidad de fractura es similar a la posibilidad de que un adulto sano medio de aproximadamente 30 años de edad (quizá incluso incluyendo el sexo, la raza y/o los datos de nacionalidad si las pruebas sugieren que tales factores deben considerarse). Una puntuación negativa podría indicar una posibilidad de fractura que es mayor que en el adulto sano medio, aumentando la posibilidad con los valores más negativos (por ejemplo, indicando la puntuación de -2 una posibilidad de fractura mayor que una puntuación de -1). Una puntuación positiva podría indicar que la posibilidad de fractura es menor en el adulto sano medio, disminuyendo la posibilidad con los números más positivos (por ejemplo, indicando una puntuación de 2 una posibilidad de fractura menor que una puntuación de 1).

En realizaciones específicas, un método de mejora de la calidad ósea en una zona localizada de un hueso puede comprender sustituir un volumen de hueso degenerado que tiene una puntuación T menor de -1,0 con material óseo natural recién formado que tiene una puntuación T mayor de -1,0. Preferiblemente, la puntuación T del hueso con el material óseo natural recién formado es de al menos -0,5, al menos 0, al menos 0,5 o al menos 1,0. En determinadas realizaciones, la puntuación T del hueso tratado puede superar la puntuación T del hueso degenerado en al menos 0,5 unidades, al menos 1,0 unidad, al menos 1,5 unidades, al menos 2,0 unidades, al menos 2,5 unidades o al menos 3,0 unidades. En realizaciones en las que la puntuación T del hueso tratado supera la puntuación T del hueso degenerado en al menos una cantidad determinada, puede que no sea necesario que la puntuación T también sea mayor que un mínimo definido, siempre que el aumento en la DMO puesto de manifiesto por el aumento en la puntuación T represente una mejora suficientemente significativa en la calidad ósea que va a usar el paciente (por ejemplo, transformar el hueso en la zona localizada de un estado gravemente osteoporótico a un estado levemente osteoporótico o de un estado osteoporótico a un estado osteopénico).

En el método de mejora de la calidad ósea, la etapa de sustitución comprende formar un vacío en la zona localizada del hueso limpiando el material óseo degenerativo en la zona y retirando opcionalmente el contenido del material óseo degenerativo. El método comprende además rellenar al menos parcialmente el vacío formado con un material regenerativo óseo, generando de ese modo el crecimiento de nuevo material óseo natural en el vacío formado.

En algunas realizaciones, la capacidad para sustituir material óseo degenerativo con material óseo de calidad mejorada puede surgir en particular de las cualidades beneficiosas del material regenerativo óseo que se usa para rellenar el vacío formado en el hueso. Preferiblemente, el material regenerativo óseo es un material tal como se describe en el presente documento que proporciona la reabsorción fiable, coherente por el organismo a una velocidad significativamente coherente con la velocidad de generación de nuevo material óseo por el organismo. Por ejemplo, puede ser particularmente útil utilizar un material tal como se describe en el presente documento que proporciona un perfil de reabsorción multifásico *in vivo* que puede optimizar el crecimiento de nuevo hueso. Tales materiales pueden ser bifásicos (es decir, que incluyen al menos dos materiales diferentes que reabsorben a una velocidad diferente *in vivo*), trifásicos (es decir, que incluyen al menos tres materiales diferentes que reabsorben a una velocidad diferente *in vivo*), o pueden incluir un número incluso mayor de materiales diferentes que reabsorben a velocidades diferentes *in vivo*.

En realizaciones específicas, el material regenerativo óseo puede comprender sulfato de calcio como componente de primera fase que se reabsorbe rápidamente, normalmente a través de disolución simple, un componente de segunda fase de brushita ( $\text{CaPO}_4$ ) que experimenta reabsorción osteoclástica (así como disolución simple) y una tercera fase de fosfato de tricalcio que experimenta reabsorción osteoclástica principalmente. Según la invención,

podría usarse cualquier material que presente un perfil de reabsorción trifásico de este tipo. Los cambios a lo largo del tiempo en un material regenerativo óseo que tiene este tipo de estructura que puede facilitar el crecimiento controlado de nuevo material óseo se ilustran en las figuras 7a - 7e. Dichas figuras ilustran la disolución de injerto en un modelo acelerado *in vitro* que es aproximadamente seis veces más rápido que la reabsorción observada *in vivo* en un modelo canino. Una descripción más detallada del perfil de reabsorción del material regenerativo óseo en relación con las figuras 7a - 7e se facilita en los ejemplos a continuación.

Aunque todas las fases en un material multifásico pueden comenzar con cierto grado de reabsorción poco después de la colocación del injerto, un material de reabsorción multifásico puede describirse como uno en el que la primera fase está dominada por la reabsorción del primer material (por ejemplo, un material de sulfato de calcio) hasta que la mayor parte de la primera fase ha desaparecido, la segunda fase está dominada por la reabsorción del segundo material (por ejemplo, brushita), y cualquier fase adicional puede describirse como el tiempo en el que se reabsorbe(n) el/los material(es) de injerto restante(s) (por ejemplo, TCP granular). Los tiempos específicos para la reabsorción completa de cada fase pueden depender de los materiales específicos usados y del tamaño por defecto.

La angiogénesis es un acontecimiento temprano clave durante la reabsorción de primera fase porque, a medida que se reabsorbe el material de sulfato de calcio, se revela la segunda fase porosa y conduce a infiltración vascular. La segunda fase porosa también puede unirse a proteínas libres, tales como VEGF y BMP-2, en la superficie de contacto del implante/defecto. La reabsorción de la segunda fase puede liberar entonces las proteínas unidas, que pueden reclutar células para la superficie del implante. Los factores de crecimiento en la región de superficie de contacto pueden estimular la proliferación y la diferenciación de células madre mesenquimatosas. A continuación, los osteoblastos diferenciados depositan el osteoide, que entonces se mineraliza para convertirse en nuevo hueso reticular. Los principios de la ley de Wolff pueden activar entonces la remodelación del material óseo recién formado. Esto es beneficioso adicionalmente para el paciente porque el refuerzo de zonas, tales como la cadera, que son propensas a fractura por debilitamiento puede promover la confianza en el paciente que conduce a un mayor movimiento y ejercicio, que a su vez puede tener un efecto positivo sobre la calidad ósea total y la salud en general.

En realizaciones adicionales, la invención proporciona métodos para aumentar la DMO en una zona localizada de un hueso. El método comprende formar un vacío en la zona localizada del hueso, tal como limpiando el material óseo degenerado, nativo, en la zona localizada según un método adecuado, tal como los descritos en el presente documento. El material óseo natural limpiado puede retirarse opcionalmente del vacío formado. El vacío formado se rellena entonces al menos parcialmente con un material regenerativo óseo tal como se describe en el presente documento. El material regenerativo óseo que rellena el vacío produce la generación de nuevo material óseo dentro del vacío, siendo la densidad del material óseo recién generado mayor que la densidad del material óseo natural degenerado que se limpió para formar el vacío en el hueso.

El aumento en la DMO puede indicarse a través de la comparación de exploraciones de DMO de la zona localizada del hueso antes de la retirada del material óseo natural degenerado y tras la generación del nuevo material óseo dentro del vacío formado. Por ejemplo, cuando se usa una exploración por DEXA, es preferible que la densidad del material óseo generado dentro del vacío tenga una puntuación T que sea al menos 0,5 unidades mayor que la puntuación T del material óseo natural degenerado antes de limpiarse para formar el vacío. En realizaciones adicionales, la puntuación T puede aumentarse en al menos 0,75 unidades, al menos 1,0 unidad, al menos 1,25 unidades, al menos 1,5 unidades, al menos 1,75 unidades, al menos 2,0 unidades, al menos 2,25 unidades, al menos 2,5 unidades, al menos 2,75 unidades o al menos 3,0 unidades. En otras realizaciones, la puntuación T del hueso nativo degenerado antes de la formación del vacío en la zona localizada del hueso puede estar específicamente en un intervalo que indica la presencia de osteopenia u osteoporosis, y el aumento en la DMO puede ser suficiente de modo que la zona localizada del hueso ya no se caracterice por ser osteopélica u osteoporótica. Por ejemplo, antes de la formación del vacío, la DMO en la zona localizada del hueso puede ser menor de -1,0, menor de -1,5, menor de -2,0, menor de -2,5, menor de -3,0, menor de -3,5 o menor de -4,0. En tales realizaciones, la DMO puede aumentarse de manera que la puntuación T esté al menos en un nivel mínimo. Por ejemplo, la DMO puede aumentarse de manera que la puntuación T sea mayor de -1,0 o sea de al menos -0,75, al menos -0,5, al menos -0,25, al menos 0, al menos 0,25, al menos 0,5, al menos 0,75 o al menos 1,0. En realizaciones adicionales, la DMO en la zona localizada del hueso puede aumentarse de manera que la puntuación T en la zona localizada del hueso pueda estar en un intervalo que es indicativo de que la DMO cae dentro de un intervalo normal aceptado. Por ejemplo, la puntuación T puede estar dentro del intervalo de mayor de -1 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente 0 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 0,5 o de aproximadamente 0 a aproximadamente 1,0. En realizaciones específicas, la puntuación T del material óseo natural antes de limpiarse para la formación del vacío puede ser menor de -1,0, y el material óseo generado en el vacío formado puede tener una puntuación T de al menos -0,5 o al menos 0. Esto indicaría que la zona localizada del hueso antes del tratamiento se consideraría que es al menos osteopélica y que la zona localizada del hueso tras la generación del nuevo hueso en el vacío se consideraría que tiene una DMO que es sustancialmente idéntica a la DMO normal para una persona del mismo sexo y raza a la edad de la DMO pico. Tal como se describió anteriormente, el aumento en la DMO puede ser simplemente suficiente para poner de manifiesto una mejora relativa en la DMO en la zona localizada.

Además de la capacidad para producir la formación de nuevo hueso natural que es de densidad normal, la invención permite de manera beneficiosa el mantenimiento de la DMO mejorada durante un periodo de tiempo prolongado. Tal como se describió anteriormente, fue sorprendente encontrar según la presente invención que el material óseo recién formado en un paciente osteoporótico no fue de calidad osteoporótica, sino que fue sustancialmente de la calidad que se espera observar en un paciente del mismo sexo y raza a la edad de la DMO pico. Por tanto, se ha encontrado que los métodos inventivos son útiles para restablecer esencialmente al estado pico (o al estado normal) la calidad ósea en la zona localizada que se trata. Además, este restablecimiento de la zona localizada del hueso no parece resultar afectado por el estado osteoporótico global del paciente. En otras palabras, la DMO mejorada no es un fenómeno temporal, de manera que el material óseo recién formado degenera rápidamente hasta un estado osteoporótico acorde con el estado global del paciente. Por el contrario, el material óseo recién formado parece adoptar todas las características del estado restablecido porque el material óseo recién formado avanza en el descenso natural en la DMO, tal como se ilustra en la figura 1. Por ejemplo, tal como puede observarse en la figura 1, una mujer de raza blanca de 70 años de edad con un descenso típico en la DMO podría tener una DMO de cadera localizada de aproximadamente 775 mg/cm<sup>2</sup>. Tras el tratamiento según la presente invención, una zona localizada de hueso de la cadera podría restablecerse hasta una DMO normal (por ejemplo, aproximadamente 950 mg/cm<sup>2</sup> (o la DMO típica a los 30 años de edad). Tras 10 años de descenso típico adicional en la DMO, podría esperarse que la misma paciente tuviera una DMO promedio de aproximadamente 700 mg/cm<sup>2</sup> (es decir, el descenso en la DMO típica entre los 70 y los 80 años de edad). Sin embargo, se esperaría que el material óseo en la zona localizada de la cadera tratada según la invención fuera de aproximadamente 930 mg/cm<sup>2</sup> (es decir, el descenso en la DMO típica entre los 30 y los 40 años de edad). Naturalmente, se entiende que lo anterior es solo una caracterización a modo de ejemplo basándose en los valores promedio, y se espera que los valores reales puedan variar entre pacientes. Por tanto, es evidente que los métodos inventivos no son soluciones temporales, sino que pueden proporcionar aumentos a largo plazo en la DMO, puesto que el material óseo generado por los métodos inventivos es restablecer en efecto hasta un estado pico y luego continúa a través del descenso natural típico en la densidad que acompaña al envejecimiento (es decir, no desciende a una velocidad acelerada hasta "ponerse al día" con el estado osteoporótico sistémico del paciente).

A la luz de esta característica de la invención, determinadas realizaciones pueden englobar el mantenimiento de la DMO aumentada durante un periodo de tiempo definido. Por ejemplo, el aumento en la DMO en la zona localizada del hueso puede mantenerse durante un tiempo de al menos 6 meses, al menos 1 año, al menos 18 meses, al menos 2 años, al menos 3 años, al menos 4 años, al menos 5 años, o incluso más tiempo. La medición del tiempo puede calcularse desde el momento en que se genera nuevo material óseo en el vacío formado. Preferiblemente, el mantenimiento de la DMO aumentada incluye mantener una puntuación T que es mayor de -1,0, mayor de -0,5, mayor de 0 o mayor de 0,5. En otras realizaciones, el mantenimiento de la DMO aumentada incluye mantener una puntuación T que está en el intervalo mayor de -1,0 a 1,0, de -0,5 a 1,0 o de -0,5 a aproximadamente 0,5. De manera similar, el aumento puede caracterizarse por un aumento en porcentaje en relación con el hueso no tratado. Por tanto, el hueso tratado puede presentar un aumento en la DMO durante cualquiera de los periodos de tiempo indicados anteriormente, siendo el aumento en la DMO al menos el 10 % mayor, al menos el 15 % mayor, al menos el 20 % mayor, al menos el 25 % mayor, al menos el 30 % mayor, al menos el 35 % mayor, al menos el 40 % mayor, al menos el 45 % mayor, al menos el 50 % mayor, al menos el 60 % mayor, al menos el 70 % mayor, al menos el 80 % mayor o al menos el 90 % mayor que el hueso no tratado de referencia en el mismo sujeto.

Los métodos de aumento de la DMO son beneficiosos adicionalmente porque el aumento en la DMO en la zona localizada del hueso puede extenderse más allá de los límites del vacío creado en el hueso. Tal como puede observarse en la figura 2a y la figura 2b, el material óseo es de naturaleza porosa siendo esencialmente de una serie de redes que penetran entre sí del material de estructura de soporte formado de células óseas. En el hueso sano, la red está estrechamente formada por material de estructura de soporte fuerte, denso. En el hueso osteoporótico, la red comienza a degradarse, la estructura de soporte se hace más fina, se debilita e incluso se rompe, y aumenta la porosidad del hueso. Aunque sin querer restringirse a la teoría, se cree que debido a esta naturaleza en el hueso osteoporótico, el rellenado del vacío formado en un hueso según la presente invención puede hacer que el material regenerativo óseo rellene partes del hueso en las zonas adyacentes al vacío formado. Por tanto, a la vez que se genera nuevo material óseo normal dentro del vacío formado a medida que el material regenerativo óseo se reabsorbe por el organismo, también se genera tal nuevo material óseo normal en las zonas del hueso adyacentes al vacío formado como resultado del material regenerativo óseo que está extendiéndose más allá de los límites del vacío rellenado. Además, una formación de este tipo de nuevo material óseo sano exterior al vacío formado puede surgir de la actividad biológica aumentada, tal como la que implica a factores de crecimiento y citocinas en la superficie de contacto que aumenta la actividad biológica fuera de los márgenes del vacío. En algunas realizaciones, esto puede conducir incluso a un efecto de gradiente en el que la densidad del material óseo en la zona localizada del hueso que se trata según la invención está en su nivel más bajo fuera del vacío y lejos de cualquier ubicación en la que pueda haber entrado el material regenerativo óseo, y la densidad del material óseo aumenta gradualmente al moverse hacia la zona del vacío formado. Por tanto, puede provocarse un efecto de gradiente según el siguiente ejemplo para un hueso osteoporótico: el material óseo inmediatamente en la zona donde se formó el vacío puede tener una densidad normal o mayor (por ejemplo, una puntuación T de aproximadamente 0 a 1); el material óseo inmediatamente adyacente a la zona del vacío formado también puede tener una densidad sustancialmente normal, aunque menor que dentro de la zona donde se formó el vacío (por ejemplo, una puntuación T de en torno a de -0,5 a 0,5); el material óseo algo alejado del vacío formado también puede presentar una densidad aumentada, aunque

menor que el material óseo inmediatamente adyacente al vacío formado (por ejemplo, una puntuación T de en torno a de -2 a -1); y el material óseo alejado del vacío formado puede conservar su densidad osteoporótica original (por ejemplo, una puntuación T menor de -2,5). Naturalmente, lo anterior es meramente a modo de ejemplo del efecto de gradiente, y las puntuaciones T reales y el grado del efecto en relación con la distancia efectiva lejos del vacío formado pueden variar dependiendo de la densidad del hueso real en el momento del procedimiento, del tipo de material regenerativo óseo usado y de la fuerza con la que se coloca el material regenerativo óseo en el vacío formado y por tanto puede extenderse más allá de los límites del mismo. Esto se ilustra adicionalmente en la figura 8, que muestra una muestra macroscópica de 13 semanas en la parte proximal de un húmero canino tras la inserción de un injerto formado de un material regenerativo óseo según la presente invención. La figura ilustra la formación de hueso esponjoso denso en el sitio de injerto y nuevo material óseo que se extiende incluso más allá de los márgenes del defecto original indicado por la línea discontinua.

