



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 315 006**

51 Int. Cl.:
A61L 27/00 (2006.01)
A61F 2/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99905807 .6**
96 Fecha de presentación : **05.02.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1053032**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.11.2000**

54 Título: **Osteoimplante y procedimiento de fabricación.**

30 Prioridad: **06.02.1998 US 20205**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es: **Osteotech, Inc.**
51 James Way
Eatontown, New Jersey 07724, US

72 Inventor/es: **Boyce, Todd, M. y**
Manrique, Albert

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 315 006 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).

ES 2 315 006 T3

DESCRIPCIÓN

Osteoimplante y procedimiento de fabricación.

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a un osteoimplante para su uso en la reparación, la sustitución y/o el aumento de diversas partes de sistemas esqueléticos animales o humanos, y a un procedimiento para la fabricación del osteoimplante. Más concretamente, esta invención se refiere a un osteoimplante formado por un agregado sólido de elementos derivados de hueso que están unidos entre sí a través de enlaces químicos formados entre el colágeno expuesto en su superficie.

15 Descripción de la técnica relacionada

El uso de hueso de autoinjerto, hueso de injerto homólogo y hueso de injerto heterólogo se conoce bien tanto en la medicina humana como en la medicina veterinaria. Véase Stevenson *et al.*, "Clinical Orthopedics and Related Research", 323, p. 66-74 (1996). En concreto, se sabe que el hueso transplantado proporciona soporte, promueve la cicatrización, rellena las cavidades óseas, separa elementos óseos tales como los cuerpos vertebrales, promueve la fusión y estabiliza las zonas de fractura. Más recientemente, se ha desarrollado el hueso procesado en formas para su uso en nuevas aplicaciones quirúrgicas, o como nuevos materiales para implantes que anteriormente se hacían con materiales derivados de fuentes no biológicas.

25 El documento WO98/00183 revela una matriz de colágeno que contiene agentes anti-angiogénicos y agentes de proliferación. Es posible unir la matriz a la superficie del cartílago usando transglutaminasa.

El documento US-A-4623553 revela un procedimiento para producir un sustituto óseo a partir de colágeno y un componente mineral. El sustituto es sometido a un entrecruzamiento seguido de un moldeado.

30 El documento EP-A-411925 revela procedimientos de entrecruzamiento de material proteico, tal como colágeno, que usan la radiación tal que se puede usar para implantes y tendones artificiales.

35 El documento EP-A-693523 describe matrices basadas en colágeno entrecruzado en forma de láminas de colágeno para su uso en lesiones óseas. El agente de entrecruzamiento es un azúcar reductor.

El documento US-A-4932973 revela implantes de matriz ósea que están parcial o completamente desmineralizados. La matriz está perforada.

40 El documento EP-A-243151 revela un gel para el cultivo de células animales.

El documento WO96/39203 describe composiciones de osteoimplante de partículas óseas desmineralizadas (pudiendo ser las partículas virutas, tiras, anillos, palillos para fósforos, cuñas, en forma de polvo fino o grueso) que han sido sometidas a un entrecruzamiento con, por ejemplo, glutaraldehído.

45 La patente estadounidense n.º: 4.678.470 describe un material de injerto óseo no laminado producido a partir de hueso mediante un procedimiento que incluye el curtido con glutaraldehído. El hueso puede ser pulverizado, usado como un bloque grande o torneado hasta una forma determinada. El teñido estabiliza el material además de volverlo no antigénico. El material óseo también puede estar desmineralizado.

50 El colágeno es un biomaterial estructural natural y es un componente de los tejidos conjuntivos, incluyendo el hueso, en todas las especies de vertebrados. El colágeno nativo es una cadena de aminoácidos rica en glicina dispuesta en una hélice triple y que puede ser entrecruzada mediante una variedad de procedimientos.

55 La transglutaminasa de los tejidos se describe como eficaz en el aumento de la resistencia de adherencia en la interfase cartílago-cartílago. Véase Jurgensen, K., *et al.*, "The Journal of Bone and Joint Surgery", 79-A (2), 185-193 (1997).

60 La patente estadounidense n.º: 5.507.813 describe una lámina implantable quirúrgicamente formada a partir de partículas óseas alargadas, opcionalmente desmineralizada, que contiene ingredientes biocompatibles, adhesivos, cargas, plastificantes, etc.

65 La patente estadounidense n.º: 4.932.973 revela una matriz ósea orgánica artificial con orificios o perforaciones que se extienden en el interior de la matriz ósea orgánica. Los orificios o las perforaciones están indicados para que sean centros de cartílago y la inducción de hueso posterior al implante de la matriz ósea.

ES 2 315 006 T3

La patente estadounidense n.º: 4.394.370 revela un material de injerto óseo de tipo esponjoso de una pieza fabricado a partir de polvo óseo completamente desmineralizado o hueso microparticulado, y colágeno reconstituido. El injerto de tipo esponjoso está opcionalmente entrecruzado con glutaraldehído.

5 En la patente estadounidense n.º: 5.683.459, se describe otro implante poroso de una pieza. El implante está formado por una macroestructura polimérica biodegradable que está estructurada como una malla de celdas abiertas de interconexión y una microestructura polimérica biodegradable formada por sustancias molidas quimiotácticas tales como el ácido hialurónico.

10 **Resumen de la invención**

La invención se define en la reivindicación 1 que se presenta más adelante. Las reivindicaciones dependientes se dirigen a las características óptimas y preferidas. La presente invención proporciona un osteoimplante que, debido a enlaces químicos formados entre el colágeno expuesto en la superficie de los elementos óseos parcialmente desmineralizados adyacentes de los que el osteoimplante está fabricado, presenta una buena resistencia mecánica, es biocompatible y, en una realización preferida, mediante su actividad de cicatrización ósea y su capacidad de contener sustancias inductoras del crecimiento óseo, puede promover y/o acelerar el crecimiento de huesos nuevos.

20 Por lo tanto, un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un osteoimplante formado por un agregado sólido de elementos derivados de hueso, estando los elementos derivados de hueso adyacentes unidos entre sí a través de enlaces químicos entre el colágeno expuesto en su superficie, y que posee buena resistencia mecánica y biocompatibilidad.

25 Otro objeto de esta invención consiste en proporcionar un osteoimplante que puede incluir opcionalmente otro componente tal como una partícula o fibra de refuerzo, cargas, sustancias inductoras del crecimiento óseo, tales como sustancias médica/quirúrgicamente útiles y combinaciones de las mismas.

30 Otro objetivo de la invención consiste en proporcionar un osteoimplante que posee una red de poros, perforaciones, aberturas, canales o espacios que permiten y potencian la penetración de materiales de cicatrización ósea endógenos o exógenos y el suministro sanguíneo, y que simultáneamente proporciona un medio para incorporar una o más sustancias de cicatrización ósea.

35 Otro objetivo más de la presente invención consiste en proporcionar un osteoimplante que pueda ser conformado en una variedad de formas y tamaños que no están restringidos por limitaciones impuestas por el tamaño y/o el tipo de los huesos donantes que están disponibles para la construcción del osteoimplante.

También es un objetivo de la invención proporcionar un procedimiento para fabricar lo que proporcionará un resistente osteoimplante biocompatible de cualquier tamaño y/o forma para su implantación.

40 Para conseguir éstos y otros objetivos de la invención, se proporciona un osteoimplante que comprende un agregado sólido de láminas derivadas de hueso estando las láminas derivadas de hueso adyacentes unidas entre sí mediante enlaces químicos entre el colágeno expuesto en su superficie.

45 Además de acuerdo con la invención, se proporciona un procedimiento para la fabricación de un osteoimplante que comprende proporcionar un número de láminas derivadas de hueso que presentan colágeno expuesto en la superficie y formar enlaces químicos entre el colágeno expuesto en la superficie para unir las láminas en un agregado sólido.

50 El osteoimplante de la presente invención posee una ventaja significativa frente a la técnica anterior en cuanto a su capacidad para ser biocompatible, no antigénico y para proporcionar una buena resistencia mecánica.

Otra ventaja importante del osteoimplante de la presente memoria frente a los implantes de la técnica anterior se basa en su capacidad para funcionar como vehículo de, así como para difundir eficazmente, una o más sustancias inductoras del crecimiento óseo que promuevan un nuevo crecimiento óseo y/o aceleren la cicatrización.