En realizaciones adicionales, la invención puede caracterizarse en relación con un perfil de DMO específico provocado en una zona localizada de un hueso. Tal como se indicó anteriormente, se ha encontrado que los métodos inventivos no solo restablecen el material óseo recién formado hasta una densidad normal, sino que los métodos también pueden hacer que la densidad en la zona localizada del hueso aumente espectacularmente antes de lograr una densidad sustancialmente normal. Esto puede caracterizarse por una remodelación del hueso en la zona localizada según un perfil de densidad específico.

En algunas realizaciones, los métodos de creación de un perfil de DMO definido en una zona localizada de un hueso comprenden formar un vacío en la zona localizada del hueso limpiando el material óseo degenerado en la zona, y retirando opcionalmente el contenido del material óseo degenerado limpiado. Aunque no se requiere que el material óseo se retire del vacío durante o tras la formación del vacío, puede ser deseable en algunas realizaciones retirar parcial o completamente el material óseo degenerado del vacío para maximizar la cantidad del material regenerativo óseo que puede colocarse dentro del vacío. Por consiguiente, tras la formación del vacío, los métodos pueden comprender adicionalmente rellenar al menos parcialmente el vacío formado con un material regenerativo óseo de manera que se genera nuevo material óseo dentro del vacío a lo largo del tiempo.

A medida que se genera el nuevo material óseo dentro del vacío, parte o todo el material regenerativo óseo puede reabsorberse por el organismo. Específicamente, puede avanzar crecimiento de nuevo hueso, particularmente de una manera de fuera a dentro, en referencia al vacío formado, a una velocidad sustancialmente similar a la velocidad de reabsorción del material regenerativo óseo por el organismo.

De manera importante, el material óseo recién generado en el vacío formado puede caracterizarse de manera precisa como material óseo natural (en referencia al paciente) porque el material óseo formado surge del influjo de osteocitos procedentes del paciente tratado y no es hueso alogénico ni hueso xenogénico. Por tanto, hay poca o ninguna oportunidad de que el material regenerativo óseo provoque una respuesta inmunitaria que pudiera limitar la eficacia del tratamiento de sustitución óseo.

En cuanto al perfil de DMO definido, evaluaciones sucesivas de la DMO a lo largo del tiempo, tales como exploraciones por DEXA sucesivas, pueden proporcionar un perfil de DMO de tiempo transcurrido en la zona localizada del hueso que surge de la implantación del material regenerativo óseo. El perfil de DMO proporcionado según la presente invención es particularmente inesperado porque el uso del material regenerativo óseo en un vacío creado quirúrgicamente provoca un cambio en la zona localizada del hueso de manera que DMO inicialmente aumenta para ser significativamente más densa que el hueso normal y luego se remodela a lo largo del tiempo con crecimiento de nuevo material óseo de manera que la densidad de la zona localizada del hueso tratado según la presente invención se aproxima a un valor sustancialmente normal. La naturaleza de un perfil de DMO logrado según determinadas realizaciones de la presente invención se muestra en la figura 9, en la que la DMO indicada como puntuación T obtenida por exploración por DEXA se representa gráficamente en función del tiempo, donde el tiempo 0 es el tiempo de formación del vacío y la implantación del material regenerativo óseo. La figura 9 ilustra un perfil en el que la DMO localizada del hueso que va a tratarse según la invención es de manera que el hueso se consideraría que es osteopéxico u osteoporótico (es decir, una puntuación T menor de -1 o menor de -2,5). La línea discontinua mostrada antes del tiempo 0 indica que la DMO real, tal como se caracteriza por la puntuación T, puede ser de cualquier valor por debajo del umbral definido (por ejemplo, menor de -1, menor de aproximadamente -2,5, etc.). Tras la sustitución (a tiempo cero) del hueso degenerado en la zona localizada con el material regenerativo óseo, la DMO en la zona localizada comienza a aumentar considerablemente hasta alcanzar una densidad máxima. Tal como se ilustra en el gráfico representativo de la figura 9, se logra una densidad máxima correspondiente a una puntuación T mayor de aproximadamente 5 en un plazo de tiempo de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 13 semanas. La línea continua en la figura 9 ilustra este aumento considerable en la DMO, y la línea discontinua por encima de una puntuación T de 5 indica que la puntuación T máxima lograda puede ser algún valor en exceso de 5 y puede producirse normalmente en algún momento en el intervalo cubierto por la línea discontinua. En realizaciones específicas, la puntuación T máxima lograda según el perfil de DMO definido es de al menos 2,0, al menos 3,0, al menos 4,0, al menos 5,0, al menos 6,0, al menos 7,0, al menos 8,0, al menos 9,0 o al menos 10,0. El tiempo tras la implantación hasta lograr la densidad máxima (es decir, la puntuación T máxima) puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 6 semanas, de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 10 semanas, de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 13 semanas, de

aproximadamente 1 semana a aproximadamente 18 semanas, de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 10 semanas, de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 13 semanas, de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 18 semanas, de aproximadamente 3 semanas a aproximadamente 10 semanas, de aproximadamente 3 semanas a aproximadamente 13 semanas, de aproximadamente 3 semanas a aproximadamente 18 semanas, de aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 10 semanas, de aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 13 semanas, de aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 18 semanas, de aproximadamente 6 semanas a aproximadamente 10 semanas, de aproximadamente 6 semanas a aproximadamente 13 semanas o de aproximadamente 6 semanas a aproximadamente 18 semanas. Tras alcanzar una densidad máxima, la densidad de la zona localizada del hueso comienza a disminuir durante un tiempo de hasta aproximadamente 6 meses, hasta aproximadamente 9 meses, hasta aproximadamente 12 meses, hasta aproximadamente 18 meses, hasta aproximadamente 24 meses, desde aproximadamente 6 semanas hasta aproximadamente 24 meses, desde aproximadamente 13 semanas hasta aproximadamente 18 meses o desde aproximadamente 18 semanas hasta aproximadamente 12 meses. A continuación, la DMO de la zona localizada del hueso se estabiliza en un intervalo sustancialmente normal de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 0, de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 1,5, de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente 0 a aproximadamente 1,5 o de aproximadamente 0 a aproximadamente 1,0. Teniendo en cuenta los valores anteriores, podrían prepararse gráficos adicionales similares a los mostrados en la figura 9 que proporcionan perfiles de DMO representativos englobados por la invención que difieren solo en la DMO máxima lograda y/o en el tiempo hasta lograr la DMO máxima y/o en el tiempo tras lograr la DMO máxima hasta que la DMO disminuye hasta el intervalo sustancialmente normal. En los ejemplos mostrados a continuación se describen realizaciones reales de perfiles de DMO logrados en sujetos de prueba.

En realizaciones adicionales, la DMO puede mantenerse sustancialmente manera que el perfil de DMO definido puede extenderse durante un periodo prolongado. En otras palabras, la DMO que corresponde a una puntuación T de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 0, de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 1,5, de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente -0,5 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente 0 a aproximadamente 1,5 o de aproximadamente 0 a aproximadamente 1,0 puede mantenerse durante un año adicional o más (es decir, el perfil de DMO en la zona localizada del hueso puede ser de manera que la DMO tal como se indica por una puntuación T dentro de los intervalos indicados puede establecerse y mantenerse durante un tiempo de al menos 1 año, al menos 2 años, al menos 3 años, al menos 4 años, al menos 5 años, o incluso más).

En métodos adicionales, la presente invención puede caracterizarse en relación con el efecto descrito anteriormente en relación con la remodelación de una zona localizada de hueso degenerativo para que sea sustancialmente idéntica al hueso normal. En determinadas realizaciones, la invención puede referirse en particular a métodos de remodelación de una zona localizada de hueso degenerativo que comprende las siguientes etapas: formar un vacío en la zona localizada del hueso limpiando el material óseo degenerativo en la zona y retirando opcionalmente el contenido del material óseo degenerativo; y rellenar al menos parcialmente el vacío formado con un material regenerativo óseo generando de ese modo crecimiento de nuevo material óseo en el vacío formado. Específicamente, la remodelación de la zona localizada del hueso puede ponerse de manifiesto por la capacidad para producir el crecimiento de nuevo material óseo natural en una zona del hueso que anteriormente era osteopélica u osteoporótica (es decir, era hueso que se consideraba que estaba degenerado o que se consideraba en cualquier caso que estaba enfermo y/o era de baja calidad, resistencia mecánica y/o densidad).

En determinadas realizaciones, el material óseo en la zona localizada tratada según la invención (es decir, antes de formar el vacío) tiene una puntuación T menor de -1,0, lo que indica degeneración ósea más allá de lo que se considera normalmente un nivel normal, y el nuevo material óseo presente tras la remodelación tiene una puntuación T mayor de -1,0, lo que indica que el hueso en la zona localizada se ha remodelado para que sea sustancialmente idéntico al hueso normal. En tales realizaciones, puede considerarse que el hueso se ha remodelado en la zona localizada porque esa zona del hueso ha cambiado eficazmente de modo que ya no se considera hueso degenerado, hueso osteopélico, hueso osteoporótico, o similar, sino que más bien se considera que está en un estado que es significativamente similar a hueso de densidad normal para una persona del mismo sexo y raza a la DMO pico (es decir, hueso normal). En otras palabras, el hueso se remodela desde hueso natural de baja densidad hasta hueso normal de densidad normal.

Se trata de un efecto que no se había esperado antes de la presente invención. La osteoporosis (es decir, la pérdida significativa de DMO) se observa normalmente como un estado sistémico. Aunque la puntuación T real puede variar de un sitio a otro en el mismo paciente, generalmente cuando la osteoporosis está presente, el estado persiste por todo el cuerpo (por ejemplo, una puntuación T de -2,8 en la parte distal del radio frente a una puntuación T de -3 en la cadera). Tal como se describió anteriormente, se ha encontrado según la presente invención que aunque la

osteoporosis avanza sistémicamente, es posible restablecer localmente la calidad ósea del organismo. En otras palabras, una zona localizada de hueso puede remodelarse de un estado osteoporótico a un estado normal. Esto es inesperado porque se entiende que la osteoporosis surge a partir de la capacidad disminuida del organismo para formar nuevas células óseas de manera que la velocidad de reabsorción de células óseas supera la nueva formación de células. Podría suponerse que el hueso recién formado que crece en un sitio de lesión sería simplemente una extensión del hueso circundante (es decir, hueso de baja calidad engendraría hueso de baja calidad. La presente invención muestra que lo opuesto es cierto. Retirando sistemáticamente volúmenes definidos de material óseo en zonas localizadas de hueso y sustituyendo el material por un material regenerativo óseo tal como se describe en el presente documento, el proceso global pone en funcionamiento un proceso regenerativo en el que el influjo de nuevas células óseas produce la formación de nuevo material óseo natural que no es meramente una extensión del hueso degenerativo en la zona circundante, sino que es material óseo sustancialmente idéntico al hueso normal de densidad normal.

Esta remodelación se ilustra gráficamente en la figura 10, en la que se estima el descenso en la DMO en una zona localizada de un hueso en una mujer de raza blanca. Tal como puede observarse en ella, la DMO en la zona localizada desciende desde un intervalo normal en torno a la edad de 30 años, y la velocidad de descenso aumenta en torno al momento de la menopausia y luego se estabiliza hasta un descenso menos pronunciado. El punto a la edad de 70 años en el gráfico representa el momento de someterse a un procedimiento según la presente invención. La DMO en la zona localizada aumenta espectacularmente y se restablece a un intervalo normal (es decir, en torno a la misma densidad que a la edad de 30 años). Desde ese momento en adelante, el nuevo material óseo en la zona localizada continúa un descenso natural en la DMO asociado con el envejecimiento. Por tanto, la zona localizada del hueso se ha remodelado eficazmente de un estado osteoporótico a un estado normal.

Los valores exactos mostrados en la figura 10 son solo representativos, puesto que los valores reales de la puntuación T pueden variar de un paciente a otro. Sin embargo, se esperaría que el efecto de remodelación global fuera constante de un paciente a otro. En otras palabras, aunque los valores exactos de DMO pueden ser algo mayores o menores que los ilustrados, la remodelación debe ser constante en lo siguiente: el hueso debe presentar una densidad que desciende hasta el punto de alcanzar un estado osteopénico u osteoporótico; tras la implantación de un material regenerativo óseo según la invención, habría un rápido aumento en la DMO por encima de un intervalo sustancialmente normal; la DMO descendería hasta un intervalo sustancialmente normal; y la DMO adoptaría una velocidad de descenso presentada normalmente por el material óseo sano. De manera importante, cuando se logra de nuevo la velocidad de descenso normal tras la implantación, el descenso comienza desde el punto de DMO presentado normalmente en un individuo sano normal en la edad de DMO pico. Por tanto, aunque la DMO continúa descendiendo, se ha cambiado la base a un intervalo de densidad normal y no a un intervalo de densidad osteopénico u osteoporótico. Esto es particularmente importante cuando los procedimientos de la invención se llevan a cabo en mujeres que ya han experimentado la menopausia porque el rápido descenso en la DMO asociado con la menopausia no podrá afectar al hueso denso, de crecimiento reciente. Dependiendo de la edad de la paciente en el momento del tratamiento y de la esperanza de vida del individuo, el restablecimiento de la naturaleza del hueso en la zona localizada puede alterar eficazmente la estructura en la zona localizada de manera que la zona localizada del hueso nunca alcanza un estado osteopénico u osteoporótico de nuevo durante de la paciente tras el tratamiento. Esta capacidad para remodelar el material óseo osteopénico y osteoporótico para que sea sustancialmente similar en su estructura al material óseo normal se ilustra adicionalmente en los ejemplos proporcionados más adelante.

Además de producir la remodelación de la zona del hueso degenerativo definido por el vacío formado, la invención también puede producir la remodelación del material óseo degenerativo sustancialmente en estrecha proximidad con el vacío formado. Tal como se describió anteriormente en relación con la figura 8, proporcionar el material regenerativo óseo en el vacío formado puede conducir a un efecto de gradiente en el que no solo se genera nuevo material óseo en el vacío que se rellenó con el material regenerativo óseo, sino que también puede formarse nuevo material óseo en la zona del hueso adyacente al vacío rellenado formado. De manera similar, la invención puede proporcionar la remodelación del material óseo degenerativo en una zona localizada de un hueso hasta el punto de que puede formarse material óseo que tiene una puntuación T dentro del intervalo descrito en la zona del hueso adyacente al vacío formado. Por tanto, el material óseo degenerativo en una zona localizada de un hueso que no se limpió y/o se retiró para formar el vacío también puede someterse a remodelación para ser sustancialmente normal. Específicamente, el material óseo de crecimiento reciente puede clasificarse en estructura de manera que la puntuación T del material óseo puede aumentar desde la zona en torno al vacío hasta la zona dentro del vacío.

Además, tal como ya se ha comentado anteriormente, una zona localizada de un hueso degenerativo que se remodela para que sea sustancialmente idéntico al hueso normal, mantiene preferiblemente las características del estado remodelado durante un periodo prolongado de tiempo. Por ejemplo, la zona localizada, remodelada, del hueso puede permanecer sustancialmente idéntica al hueso normal durante un tiempo de al menos aproximadamente 1 año, al menos aproximadamente 2 años, al menos aproximadamente 3 años, al menos aproximadamente 4 años, al menos aproximadamente 5 años, o incluso más tiempo.