55 El término “osteogénico”, como se usa en la presente memoria, se entenderá como el referido a la capacidad de una sustancia para inducir la formación de nuevos huesos mediante la participación de células vivas de dentro de la sustancia.

60 El término “osteoconductor”, como se usa en la presente memoria, se entenderá como el referido a la capacidad de una sustancia o de un material para proporcionar superficies biológicamente inertes que estén abiertas al crecimiento de nuevo hueso huésped.

65 El término “osteoinductor”, como se usa en la presente memoria, se entenderá como el referido a la capacidad de una sustancia para reclutar células procedentes del huésped que tengan el potencial de reparar el tejido óseo.

El uso de la expresión “elementos derivados de hueso” se entenderá como el referido a piezas de hueso de cualquier variedad de tamaños, espesores y configuraciones incluyendo partículas, fibras, tiras, láminas gruesas a delgadas, etc., que se pueden obtener mediante la trituración, el corte en tiras, el corte o el torneado del hueso entero.

La expresión “colágeno expuesto en la superficie” se entenderá como la referida al resultado obtenido mediante la desmineralización de los elementos derivados de hueso anteriormente mencionados, variando la desmineralización de sustancialmente completa (en cuyo caso los elementos derivados de hueso son principalmente colágeno) a parcial o superficial (en cuyo caso sólo las superficies de los elementos derivados de hueso presentan colágeno expuesto).
 5 La desmineralización parcial o superficial produce elementos derivados de hueso que tienen una región de unión superficial, concretamente, colágeno expuesto conservando a la vez una región de refuerzo, concretamente, una región mineralizada no afectada de los elementos derivados de hueso.

10 **Breve descripción de las figuras**

A continuación, se describen diversas realizaciones con referencia a las figuras, en las que:

15 La Fig. 1 es una vista transversal de hueso de la región diafisaria que ha sido cortada longitudinalmente en varias láminas de hueso cortical;

20 La Fig. 2 es una vista en perspectiva ampliada de un osteoimplante de la invención que posee láminas de hueso parcialmente desmineralizado en su superficie y un interior formado por hueso mineralizado o parcialmente desmineralizado;

La Fig. 3 es una vista de un fémur humano que muestra un osteoimplante de la invención, como se muestra en la Fig. 3A, conformado como un sustituto óseo femoral;

25 La Fig. 4 es una vista parcial de la columna vertebral humana que muestra un osteoimplante de la invención en forma de disco instalado en un punto intervertebral;

Las Fig. 5 y 5A son vistas de un cráneo humano que muestra un osteoimplante de la invención conformado como un sustituto del hueso parietal;

30 La Fig. 6 es una vista en perspectiva ampliada de un osteoimplante de la invención que posee capas alternas de láminas y cubos óseos con canales entre los cubos.

La Fig. 7 es una vista parcial de la columna vertebral humana que muestra la instalación del osteoimplante de la Fig. 6 en un punto de fusión de protuberancias intertransversales posterolaterales.

35 La Fig. 8A es una vista en perspectiva ampliada de un osteoimplante de la invención que posee capas de láminas óseas unidas entre sí mediante enlaces químicos formados mediante la catálisis con transglutaminasa tisular, según lo mostrado en la Fig. 8.

40 **Descripción de las realizaciones preferidas**

El osteoimplante de la presente invención comprende un agregado sólido de láminas derivados de hueso que tienen enlaces químicos entre las moléculas de colágeno expuestas en su superficie uniendo así las láminas óseas adyacentes entre sí. Para exponer el colágeno localizado sobre la superficie exterior del hueso, las láminas óseas deben estar al menos parcialmente desmineralizadas. Los procedimientos de desmineralización eliminan el componente mineral del hueso empleando soluciones ácidas. Los procedimientos tales como los usados por la presente invención son conocidos en la técnica, como, por ejemplo, Reddi *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 69, p 1601-1605 (1972). La fuerza de la solución ácida, la forma del hueso y la duración del tratamiento de desmineralización determinarán el grado de desmineralización. A este respecto, se puede hacer referencia a Lewandrowski *et al.*, *J. Biomed Materials Res.* 31, p 365-372 (1996). Las fuentes de los elementos derivados de hueso de la presente memoria incluyen hueso cortical y esponjoso, y son preferiblemente homólogas, pero también incluyen fuentes heterólogas tales como el hueso bovino y porcino.