La invención puede utilizarse en relación con intervenciones quirúrgicas existentes, tales como cifoplastia o vertebroplastia. A diferencia de estas intervenciones existentes, los métodos usados según la invención se llevarían

a cabo en pacientes que no están padeciendo actualmente una fractura vertebral o una vértebra debilitada de otro modo. En cambio, los presentes métodos pueden caracterizarse por llevarse a cabo de manera profiláctica (es decir, para impedir una fractura posterior en un hueso degenerado). Específicamente, en relación con las vértebras, el método quirúrgico puede llevarse a cabo en una vértebra osteoporótica que no está fracturada, aunque el método quirúrgico usado puede ser similar al método quirúrgico empleado en una cifoplastia tradicional. En tales realizaciones, la invención puede ser tal como la descrita de otro modo en el presente documento y puede llevarse a cabo específicamente en una o más vértebras en un paciente.

Aunque se cree que la presente invención proporciona claras ventajas con respecto a otros métodos y materiales conocidos para tratar la osteoporosis y/o la osteopenia, no es necesario que la presente invención se utilice necesariamente excluyendo otros tratamientos. Específicamente, los presentes métodos de sustitución de material óseo degenerativo con material óseo de crecimiento reciente que es nativo para el paciente y que es sustancialmente normal en la calidad ósea, pueden usarse conjuntamente con intervenciones farmacéuticas reconocidas en la técnica como beneficiosas para tratar la osteoporosis y/o la osteopenia. Por ejemplo, el tratamiento de pacientes según la invención puede llevarse a cabo aunque el paciente esté participando simultáneamente de tratamientos farmacéuticos, incluyendo terapias con hormonas (por ejemplo, con estrógenos, SERM, calcitonina y recombinantes, tales como PTHr), bifosfonatos, y anticuerpos (por ejemplo, denosumab). Tales tratamientos farmacéuticos pueden llevarse a cabo antes de, simultáneamente con, o tras el tratamiento según la presente invención. Específicamente, tales tratamientos podrían detenerse durante un tiempo específico antes de llevar a cabo el método inventivo. Asimismo, tales tratamientos podrían iniciarse un tiempo específico tras llevar a cabo el método inventivo.

En otro aspecto, los diversos materiales pueden envasarse previamente en forma de kit. Por tanto, la invención puede llevarse a cabo usando instrumentos de un kit que comprende diversos componentes. Los materiales a modo de ejemplo que pueden proporcionarse en un kit se describen a continuación.

Un kit preferiblemente incluiría un instrumento de perforación, que podría comprender un trépano y/o una fresa de trépano, tal como una fresa de trépano canulado. Por ejemplo, podría incluirse un trépano canulado de 5,3 mm de diámetro exterior. Un kit también puede incluir uno o más de un hilo guía, una jeringa, medios para administrar un material regenerativo óseo a un vacío, tal como una aguja de inyección de gran calibre, una cánula de trabajo, un dispositivo de succión, un dispositivo de aspiración, un dispositivo de cilindro compactador, una cucharilla, un dispositivo de escariado y medios para doblar un instrumento (tal como una aguja o un cilindro compactador) para dar un ángulo definido. En alguna realización, el kit puede incluir uno o más dispositivos de cilindro compactador (por ejemplo, una sonda de desbridamiento) que tiene un cabezal con una geometría definida. En realizaciones adicionales, el kit puede incluir un dispositivo de escariado tal como el escariador expansible percutáneo X-REAM™ (disponible de Wright Medical Technology, Inc., Arlington, Tenn.) o un instrumento similar de dimensiones adecuadas para su uso según los métodos descritos en el presente documento. Por ejemplo, podría usarse cualquier dispositivo expansible *in situ* adecuado para desbridar hueso o crear quirúrgicamente un defecto. En realizaciones específicas, el kit puede incluir una cantidad de un material regenerativo óseo adecuado para rellenar un vacío en una zona localizada de un hueso.

Puede incluirse en el kit cualquier material útil para el desbridamiento de un hueso. Por ejemplo, además de cucharillas, raspadores, trefinas y similares, podría usarse un dispositivo de expansión para crear un espacio (expansión a través de balón, bolsa de cuentas, bolsa de malla, hilo flexible, tubos flexibles y/o perforados, batidor de expansión, hilo de rotación, cuchilla de expansión, cuchilla flexible no de expansión u otros dispositivos similares). Todo lo anterior podría impulsarse manualmente, o estar mecanizado. Podría estar fijo (por ejemplo, una cuchilla preformada adherida a través de una abertura en un tubo), o no fijo (por ejemplo, una cuchilla que se deforma a través de una abertura en un tubo).

En la figura 11 a la figura 19 se ilustran ejemplos específicos de instrumentos que pueden ser útiles para llevar a cabo realizaciones de la presente invención, y que por tanto pueden incluirse en un kit. La figura 11 ilustra un protector tisular que funciona para proporcionar un paso seguro para otros instrumentos (por ejemplo, un instrumento de perforación) del exterior del cuerpo al interior del cuerpo protegiendo tejidos blandos circundantes del daño. El protector 110 tisular incluye un mango 111 y un cuerpo 112 alargado con un canal 113 abierto en el mismo. La figura 12 ilustra un obturador canulado, que puede usarse para centralizar la colocación de un hilo guía (y puede hacerse pasar a través del interior del protector tisular). El obturador 120 incluye un cabezal 121 ensanchado, un cuerpo 122 alargado y un canal 123 abierto en el mismo. La figura 13 ilustra la sección del cabezal de corte de un hilo guía, que facilita el corte en el hueso a la vez que mantiene la ubicación de colocación *in vivo*. El hilo 130 guía incluye un cuerpo 131 (mostrado en parte) y el cabezal 132 de corte, que es suficiente para cortar en un hueso sin formar un paso perforado sustancial. La figura 14 ilustra un trépano, que se usa para crear un paso o túnel de dimensiones definidas (por ejemplo, 5,3 mm de diámetro) en el hueso. El trépano 140 incluye un cuerpo 141 y un cabezal 142 de corte. La figura 15 ilustra una cánula de trabajo flexible. Las cánulas de trabajo funcionan para proporcionar el paso seguro de instrumentos de trabajo adicionales (por ejemplo, herramientas de desbridamiento y agujas de jeringa) al interior del hueso a la vez que protegen los tejidos circundantes. La cánula 150 ilustra un cabezal 151, que está conformado para unirse a dispositivos adicionales, un cuerpo 152, un cabezal 153 de corte y un canal 154 abierto en el mismo. La figura 16 ilustra un obturador adicional que puede usarse con una cánula,

incluyendo el obturador 160 un cabezal 161 ensanchado y un cuerpo 16 alargado, y puede incluir un canal central (no mostrado). La figura 17 ilustra una sonda de desbridamiento que se inserta en el hueso para limpiar material óseo degenerado y formar un vacío dentro del hueso. La sonda 170 incluye un mango 171, un cuerpo 172 alargado, un cabezal 173 (que puede adoptar una dimensión o conformación particular para limpiar el material óseo), y una parte 174 curvada. La presencia de la parte curvada puede ser particularmente ventajosa para colocar el cabezal 173 para la formación del vacío de conformación y volumen deseados. La parte 174 curvada puede definir un ángulo en relación con el cuerpo 172 de aproximadamente 5° a aproximadamente 90°, de aproximadamente 10° a aproximadamente 75°, de aproximadamente 10° a aproximadamente 60°, de aproximadamente 15° a aproximadamente 50° o de aproximadamente 15° a aproximadamente 45°. La figura 18 ilustra un dispositivo 180 de succión/irrigación, que incluye un cuerpo 181 alargado con un canal 182 abierto a su través. El dispositivo también incluye una base 183 que se adapta a un componente de irrigación (un cuerpo 184 de jeringa, tal como se ilustra) y un componente de succión (un acceso 185 tal como se ilustra) que pueden conectarse a una fuente de vacío (no ilustrada). El dispositivo incluye además una válvula 186 de control para controla la aplicación de succión y/o la irrigación a través del canal 182. La figura 19 ilustra otra cánula de trabajo (una cánula 190 de trabajo de depresión) que incluye un cuerpo 191 con un canal 192 a su través.

Un kit puede incluir uno o más o cualquier combinación de los instrumentos ilustrados, o instrumentos adicionales que pueden ser útiles para llevar a cabo un método según la invención. En determinadas realizaciones, un kit incluiría todos los instrumentos y el material de regeneración ósea necesario para realizar un procedimiento de osteosuplementación. Esto puede incluir instrumentos necesarios para proporcionar una incisión cutánea, la creación de un vacío óseo, desbridamiento, mezclado del material de regeneración ósea y administración del material de regeneración ósea. Podrían incluirse en particular diversas combinaciones de los siguientes componentes en un kit de osteosuplementación según la invención: escalpelo, protector tisular, obturador canulado, hilo guía, trépano, cánula de trabajo, sonda de desbridamiento, dispositivo de succión/irrigación, materiales regenerativos óseos (incluyendo componentes sólidos y líquidos para formar un material fluido antes de la implantación en el vacío formado, preferiblemente mediante inyección), aparato de mezclado (por ejemplo, una cámara de mezclado), jeringa y aguja de administración (u otros instrumentos útiles para administrar el material regenerativo óseo en el vacío creado).

En algunas realizaciones, un kit puede incluir solo un contenido mínimo de componentes necesarios para llevar a cabo la invención. Por ejemplo, de manera mínima, un kit podría incluir una sonda de desbridamiento (por ejemplo, una sonda de geometría curvada específica tal como un ángulo dentro de cualquiera de los intervalos descritos en el presente documento) y/o un trépano para formar un canal de entrada dimensionado específico y/o los materiales regenerativos óseos. En otras realizaciones, también puede incluirse un obturador canulado. Aún en realizaciones adicionales, podría incluirse una cánula de trabajo. Todavía en otras realizaciones, podría incluirse un dispositivo de succión/irrigación. Todavía en otras realizaciones, podría proporcionarse un protector tisular. Aún en otra realización, también puede incluirse un hilo guía. Todavía en otras realizaciones, puede incluirse un aparato de mezclado. En otra realización, puede incluirse una jeringa y una aguja de administración.

Además de cualquiera de los componentes descritos anteriormente, un kit puede incluir un conjunto de instrucciones que dan instrucciones sobre cómo usar los componentes del kit para tratar a un paciente que padece un estado óseo degenerativo. Por ejemplo, el conjunto de instrucciones puede proporcionar instrucciones para usar un escalpelo para acceder al hueso que va a tratarse, usar un protector tisular dentro de la incisión para proteger el tejido circundante, usar un hilo guía o pasador de guía para formar una trayectoria de entrada inicial en el hueso, usar un trépano para formar un canal en el interior del hueso, usar una herramienta de desbridamiento para limpiar el material óseo degenerado, usar una herramienta de succión para retirar el material óseo limpiado, mezclar el material regenerativo óseo (si es necesario), usar una jeringa para inyectar el material regenerativo óseo en el vacío formado, usar un dispositivo de irrigación para limpiar la zona tisular y usar cierres para cerrar la incisión de acceso al tejido. Podrían incluirse instrucciones similares en relación con cualquier combinación de instrumentos incluidos en un kit específico. Además, las instrucciones pueden estar en cualquier forma adecuada (por ejemplo, escritas (tal como un manual, folleto, una o más hojas escritas, etc.) o medios digitales (tales como CD, DVD, unidad flash, tarjeta de memoria, etc.).

### Ejemplos

La presente invención se ilustra más adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que se exponen para ilustrar la presente invención y proporcionar una divulgación completa.

#### Ejemplo 1

##### Características de reabsorción de material regenerativo óseo trifásico

Se llevó a cabo un modelo acelerado que ilustra las características de reabsorción de un material regenerativo óseo trifásico usando microgánulos de 4,8 mm x 3,2 mm previamente colados y pesados del material regenerativo óseo que está disponible comercialmente con el nombre PRO-DENSE®. La prueba se diseñó para ilustrar los cambios a lo largo del tiempo en el material regenerativo óseo para facilitar el crecimiento controlado de nuevo material óseo. El

modelo acelerado *in vitro* es aproximadamente seis veces más rápido que la reabsorción observada *in vivo* en un modelo canino, y la velocidad de reabsorción de el modelo *in vitro* es incluso más rápida en relación con modelos humanos.

5 Para comenzar la evaluación, se sumergieron los microgránulos en agua destilada. Para las pruebas diarias, se retiraron los microgránulos del agua, se secaron y se pesaron para determinar la masa en porcentaje restante. Se colocaron los microgránulos en alícuotas recién preparadas de agua destilada una vez realizadas las mediciones. Para el análisis microscópico, se embebieron los microgránulos, se realizaron secciones transversales y se analizaron usando microscopía electrónica (SEM) a una ampliación de 35x.

10 El estado inicial del material regenerativo óseo se muestra en la figura 7a. El microgránulo se muestra a los 4 días *in vitro* en la figura 7b (que podría esperarse que corresponde al estado aproximadamente a los 24 días *in vivo*). Hay un aumento repentino inicial de disolución de sulfato de calcio desde la superficie del microgránulo, que expone una capa exterior de cristales finos de brushita y gránulos de TCP más grandes (de color blanco brillante en las imágenes de SEM). La brushita forma una barrera de difusión que ralentiza la velocidad de la disolución de  $\text{CaSO}_4$ .  
 15 En la figura 7c se observa la progresión de la disolución a los 8 días *in vitro* (aproximadamente 48 días *in vivo*), y se observa que los cristales de brushita en el exterior del microgránulo (los que quedan expuestos en primer lugar) se vuelven menos densos, lo que indica que la brushita también está disolviéndose. La figura 7d muestra el microgránulo a los 12 días *in vitro* (aproximadamente 72 días *in vivo*), y puede observarse que la región relativamente densa de brushita que rodea a la parte intacta del microgránulo se mueve hacia el interior a medida que continúa la disolución. Finalmente, en la figura 7e se observa la disolución completa del sulfato de calcio ya que los gránulos de TCP forman una estructura de soporte distribuida uniformemente una vez que se ha disuelto la mayoría del  $\text{CaSO}_4$  y la brushita. Es probable que parte de la brushita permanezca unida al TCP y actúe para mantener los gránulos juntos.

25 Ejemplo 2

Resistencia a la fractura comparativa en hueso osteoporótico antes y después de la formación del vacío y rellenado con material regenerativo óseo

30 Para evaluar el efecto sobre la propensión a la fractura inmediatamente después de realizar un procedimiento según la invención, se llevaron a cabo estudios en cadáver usando diez pares correspondientes de partes proximales de fémures osteopénicos u osteoporóticos. Se llevaron a cabo exploraciones por DEXA iniciales en el cuello femoral y la zona de Ward, y las puntuaciones T para todos los huesos sometidos a prueba fueron menores de o iguales a -2,0, lo que fue indicativo de que el material óseo estaba en un estado osteopénico u osteoporótico en el momento de las pruebas. Los pares correspondientes fueron el fémur derecho y el izquierdo del mismo cadáver. En cada prueba, se creó un defecto en un fémur y se rellenó con material de injerto PRO-DENSE®. Las radiografías en la figura 20 y la figura 21 muestran, respectivamente, la inserción de una sonda de desbridamiento usada en la creación del vacío en la parte proximal del fémur y el material de injerto en su sitio (zona oscura) que rellena el vacío formado. El fémur contralateral se dejó intacto como control. Tras dejar tiempo para que el material de injerto se fraguara, se cargó en compresión cada parte proximal del fémur en el conjunto correspondiente a 20 mm/s hasta que se alcanzó un fallo.

45 Los resultados de la prueba no mostraron diferencia significativa en la carga pico entre la parte proximal del fémur tratado según la invención y el fémur de control (intacto). La carga pico media observada en los diez pares de fémures de cadáver correspondientes sometidos a prueba se muestra en el gráfico facilitado en la figura 22. Tal como puede observarse en el mismo, todas las partes proximales de fémur se fracturaron a una carga pico de aproximadamente 8000 N. Por tanto, las pruebas indicaron que no había riesgo clínico relacionado con la resistencia mecánica disminuida en la parte proximal de un fémur que se había sometido a un procedimiento según la invención en el que se formó un vacío y se rellenó con un material regenerativo óseo. Específicamente, no hubo riesgo  
 50 aumentado de fractura asociado con los métodos inventivos inmediatamente después de llevar a cabo el procedimiento, incluso en ausencia de cualquier material de soporte extraño, tal como un pasador, piezas de inserción, o similares.

55 Ejemplo 3

Estudio con perros *in vivo* usando material de regeneración ósea en un modelo de húmero proximal longitudinal, dimensionado de manera crítica, grande

60 Se llevó a cabo un estudio para evaluar el rendimiento *in vivo* a las 13 y 26 semanas de materiales de regeneración ósea en un modelo de defecto de húmero proximal longitudinal canino dimensionado de manera crítica. Se evaluó cualitativamente la respuesta biológica, concretamente la formación de nuevo hueso, la degradación del implante y la biocompatibilidad, a través de radiografías y preparaciones histológicas.

65 En este estudio, 16 perros esqueléticamente maduros recibieron cada uno defectos cilíndricos longitudinales bilaterales (13 mm de diámetro externo X 50 mm) en las partes proximales de sus húmeros. Todos los sujetos

recibieron microgránulos sustitutos de injerto óseo de sulfato de calcio OSTEASET® (Wright Medical Technology, Inc., Arlington Tenn.) en uno de los dos defectos. Se trataron los defectos contralaterales o bien con un bolo inyectado de material de injerto fluido PRO-DENSE® o bien con microgránulos preformados del material PRO-DENSE®, estando ambos disponibles comercialmente. La mitad de cada grupo experimental se sometió a evaluación tras 13 semanas y la otra mitad tras 26 semanas. Se obtuvieron 10 húmeros adicionales de cinco perros no operados con el propósito de generar datos comparativos en hueso normal tomado de la misma ubicación. Todas las muestras se sometieron a prueba para determinar la resistencia mecánica a la compresión y la histomorfología.

Se realizó una aproximación craneal limitada a la tuberosidad mayor del húmero izquierdo y derecho en cada sujeto a través de incisión y retracción del músculo cleidobraquial. Se usaron perforación y escariado para crear el defecto del tamaño indicado anteriormente en cada sitio de prueba. Los defectos formados se rellenaron entonces de nuevo con uno de los materiales de prueba, alternando materiales entre los lados derecho e izquierdo para aleatorizar el sitio del defecto para el material usado. Los microgránulos se empaquetaron estrechamente en cada defecto con pinzas. Se preparó el bolo inyectable combinando componentes líquidos y en polvo en un aparato de mezclado de cemento óseo a vacío (Summit Medical; Gloucestershire, RU). Tras mezclar durante 30 segundos a un vacío de 20-23" Hg, se transfirió el material a una jeringa de 20 cm<sup>3</sup> y se administró el bolo (aproximadamente 6 cm<sup>3</sup>) al defecto a través de una aguja de tipo Jamshidi, conectada, de 6 cm<sup>3</sup>, de calibre 11 usando una técnica de rellenado de nuevo. Entonces se cerraron las heridas.

Se realizaron pruebas biomecánicas para determinar la resistencia mecánica a la compresión final y el módulo del hueso recién formado usando muestras de prueba mecánicas de los sitios de prueba en los sujetos. Las pruebas se realizaron en un sistema de pruebas mecánico servo-hidráulico Instron Modelo 8874, equipado con una célula de carga dinámica Dynacell de 1 kN y el software de prueba de materiales Bluehill (sistema, célula de carga y software: Instron Corp., Canton, MA). Se modificó una subprensa de compresión (Wyoming Test Fixtures, Inc., Laramie, Wyoming, n.º de serie WTF-SP-9), conforme a la norma ASTM D695, de manera que se retiró la capa esférica y se mecanizó la varilla de carga para enroscarse en el actuador del armazón de prueba. Se llevaron a cabo pruebas para evaluar la cantidad de nuevo material óseo formado en cada muestra de prueba. Inmediatamente antes de las pruebas, se determinaron la longitud y el diámetro de muestra de cada muestra a la mitad de la longitud de muestra (+/- 0,01 mm).

Las muestras se sometieron a pruebas de compresión uniaxiales, no confinadas, a una velocidad de 0,5 mm/min hasta que se observó un fallo obvio de la muestra, una caída significativa en la curva de carga o se logró una tensión del 30 % de la muestra. Se calcularon la resistencia mecánica a la compresión final y el módulo a partir de las curvas de esfuerzo-tensión resultantes mediante el software. Se quitó el núcleo de nueve muestras mecánicas de cinco perros adicionales y se sometieron a prueba de la misma manera para su uso como muestras de "hueso normal" comparativas.

Se produjeron diagramas de esfuerzo frente a tensión para cada muestra usando el software de prueba de materiales Bluehill y se determinaron las resistencias mecánicas a la compresión finales como la tensión a la que el diagrama de esfuerzo-tensión dio como resultado una pendiente de cero. La resistencia mecánica a la compresión final (MPa) y el módulo de elasticidad, E (MPa) para las muestras se muestran a continuación en la tabla 1. Se incluyen las muestras en las que se usó el material OSTEASET® en dos pruebas separadas, y los valores promedio obtenidos en cada prueba (I y II). Se incluyen los valores para el hueso normal como comparación. La tabla 2 muestra de manera similar fracción de área de material residual y nuevo hueso a las 13 y 26 semanas. Estos valores promedio se determinaron a través de la técnica de recuento de puntos convencional.

Grupo de prueba	Resistencia mecánica a la compresión final (MPa) (DE) [n]	Módulo de elasticidad, E (MPa) (DE) [n]
Hueso canino normal	1,38 (0,66) [8]	117,04 (71,51) [8]
PRO-DENSE® Fluido (13 semanas)	5,29 (2,61) [5]	283 (217) [5]
PRO-DENSE® Fluido (26 semanas)	2,19 (0,41) [5]	150 (73,5) [5]
PRO-DENSE® Microgránulos (13 semanas)	1,49 (0,85) [3]	67,2 (50,5) [3]
PRO-DENSE® Microgránulos (26 semanas)	1,73 (0,96) [3]	118,4 (107,7) [3]
OSTEASET® Microgránulos I (13 semanas)	0,90 (0,44) [5]	40,8 (35,6) [5]
OSTEASET® Microgránulos I (26 semanas)	0,47 (0,46) [4]	15,8 (23,6) [5]
OSTEASET® Microgránulos II (13 semanas)	1,49 (nd) [1]	24,1 (30,9) [3]
OSTEASET® Microgránulos II (26 semanas)	0,73 (0,42) [3]	44,1 (59,9) [3]

Grupo de prueba	Fracción de área de nuevo hueso (DE) [n]	Fracción de área de material residual (DE) [n]
Hueso canino normal	0,145 (0,024) [5]	ND
PRO-DENSE® Fluido (13 semanas)	0,394 (0,047) [5]	0,065 (0,033) [5]
PRO-DENSE® Fluido (26 semanas)	0,180 (0,034) [5]	0,015 (0,020) [5]
PRO-DENSE® Microgránulos (13 semanas)	0,200 (0,052) [3]	0,025 (0,011) [3]
PRO-DENSE® Microgránulos (26 semanas)	0,178 (0,049) [3]	0,009 (0,000) [3]
OSTEOSET® Microgránulos I (13 semanas)	0,186 (0,066) [3]	0,008 (0,007) [3]
OSTEOSET® Microgránulos I (26 semanas)	0,158 (0,055) [3]	0,002 (0,003) [3]
OSTEOSET® Microgránulos II (13 semanas)	0,173 (0,043) [5]	0,000 (0,000) [5]
OSTEOSET® Microgránulos II (26 semanas)	0,112 (0,026) [5]	0,000 (0,000) [5]

5 Tal como puede observarse a partir de los datos anteriores, el material PRO-DENSE® fluido puso de manifiesto un efecto sobre la formación ósea y la mineralización a las 13 semanas que superaba el observado para el hueso normal (5,29 MPa frente a 1,38 MPa). Este fenómeno disminuyó en el punto de 26 semanas donde los valores promedio para la resistencia mecánica a la compresión y el modulo de elasticidad coincidieron más estrechamente con los del hueso normal. Este fenómeno de remodelación de nuevo a la densidad ósea normal concuerda con los valores de densidad ósea en la tabla 2, en la que la fracción de área de hueso en las pruebas a las 13 semanas para el material PRO-DENSE® fluido fue significativamente mayor que la densidad ósea normal, pero los valores en relación con el material PRO-DENSE® fluido fueron mucho más próximos a la densidad ósea normal a las 26 semanas. Estos hallazgos concordaron con los altos niveles de radiodensidad observados en las radiografías de las 13 semanas de las muestras tratadas usando el material PRO-DENSE® fluido. Las muestras tratadas con el material PRO-DENSE® en microgránulos no demostraron el mismo grado de formación ósea observado en los defectos tratados con el material fluido. Sin embargo, es importante indicar que el material en microgránulos todavía dio como resultado la formación de hueso con propiedades sustancialmente similares a e incluso mayores que las propiedades observadas con las muestras de hueso normal en los puntos de tiempo tanto a las 13 semanas como a las 26 semanas.

20 Los valores promedio de las propiedades mecánicas para los defectos tratados con los microgránulos OSTEOSET® fueron menores que los del hueso normal; sin embargo, no se determinó que las diferencias fueran estadísticamente significativas. También debe indicarse que las desviaciones estándar relativamente grandes, tal como se proporcionó anteriormente, son muy comunes con este tipo de pruebas mecánicas.

25 Ejemplo 4

Generación de nuevo material óseo denso en un vacío creado que se rellenó con material de regeneración ósea

30 Para evaluar la formación de nuevo crecimiento óseo en un paciente osteoporótico, se trató el fémur izquierdo de una mujer de 80 años de edad según la presente invención. Específicamente, se formó un vacío en la parte proximal del fémur y se rellenó con material de injerto PRO-DENSE®. La figura 23 proporciona una radiografía de la parte proximal del fémur antes de la inyección del injerto, y la figura 24 proporciona una imagen de TC de la misma zona de la parte proximal del fémur antes de la inyección. La figura 25 proporciona una radiografía de la parte proximal del fémur intraoperatoria que muestra el material de injerto en su sitio en la parte proximal del fémur.

35 La tabla a continuación proporciona valores de puntuación T y puntuación Z para el fémur izquierdo antes de someterse al procedimiento. La tabla proporciona además los mismos valores para el fémur derecho (sin tratar) que va a usarse como comparación.

Región	Fémur izquierdo (antes del tratamiento)		Fémur derecho (de control)	
	Puntuación T	Puntuación Z	Puntuación T	Puntuación Z
Cuello	-2,7	-0,4	-2,8	-0,5
Trocánter	-2,7	-0,9	-2,9	-1,1
Intertrocánter	-3,4	-1,5	-3,5	-1,7
Cadera total	-3,3	-1,3	-3,5	-1,4
Zona de Ward	-3,1	-0,1	-2,7	0,3

40 Tras la cirugía, se evaluó a la paciente en múltiples intervalos para determinar los cambios en la densidad en la zona localizada del hueso tratado según la invención y los cambios con el tiempo en el control. La tabla 4 a continuación muestra los valores de prueba a una semana tras el tratamiento. Tal como puede observarse en ella, el fémur tratado presenta ya mejoras espectaculares en la densidad mientras que el fémur de control presenta valores osteoporóticos similares a los valores antes del tratamiento.

Tabla 4 (Puntuaciones con DEXA una semana tras el tratamiento)				
Región	Fémur izquierdo		Fémur derecho (de control)	
	Puntuación T	Puntuación Z	Puntuación T	Puntuación Z
Cuello	-1,1	1,2	-3,0	-0,6
Trocánter	0,1	1,9	-2,9	-1,1
Intertrocánter	-0,8	0,7	-3,6	-1,7
Cadera total	-0,8	1,3	-3,6	-1,5
Zona de Ward	7,0	10	-3,0	0,0

5 La figura 26 proporciona una radiografía del fémur izquierdo tratado a las 6 semanas tras el tratamiento. Tal como puede observarse en ella, el injerto está comenzando a reabsorberse por el organismo a medida que se remodela el hueso en la zona localizada. La tabla 5 proporciona los valores de prueba a partir de las exploraciones por DEXA a las 6 semanas tras el tratamiento.

Tabla 5 (Puntuaciones con DEXA seis semana tras el tratamiento)				
Región	Fémur izquierdo		Fémur derecho (de control)	
	Puntuación T	Puntuación Z	Puntuación T	Puntuación Z
Cuello	0,2	2,5	-2,8	-0,4
Trocánter	-0,3	1,5	-2,8	-1,0
Intertrocánter	-1,5	0,3	-3,5	-1,7
Cadera total	-1,1	1	-3,5	-1,4
Zona de Ward	5,9	8,9	-2,8	0,2

10 La figura 27 proporciona una imagen de TC del fémur izquierdo tratado a las 12 semanas tras el tratamiento. La presencia del material de injerto (masa de color claro) es evidente y muestra reabsorción adicional. La tabla 6 proporciona los valores de exploración por DEXA a las 12 semanas tras el tratamiento, y la tabla 7 proporciona los valores de exploración por DEXA a las 18 semanas tras el tratamiento.

Tabla 6 (Puntuaciones con DEXA 12 semana tras el tratamiento)				
Región	Fémur izquierdo		Fémur derecho (de control)	
	Puntuación T	Puntuación Z	Puntuación T	Puntuación Z
Cuello	-0,2	2,2	-3,2	-0,9
Trocánter	-0,4	1,4	-3,1	-1,3
Intertrocánter	-2,0	-0,2	-3,8	-2,0
Cadera total	-1,6	0,5	-3,8	-1,7
Zona de Ward	4,3	7,3	-3,2	-0,2

Tabla 7 (Puntuaciones con DEXA 18 semana tras el tratamiento)				
Región	Fémur izquierdo		Fémur derecho (de control)	
	Puntuación T	Puntuación Z	Puntuación T	Puntuación Z
Cuello	-0,7	1,6	-2,8	-0,4
Trocánter	0,9	0,9	-3,0	-1,2
Intertrocánter	-2,0	-0,2	-3,7	-1,9
Cadera total	-1,7	0,4	-3,7	-1,6
Zona de Ward	2,9	5,9	-2,9	0,1

15 La figura 28 proporciona una imagen de TC del fémur izquierdo tratado a las 24 semanas tras el tratamiento. La presencia del material de injerto (masa de color claro) se reduce significativamente a medida que el material de injerto continúa reabsorbiéndose y sustituyéndose por material óseo denso. La tabla 8 proporciona los valores de exploración por DEXA a las 24 semanas tras el tratamiento, y la tabla 9 proporciona los valores de exploración por DEXA a los 12 meses tras el tratamiento.

20

Región	Fémur izquierdo		Fémur derecho (de control)	
	Puntuación T	Puntuación Z	Puntuación T	Puntuación Z
Cuello	-0,9	1,5	-2,9	-0,6
Trocánter	-0,7	1,1	-3,1	-1,3
Intertrocánter	-2,2	-0,3	-3,8	-2,0
Cadera total	-1,8	0,3	-3,8	-1,7
Zona de Ward	1,8	4,8	-3,2	-0,2

Región	Fémur izquierdo	Fémur derecho (de control)
	Puntuación T	Puntuación T
Cuello	-1,0	-3,0
Trocánter	-1,2	-3,1
Intertrocánter	-2,7	-4,0
Zona de Ward	1,3	-3,2

## Ejemplo 5

5 Aumentos en la DMO en zonas localizadas de hueso osteoporótico tras la formación del vacío y el rellenado con material regenerativo óseo

10 Se llevaron a cabo pruebas en 12 pacientes humanos, que se consideró que eran todos ellos osteoporóticos según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En cada paciente, se trató un fémur según la presente invención, y se dejó sin tratar el lado contralateral con el propósito de comparación.

15 En primer lugar, para obtener un nivel inicial, se midió la DMO en ambas caderas a través de DEXA. A continuación, en el sitio de prueba en la cadera individual de cada paciente, se formó un vacío en la parte proximal del fémur retirando una sección del hueso osteoporótico, y se rellenó el vacío con material de injerto PRO-DENSE® similar a la manera ilustrada en el ejemplo 4. Los pacientes llevaron a cabo actividades diarias normales tomándose exploraciones de seguimiento a 1, 6, 12, 18, 24, 52, 78 y 104 semanas. Obsérvese que los 12 pacientes se evaluaron hasta las 24 semanas, ocho pacientes se sometieron a prueba hasta las 52 semanas, tres pacientes se sometieron a prueba hasta las 78 semanas, y dos pacientes se sometieron a prueba durante las 104 semanas.