55 Cuando se preparan de elementos derivados de hueso que sólo están superficialmente desmineralizados, el osteoimplante de la presente memoria tenderá a poseer una resistencia a la compresión bastante elevada, p. ej., una que se aproxime a la del hueso natural. Por consiguiente, cuando se desea un osteoimplante que presente una resistencia a la compresión relativamente elevada, p. ej., del orden de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 MPa, y preferiblemente, de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 MPa, se hace necesario el empleo de láminas derivadas de hueso que conserven una alta proporción de su contenido mineral original o, dicho de otro modo, que sólo estén superficialmente desmineralizadas.

65 Además de contener láminas derivadas de hueso, el osteoimplante de esta invención puede poseer opcionalmente uno o más componentes distintos tales como partículas de refuerzo, fibras, cargas, sustancias inductoras del crecimiento óseo, adhesivos, plastificantes, agentes flexibilizantes, agentes facilitadores de la hidratación, agentes bioestáticos/biocidas, sustancias que confieren radio-opacidad, mallas metálicas y similares. Los ejemplos de partículas de refuerzo incluyen hueso cortical y esponjoso completamente mineralizado, y hueso cortical y esponjoso parcialmente desmineralizado en cualquier forma, incluyendo partículas, láminas y piezas óseas conformadas; grafito o carbono pi-

rolfítico. Los ejemplos de cargas incluyen material mineral tal como hidroxiapatita, fosfato de tricalcio y otras sales de calcio, polvo óseo, hueso cortical o esponjoso completamente mineralizado y parcial o completamente desmineralizado en cualquier forma, incluyendo partículas tales como polvo óseo desmineralizado (o “matriz ósea desmineralizada” como también se puede denominar), láminas y piezas óseas conformadas, grafito o carbono pirolítico, biovidrio u otros
 5 polímeros biocerámicos, o naturales o sintéticos, p. ej., polímeros bioabsorbibles tales como poliglicólido, polilactida, copolímero de glicólido-lactida y similares, y materiales no bioabsorbibles tales como almidones, polimetil-metacrilato, politetrafluoroetileno, poliuretano, polietileno y nylon. Los plastificantes, agentes flexibilizantes y agentes facilitadores de la hidratación adecuados incluyen compuestos de polihidroxilo líquidos tales como glicerol, monacetina, diacetina y mezclas de los mismos. Los agentes bioestáticos/biocidas adecuados incluyen antibióticos, povidona,
 10 azúcares y mezclas de los mismos; los agentes superficiales adecuados incluyen tensioactivos no iónicos, catiónicos, aniónicos y anfóteros biocompatibles, y mezclas de los mismos. El osteoimplante también puede poseer sustancias inductoras del crecimiento óseo que incluyen cualquiera de una variedad de sustancias médica y/o quirúrgicamente útiles que se describen más adelante.