20 En cada examen de seguimiento (así como en la medición de nivel inicial), se registraron las puntuaciones T de la exploración por DEXA para cada paciente para el cuello femoral y para la cadera total. Tal como se observa en referencia a la figura 29, las puntuaciones T en el cuello femoral para todos los pacientes fueron menores de -2 en el nivel inicial; sin embargo, cada paciente presentó un aumento significativo en la puntuación T en la marca de una semana (oscilando entre aproximadamente 1 y casi 6). Tras este rápido aumento inicial, las puntuaciones T para cada paciente volvieron gradualmente a un intervalo normal para el hueso sano (usando los 30 años de edad promedio como referencia). En el plazo de tan solo 12 semanas, algunos pacientes tuvieron disminuciones en las puntuaciones T hasta casi o ligeramente por debajo de cero. Incluso para los pacientes sometidos a prueba a las 30 104 semanas, las puntuaciones T continuaron estando cerca de lo normal (aunque por debajo de cero). Se observaron tendencias similares en relación con las puntuaciones T en la cadera total, tal como se muestra en la figura 30. Aunque el rápido aumento en la puntuación T no fue tan grande como en el cuello femoral, los aumentos iniciales fueron aproximadamente proporcionales (es decir, cada paciente presentó un aumento de aproximadamente tres puntos o más tras una semana de someterse al procedimiento). De nuevo, las puntuaciones T en la cadera total disminuyeron con el avance del periodo de prueba; sin embargo, la puntuación final tomada para cada paciente muestra una remodelación a un estado que mejora significativamente desde la puntuación de nivel inicial. Se observaron mejoras incluso mayores en la zona de Ward de las caderas tratadas. Tal como puede observarse en la figura 31, en el plazo de una semana, las puntuaciones T para la mayoría de los pacientes se elevaron hasta el intervalo de 5 hasta 17. De nuevo, la puesta en práctica de la invención en esta zona de la cadera de los pacientes tratados dio como resultado de nuevo la remodelación del hueso para que fuera de calidad normal (es decir, puntuación T mayor de cero en estos pacientes).

45 El aumento significativo, efectivo, en la calidad ósea en el sitio tratado tras someterse a un procedimiento de sustitución según la invención se ilustra adicionalmente en la figura 32, que muestra la mejora promedio en la DMO en el cuello femoral en la población de pacientes en los diversos intervalos. Además de las puntuaciones T (que ilustran el cambio absoluto en la calidad ósea del hueso osteoporótico al hueso normal), los cambios medios comparativos mostrados en la figura 32 confirman que los procedimientos inventivos pueden remodelar la estructura ósea básica de la zona tratada retirando hueso de DMO baja y facilitando el crecimiento de nuevo hueso que tiene una DMO significativamente mayor. Tal como puede observarse en la figura 32, en el plazo de una semana tras

- 5 someterse al procedimiento inventivo, la DMO en relación con el control (que es la DMO promedio de la cadera sin tratar, contralateral, en cada paciente) había aumentado en aproximadamente el 150 %. A continuación, hasta aproximadamente 24 semanas, el aumento relativo en la DMO en el cuello femoral muestra una remodelación relativamente rápida hacia la DMO de hueso normal (DMO el 120 % mayor que el control a las 6 semanas, el 96 % mayor que el control a las 12 semanas y el 74 % mayor que el control a las 24 semanas). A partir de ese momento, la DMO comenzó a disminuir lentamente de una manera más normalizada. En la evaluación a los dos años, los dos pacientes que permanecían en el estudio presentaban todavía un aumento medio en la DMO en el cuello femoral del 35 % en relación con el control.
- 10 Se observan resultados similares en la figura 33, que muestra la mejora promedio en la DMO en el total en la población de pacientes en los diversos intervalos. Tal como puede observarse en ella, en el plazo de una semana tras someterse al procedimiento inventivo, la DMO en relación con el control (que es la DMO promedio de la cadera contralateral, sin tratar en cada paciente) había aumentado en aproximadamente el 68 %. A continuación, hasta
- 15 aproximadamente 24 semanas, el aumento relativo en la DMO en la cadera total muestra una remodelación relativamente rápida hacia la DMO de hueso normal (DMO el 54 % mayor que el control a las 6 semanas, el 45 % mayor que el control a las 12 semanas y el 36 % mayor que el control a las 24 semanas). A partir de este momento, la DMO comenzó a disminuir lentamente de una manera más normalizada. En la evaluación a los dos años, los dos
- 20 pacientes que permanecían en el estudio presentaban todavía un aumento medio en la DMO en la cadera total del 18 % en relación con el control. Debido a este aumento en la DMO a lo largo del periodo de prueba, debe esperarse que la zona tratada del hueso presente una resistencia mecánica a la compresión aumentada (tal como se pone de manifiesto en el estudio con perros descrito anteriormente) y tendría una resistencia a la fractura aumentada debido a la DMO aumentada y la resistencia mecánica a la compresión aumentada. No hubo cambios apreciables en las mediciones de la DMO desde el nivel inicial en los lados sin tratar (aunque la figura 33 sugiere una disminución gradual en la DMO en la cadera total en los lados sin tratar desde las 20 semanas en adelante).
- 25 De nuevo, se observaron resultados incluso mayores en relación con los aumentos de DMO en la zona de Ward, tal como se ilustra en la figura 34. En el plazo de una semana tras el tratamiento según la invención, la DMO promedio había aumentado en un 400 %. Se observa una reducción gradual a lo largo del tiempo (el 355 % más de DMO a las 6 semanas, el 295 % más de DMO a las 12 semanas y 220 % más de DMO a las 24 semanas. Desde el periodo que
- 30 cubre 52 semanas tras el tratamiento hasta 104 semanas tras el tratamiento, la DMO para las caderas tratadas en la zona de Ward osciló entre aproximadamente el 140 % y aproximadamente el 200 % más que en la cadera de control.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Material regenerativo óseo que comprende sulfato de calcio, fosfato de calcio o matriz ósea desmineralizada (MOD), o una combinación de los mismos, para su uso en un método de tratamiento de un paciente que padece un estado óseo degenerativo que puede caracterizarse por una pérdida de densidad mineral ósea (DMO), comprendiendo el método:  
 10 formar un vacío en una zona localizada de hueso intacto limpiando el material óseo degenerado y retirando opcionalmente una parte del material óseo degenerado; y  
 15 rellenar al menos parcialmente el vacío formado con un material regenerativo óseo que facilita la formación de nuevo material óseo no degenerado en el vacío.
2. Material regenerativo óseo para su uso según la reivindicación 1, en el que el estado óseo degenerativo se selecciona del grupo que consiste en osteopenia y osteoporosis.
3. Material regenerativo óseo para su uso según la reivindicación 1, en el que el material regenerativo óseo comprende un material osteoinductor, material osteoconductor, material osteogénico, material osteopromotor, material anti-osteoporótico o material osteofílico.
- 20 4. Material regenerativo óseo para su uso según la reivindicación 1, en el que el material regenerativo óseo comprende sulfato de calcio.
5. Material regenerativo óseo para su uso según la reivindicación 4, en el que el material regenerativo óseo comprende además fosfato de calcio.
6. Material regenerativo óseo para su uso según la reivindicación 5, en el que el material regenerativo óseo comprende además gránulos de fosfato de tricalcio.
- 30 7. Material regenerativo óseo para su uso según la reivindicación 1, en el que el material regenerativo óseo comprende un material que presenta un perfil de reabsorción multifásico *in vivo*.
8. Material regenerativo óseo para su uso según la reivindicación 1, en el que el material regenerativo óseo comprende un material que presenta un perfil de reabsorción bifásico *in vivo*.
- 35 9. Material regenerativo óseo para su uso según la reivindicación 1, en el que el material regenerativo óseo comprende un material que presenta un perfil de reabsorción trifásico *in vivo*.
- 40 10. Material regenerativo óseo para su uso según la reivindicación 1, en el que el hueso para la formación del vacío se selecciona del grupo que consiste en cadera, fémur, vértebras, radio, cúbito, húmero, tibia y peroné.
11. Material regenerativo óseo para su uso según la reivindicación 1, en el que el material regenerativo óseo se endurece *in vivo*.
- 45 12. Material regenerativo óseo para su uso según la reivindicación 1, en el que el material regenerativo óseo es fluido cuando se rellena en el vacío formado.
13. Material regenerativo óseo para su uso según la reivindicación 1, en el que la DMO en la zona localizada del hueso está aumentada de manera que una puntuación T medida mediante una exploración por DEXA para el material óseo no degenerado, recién formado, es mayor que la puntuación T del material óseo degenerativo antes de la formación del vacío.
- 50 14. Material regenerativo óseo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el sulfato de calcio es  $\alpha$ -sulfato de calcio hemihidratado,  $\beta$ -sulfato de calcio hemihidratado, sulfato de calcio dihidratado, o mezclas de los mismos.
- 55 15. Material regenerativo óseo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el material regenerativo óseo comprende uno o más de hidroxapatita, fosfato de tricalcio, fosfato de tetracalcio, fosfato de dicalcio anhidro, fosfato de monocalcio monohidratado, fosfato de dicalcio dihidratado, fosfato de heptacalcio, fosfato de octocalcio, pirofosfato de calcio, oxiapatita, metafosfato de calcio y carbonatoapatita, dalita.
- 60 16. Material regenerativo óseo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el material regenerativo óseo comprende fosfato de tricalcio y fosfato de calcio monohidratado.
- 65

17. Material regenerativo óseo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que el material regenerativo óseo comprende  $\alpha$ -fosfato de tricalcio o  $\beta$ -fosfato de tricalcio o mezclas de los mismos.

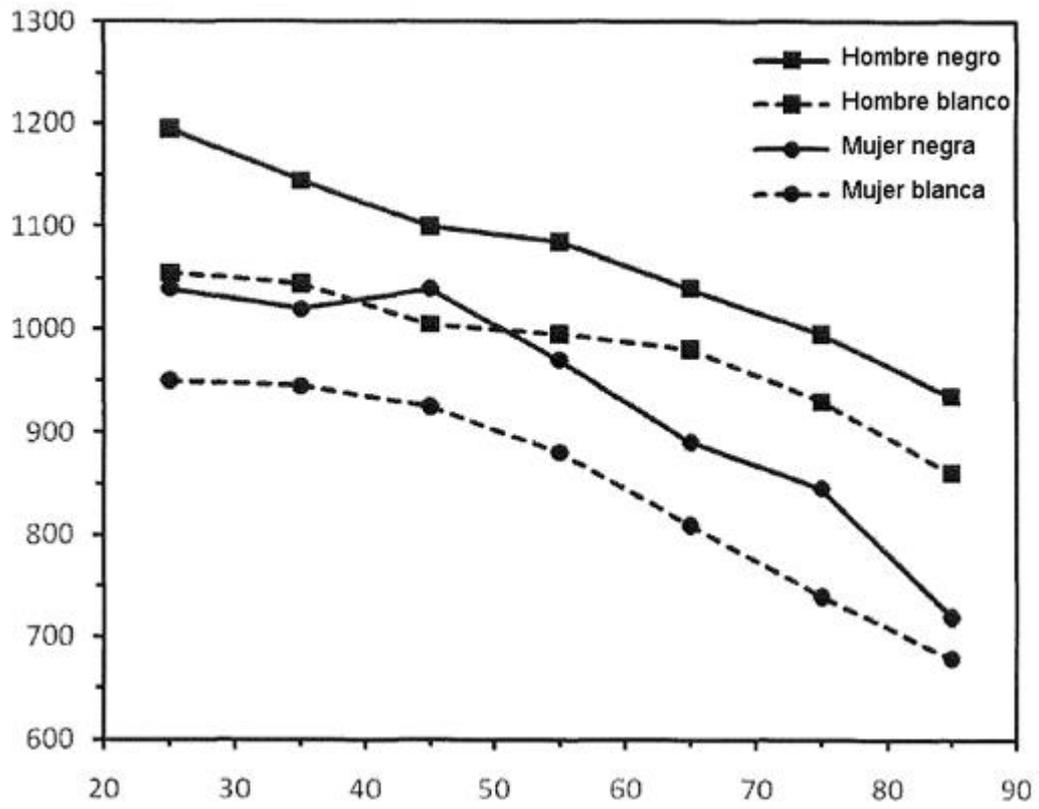


FIG. 1

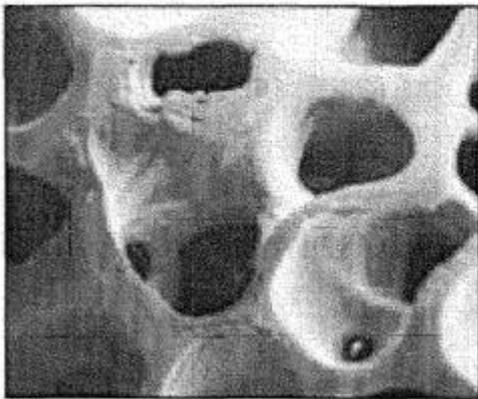


FIG. 2a



FIG. 2b



*FIG. 3a*

*FIG. 3b*

*FIG. 3c*

*FIG. 3d*



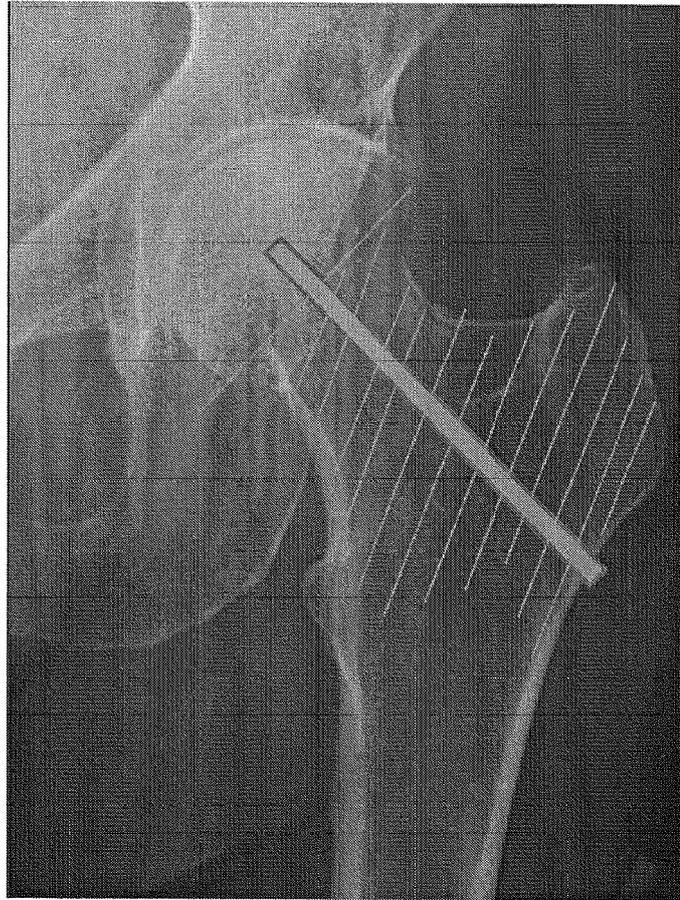
*FIG. 3e*

*FIG. 3f*

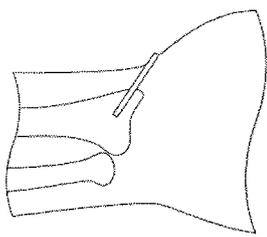
*FIG. 3g*

*FIG. 3h*

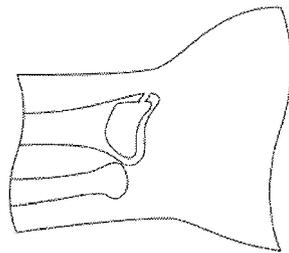
*FIG. 3i*



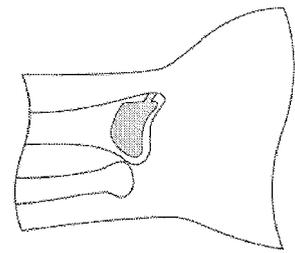
*FIG. 4*



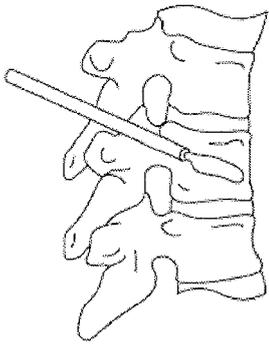
*FIG. 5a*



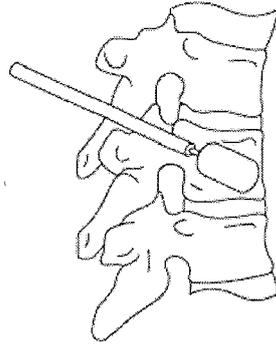
*FIG. 5b*



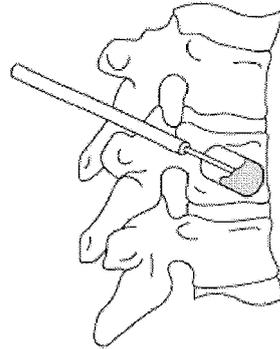
*FIG. 5c*



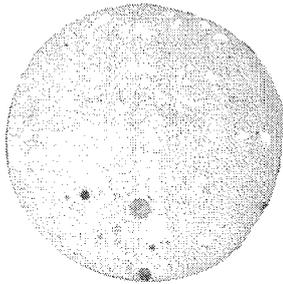
*FIG. 6a*



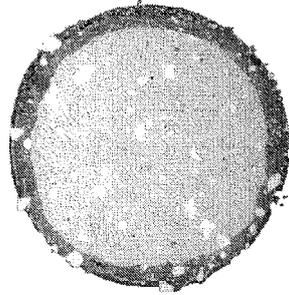
*FIG. 6b*



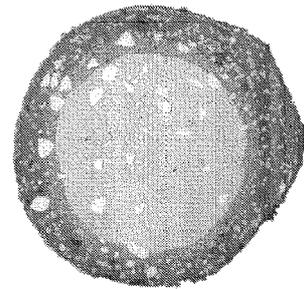
*Fig. 6c*



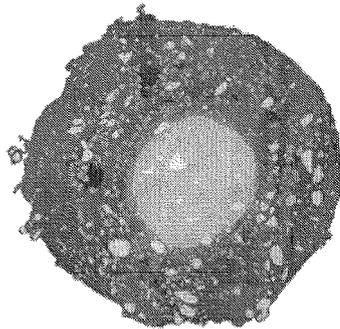
*FIG. 7a*



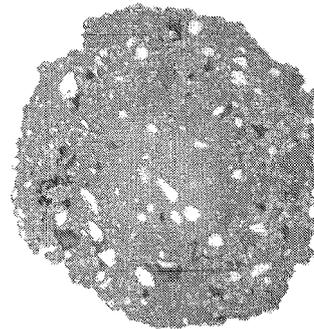
*FIG. 7b*



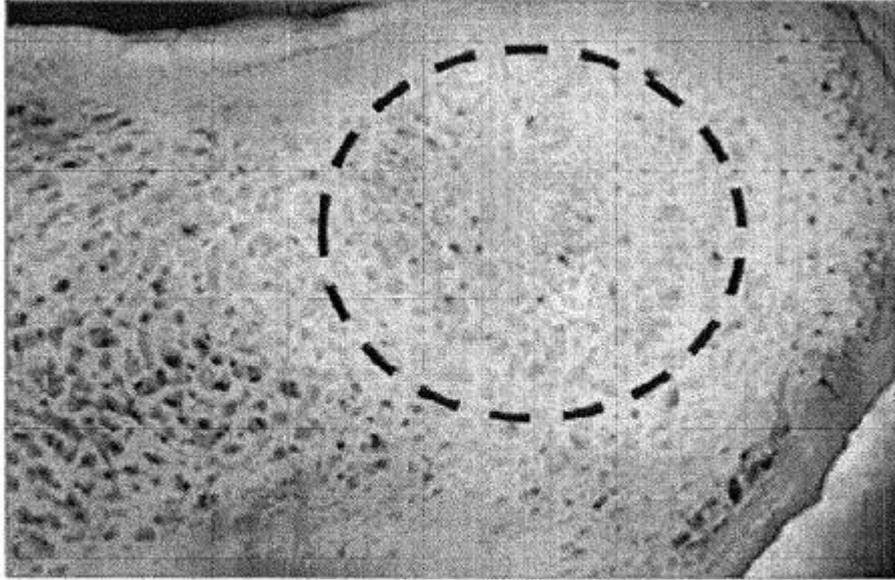
*FIG. 7c*



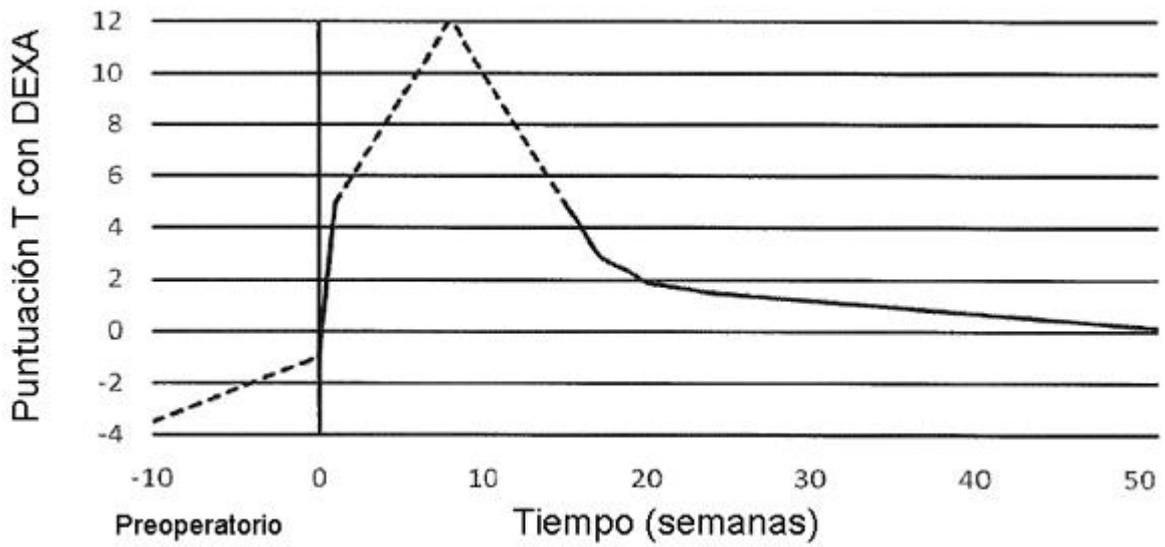
*FIG. 7d*



*FIG. 7e*



*FIG. 8*



*FIG. 9*

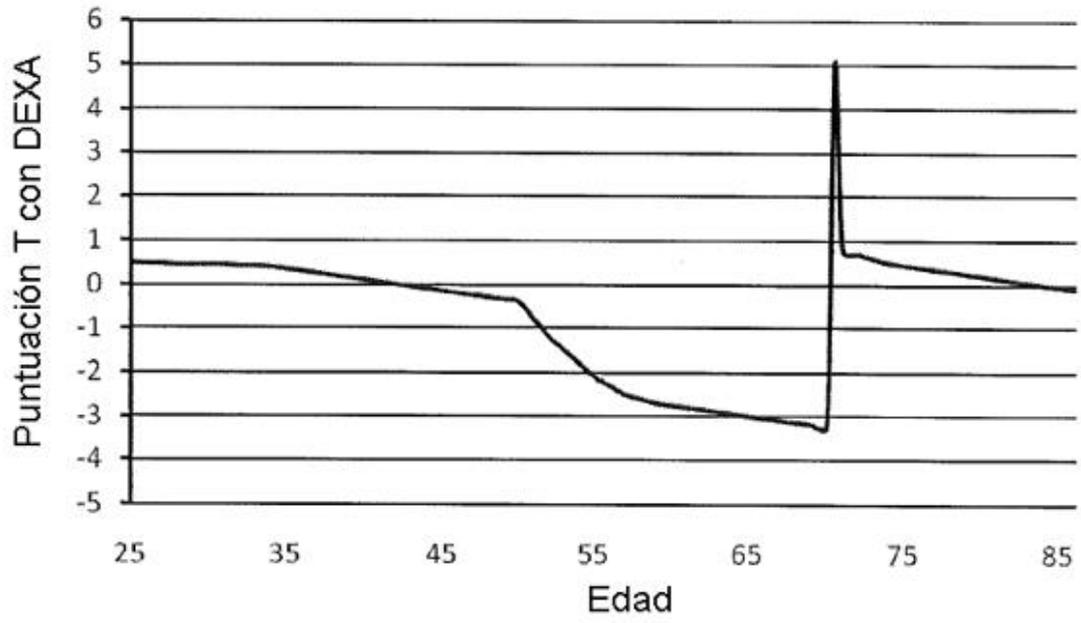


FIG. 10

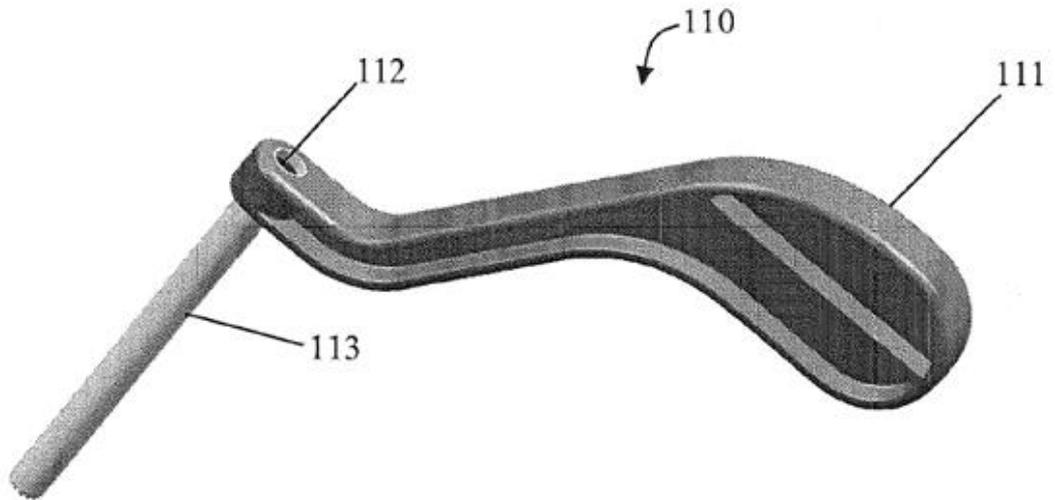
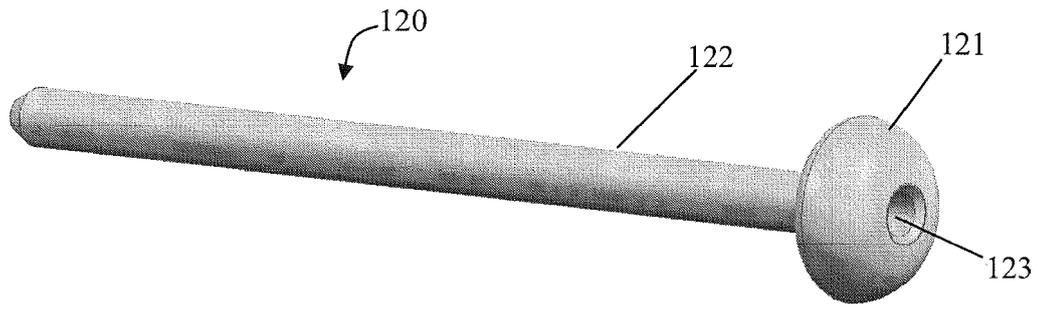
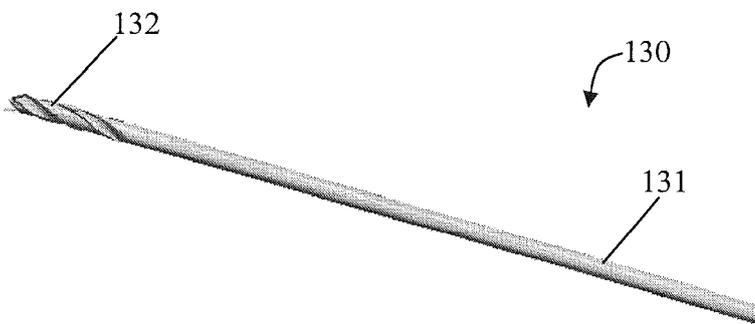


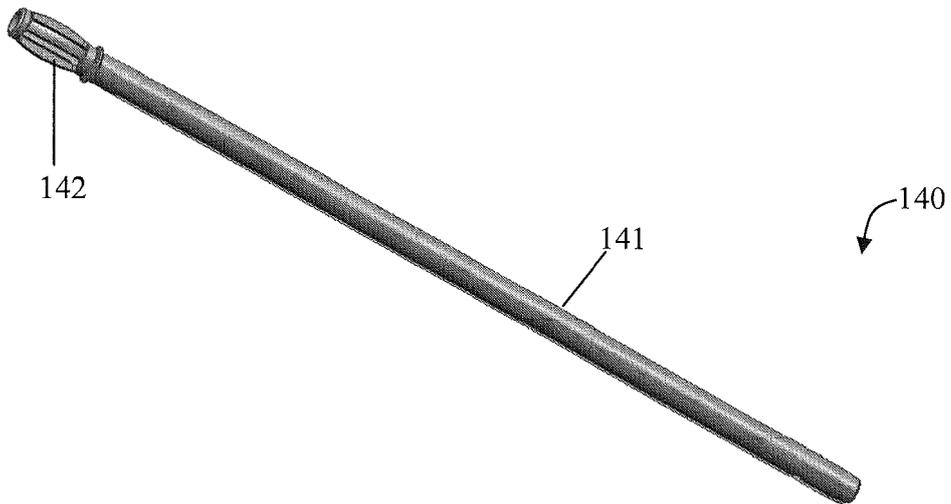
FIG. 11



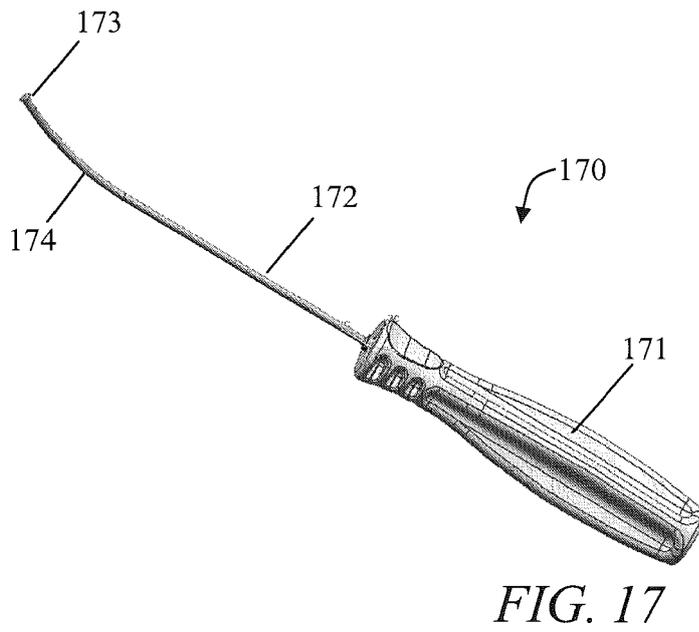
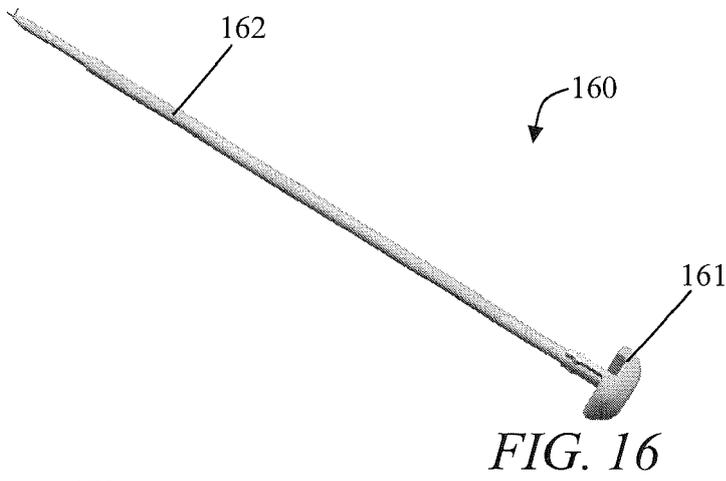
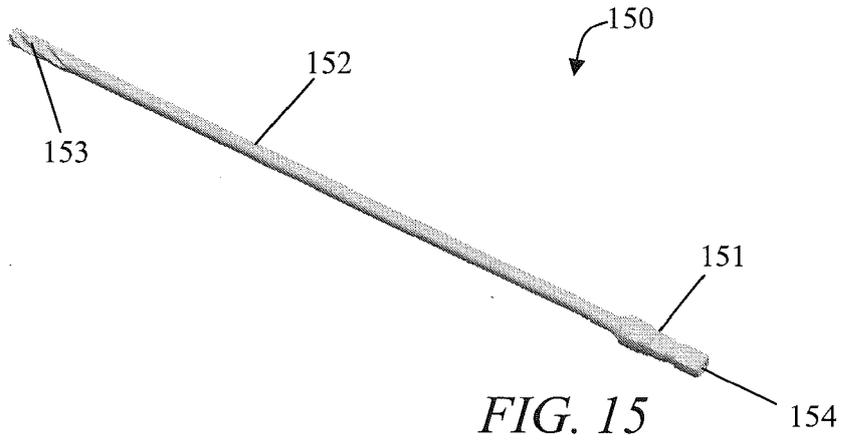
*FIG. 12*

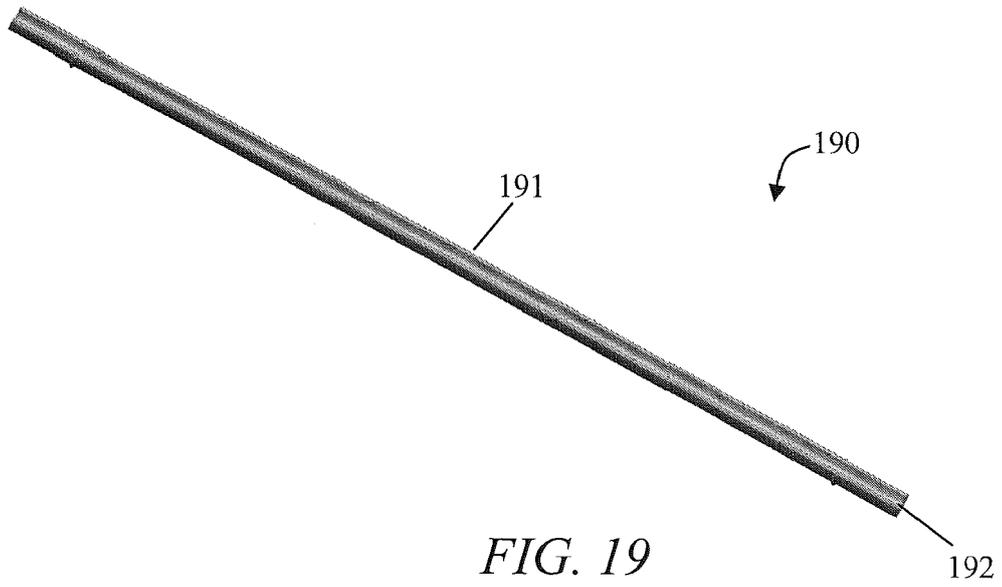
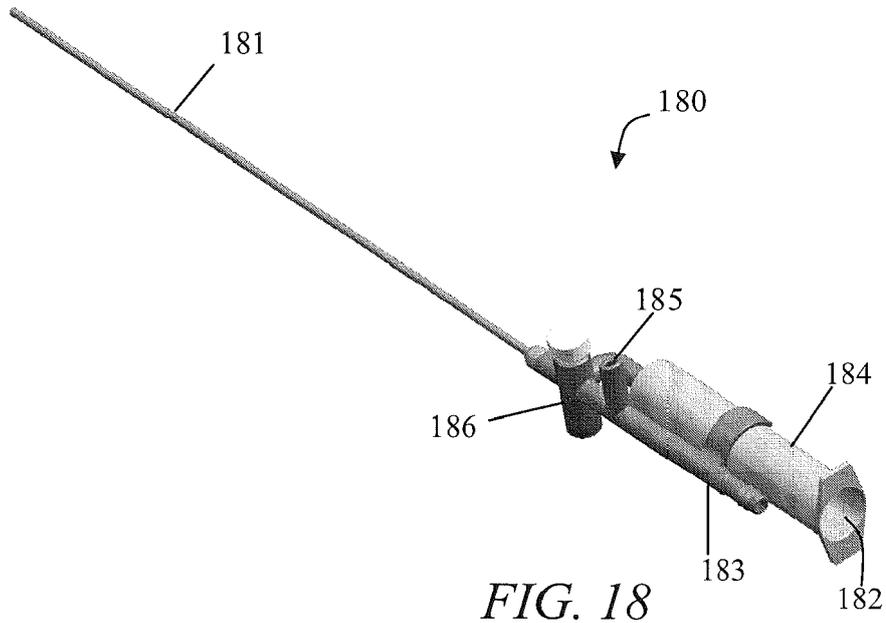


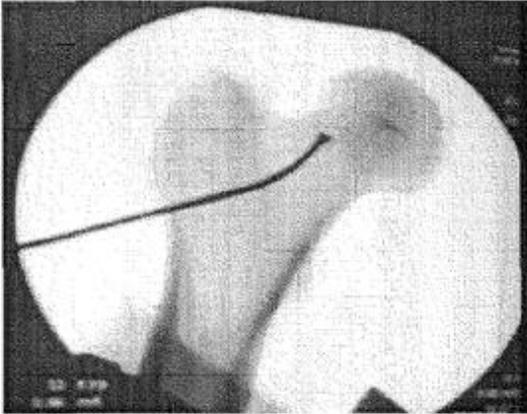
*FIG. 13*



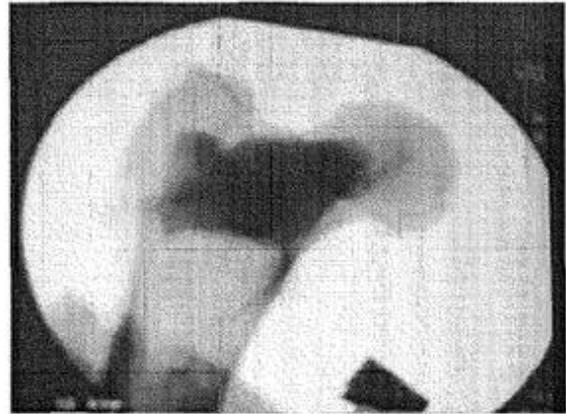
*FIG. 14*



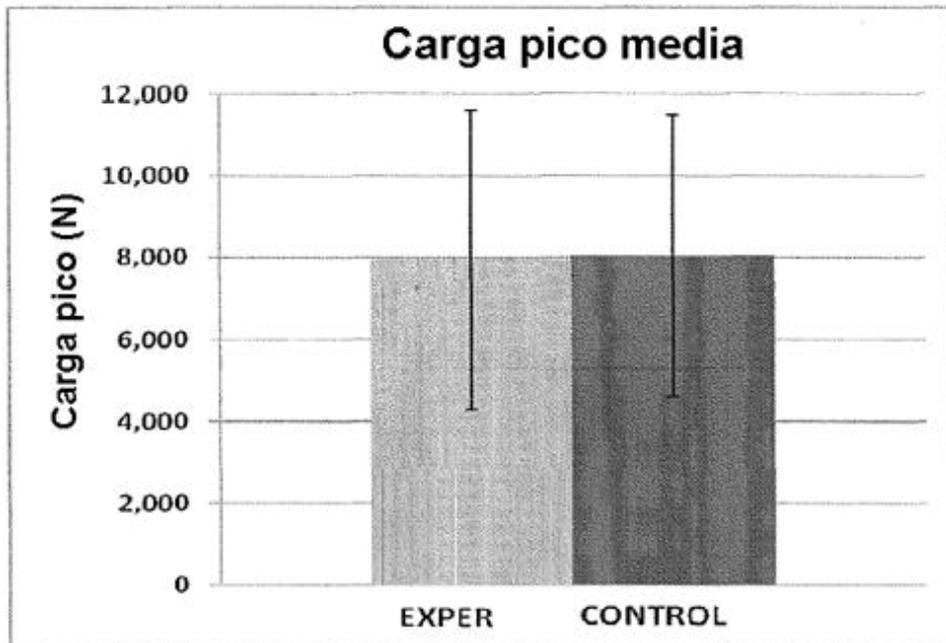




*FIG. 20*



*FIG. 21*



*FIG. 22*



*FIG. 23*



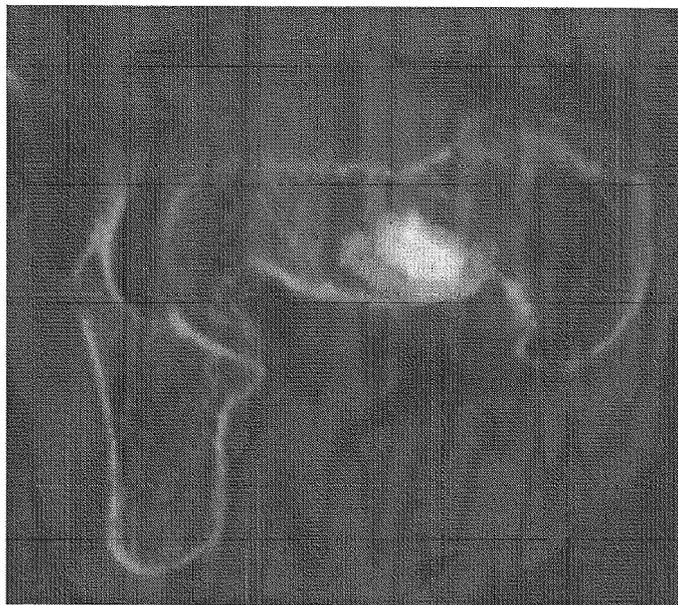
*FIG. 24*



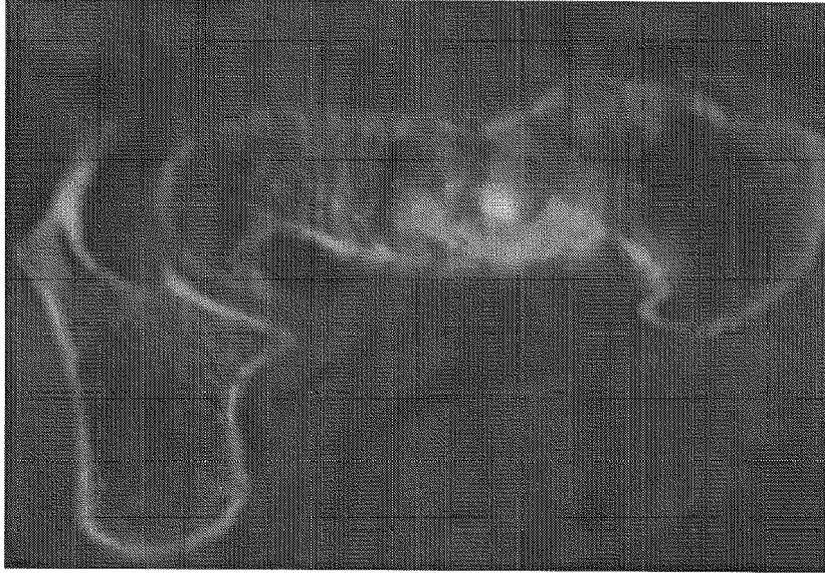
*FIG. 25*



*FIG. 26*



*FIG. 27*



*FIG. 28*

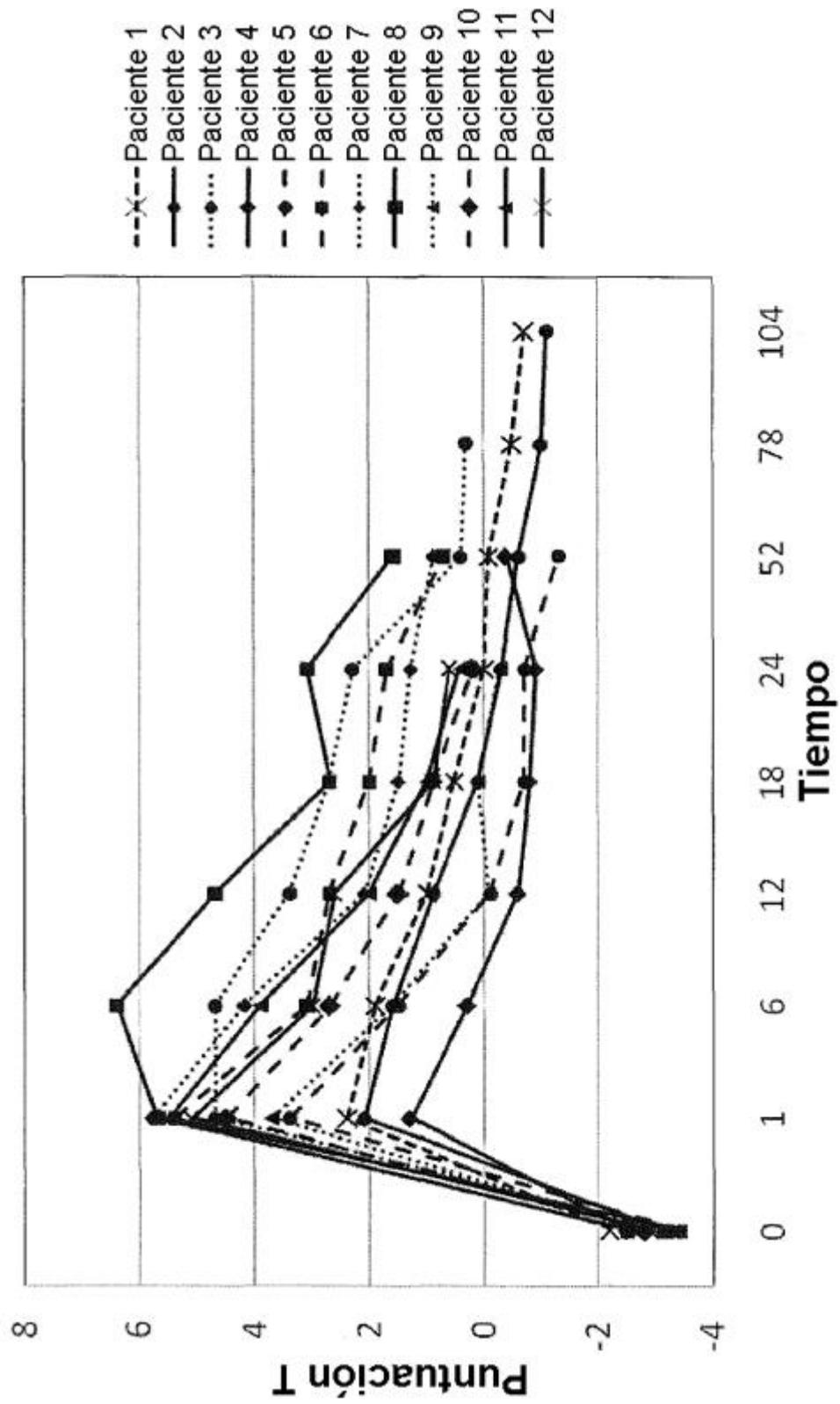


FIG. 29

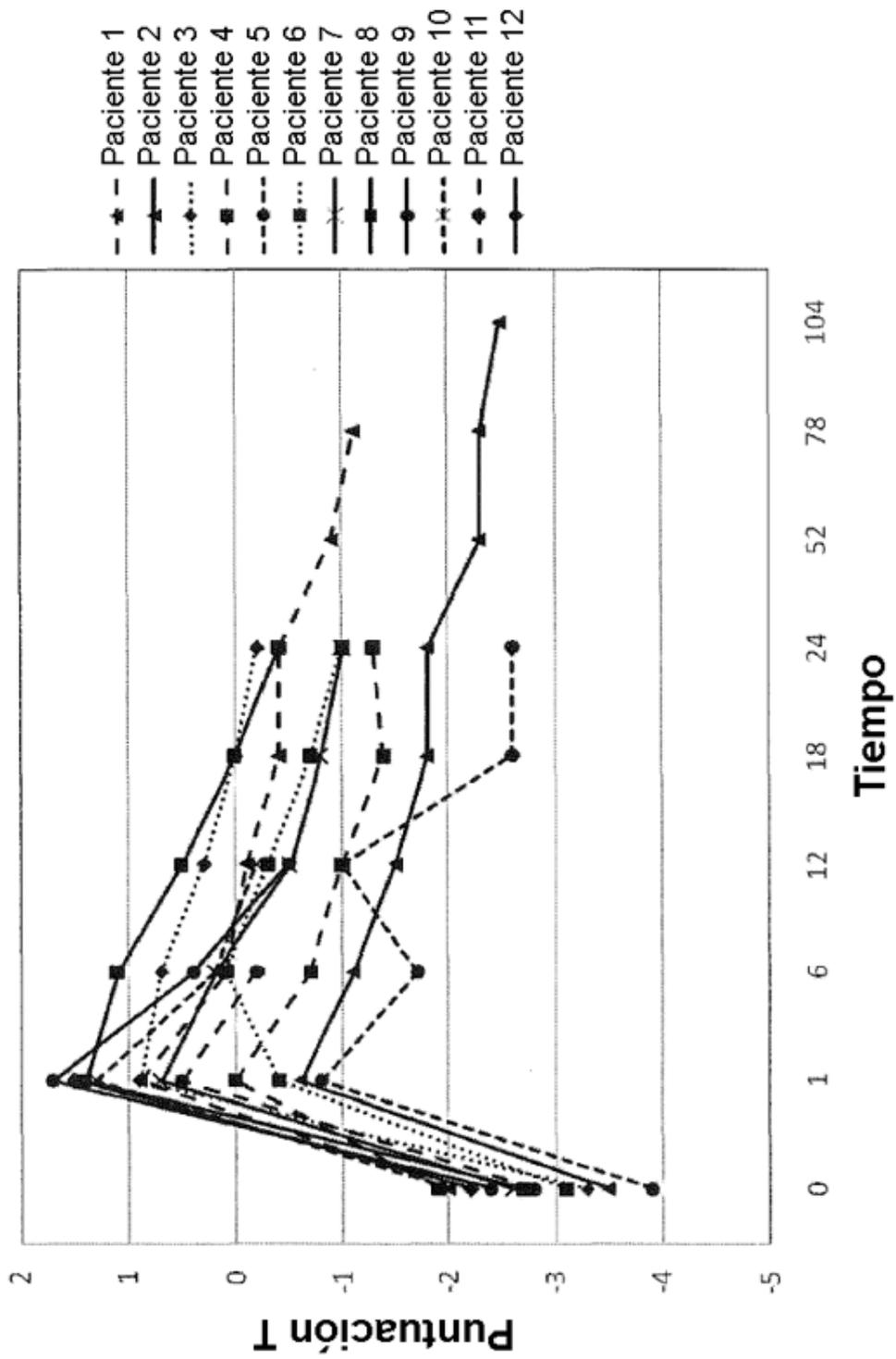


FIG. 30

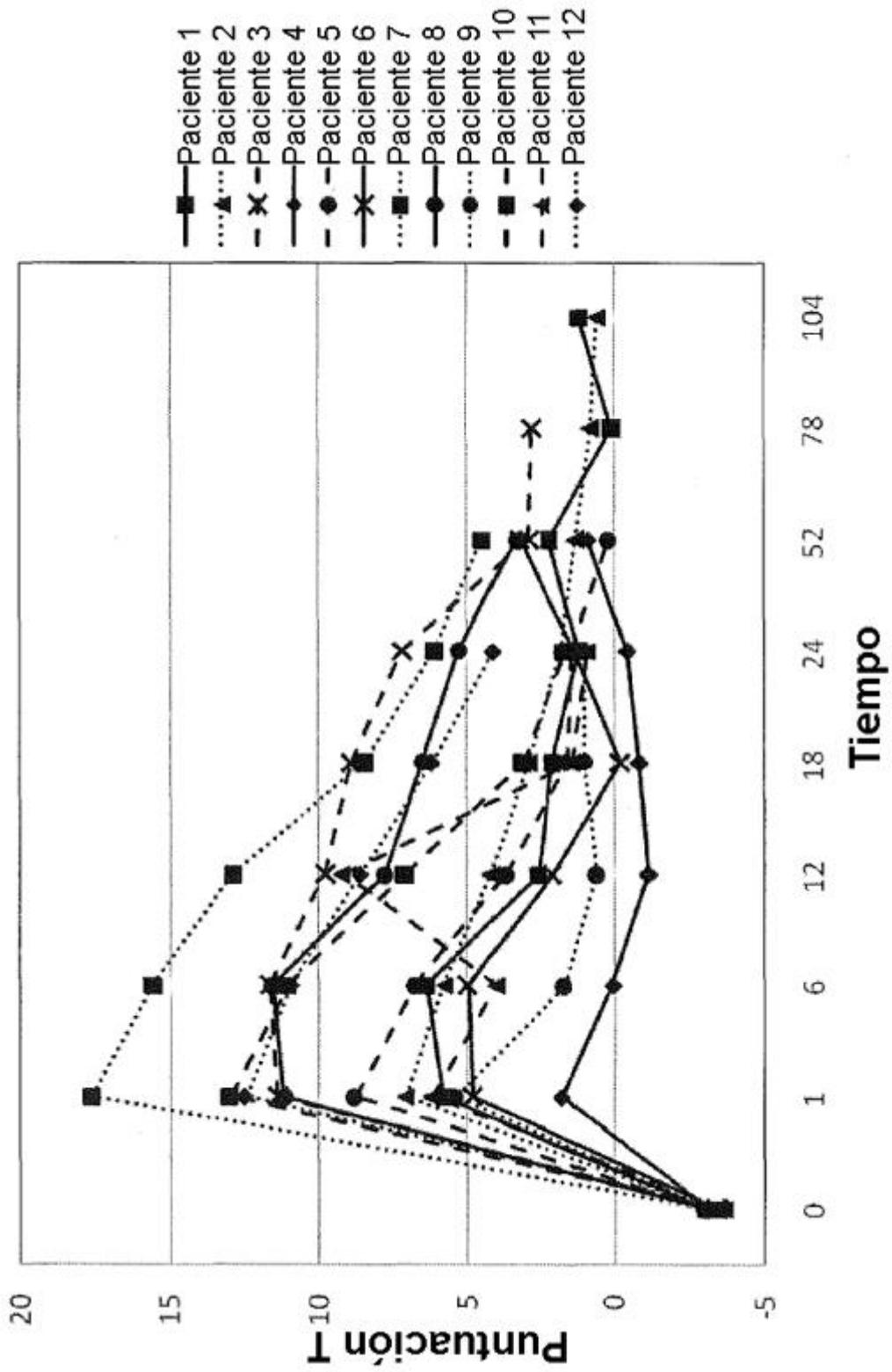


FIG. 31

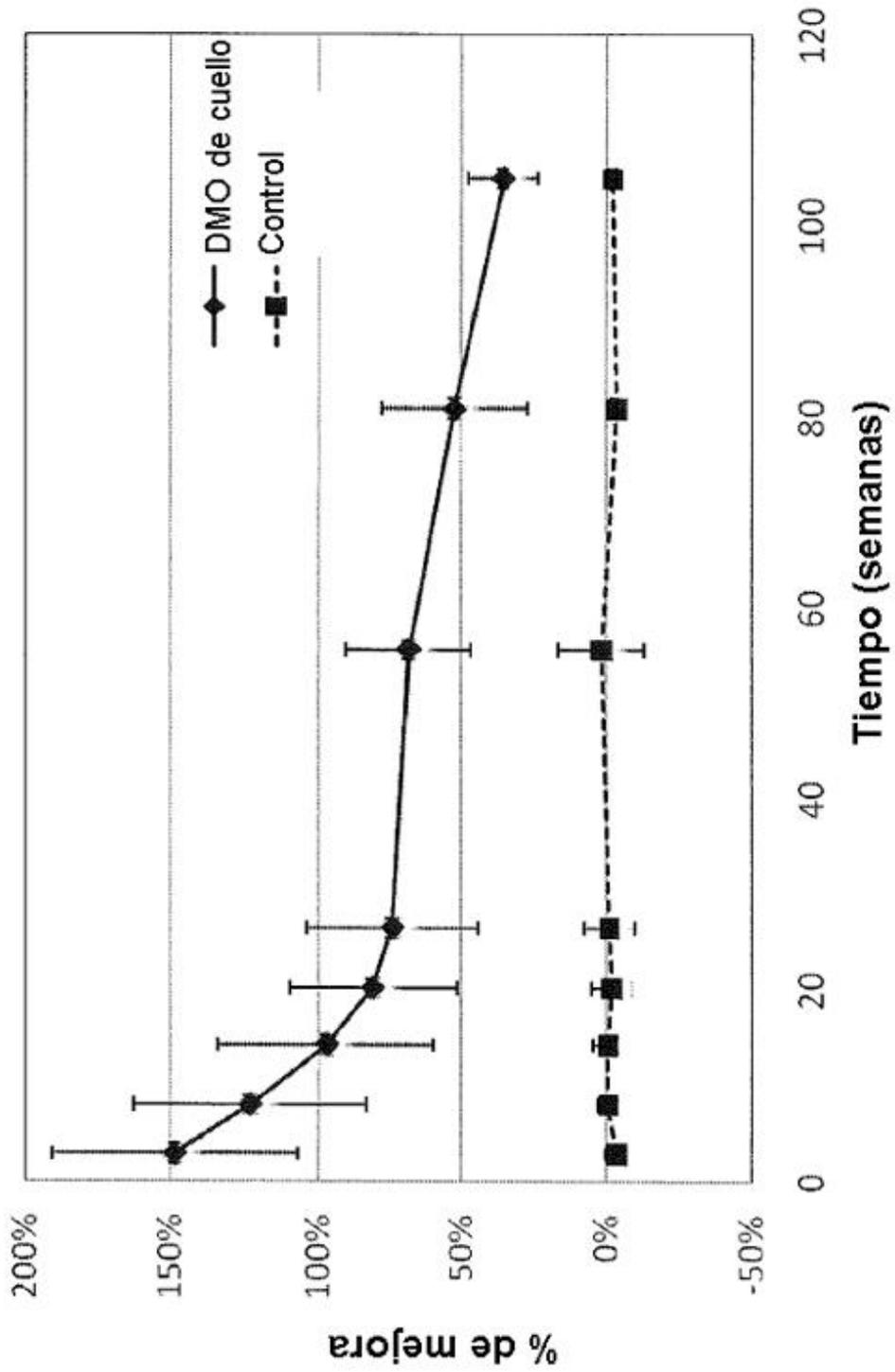


FIG. 32

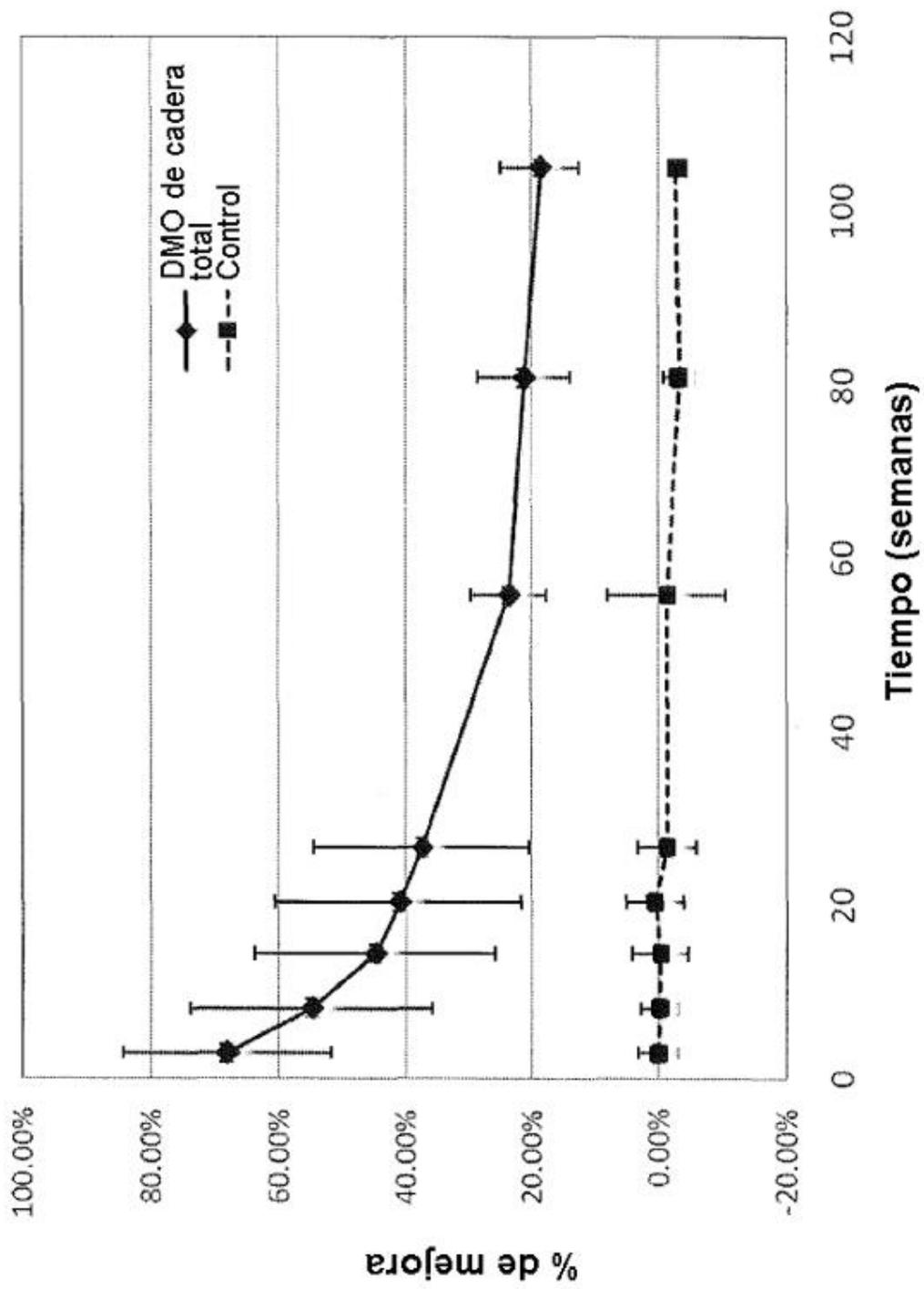


FIG. 33

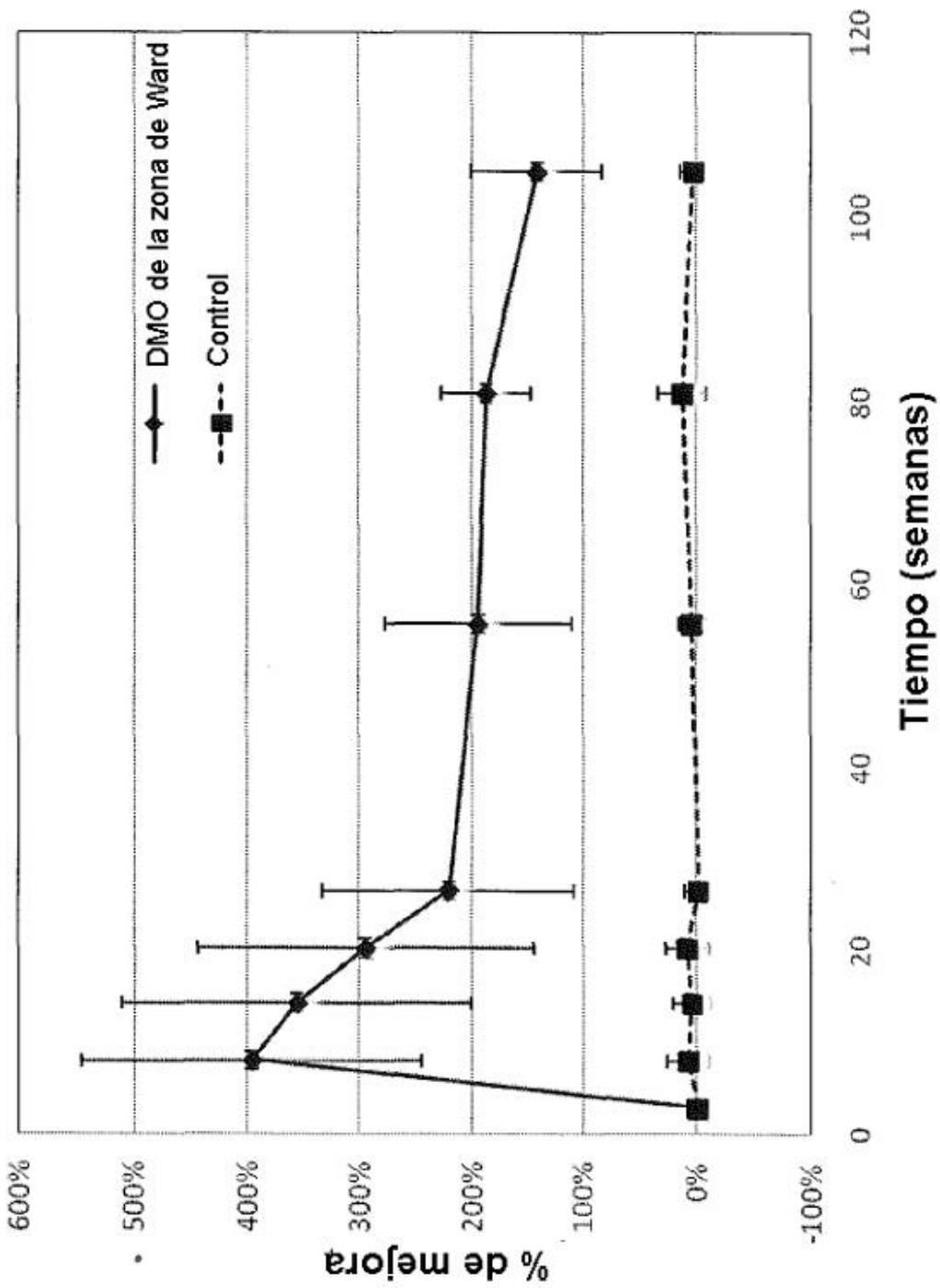


FIG. 34