15 El osteoimplante puede poseer una o más cavidades que, si se desea, pueden comunicarse con la superficie del implante a través de poros, aberturas, perforaciones o canales proporcionados a este efecto y que varían de un diámetro medio de unos pocos micrómetros a varios milímetros. Tales cavidades y sus poros, aberturas, perforaciones y canales asociados pueden estar parcial o completamente llenos de una o más sustancias médica/quirúrgicamente útiles que promueven o aceleran el crecimiento de nuevos huesos o la cicatrización ósea debido a, p. ej., cierto efecto osteogénico,
 20 osteoconductor y/o osteoinductor. Las sustancias útiles de este tipo que se pueden incorporar al osteoimplante de esta invención incluyen, p. ej., colágeno, derivados insolubles de colágeno, etc., y sólidos y/o líquidos solubles disueltos en los mismos, p. ej., agentes antivirales, particularmente, aquéllos eficaces frente el VIH y la hepatitis; antimicrobianos y/o antibióticos tales como la eritromicina, bacitracina, neomicina, penicilina, polimixina B, tetraciclinas, viomicina, cloromicetina y estreptomycinas, cefazolina, ampicilina, azactam, tobramicina, clindamicina y gentamicina, etc.;
 25 azúcares biocidas/bioestáticos tales como dextrosa, glucosa, etc.; aminoácidos, péptidos, vitaminas, elementos inorgánicos, co-factores para la síntesis de proteínas; hormonas, tejido endocrino o fragmentos de tejido; sintetizadores; enzimas tales como colagenasa, peptidasas, oxidasas, etc.; andamios celulares de polímeros con células parenquimales; fármacos angiogénicos y vehículos poliméricos que contienen tales fármacos; retículas de colágeno; agentes antigénicos; agentes citoesqueléticos; fragmentos de cartílago, células vivas tales como condrocitos, células de médula
 30 ósea, extractos naturales, trasplantes de tejidos, hueso, hueso desmineralizado, tejidos autógenos, tales como sangre, suero, tejido blando, médula ósea, etc.; bioadhesivos, proteínas morfogénicas óseas (PMO), factor de crecimiento de transformación (FCT-beta), factor de crecimiento de tipo insulina (FCI-1); hormonas de crecimiento tales como somatotropina; digestores óseos, agentes antitumorales; inmunosupresores; agentes angiogénicos tales como factor de crecimiento básico de fibroblastos (FCFb); potenciadores de la permeabilización, p. ej., ésteres de ácidos grasos tales
 35 como monoésteres de laureato, miristato y estearato de polietilenglicol, derivados de enamina, alfa-ceto aldehídos, etc.; y ácidos nucleicos. Éstas sustancias y sustancias médica/quirúrgicamente útiles similares se pueden incorporar en el osteoimplante de esta invención o en cualquiera de sus elementos derivados de hueso constituyentes u otros componentes durante cualquier etapa del montaje del implante. Los procedimientos adecuados de incorporación incluyen revestimiento, saturación por inmersión, empaquetado, etc. Las cantidades de sustancias médica/quirúrgicamente útiles
 40 utilizadas pueden variar ampliamente, siendo los niveles óptimos fácilmente determinados en un caso específico mediante experimentación rutinaria.

Se pueden proporcionar osteoimplantes de cualquier tamaño y/o configuración deseado, p. ej., mediante el torneado u otras operaciones de conformación mecánica tales como el moldeo a presión. Se puede usar una modelización
 45 por ordenador de un determinado implante seguida por un control por ordenador de la forma del implante para proporcionar un osteoimplante de forma intrincada que se adopte de manera específica al sitio de aplicación deseado con una gran precisión.

Pertenece al ámbito de la invención complementar o aumentar las características de conservación de la forma y/o
 50 la resistencia mecánica del osteoimplante, p. ej., mediante la adición de cierres mecánicos tales como clavos, tornillos, espigas, etc., que se puedan fabricar con materiales naturales o sintéticos y bioabsorbibles, así como con materiales no bioabsorbibles, mediante el uso de una soldadura de tejidos por láser o una unión ultrasónica, etcétera. En esas realizaciones del osteoimplante que son montadas a partir de láminas derivadas de hueso relativamente grandes, es posible proporcionar tales elementos con características de interengranaje mecánico, p. ej., características de caja y
 55 espiga o de mortaja y espiga, que faciliten su montaje en el producto final y/o para fijar los elementos entre sí de una manera más segura.

El osteoimplante de la presente memoria pretende ser aplicado en un punto con defecto óseo, p. ej., un punto resultante de una lesión, un defecto surgido en el transcurso de una cirugía, una infección, un tumor maligno o una
 60 malformación en el desarrollo. El osteoimplante, de un tamaño y una forma adecuadas según sea necesario, se puede utilizar como injerto o sustituto en una amplia variedad de procedimientos ortopédicos, neuroquirúrgicos, y de cirugía oral y maxilofacial tales como la reparación de fracturas y no uniones simples y compuestas, las fijaciones externas e internas, las reconstrucciones de articulaciones tales como la artrodesis, la artroplastia general, la artroplastia de copa de la cadera, el reemplazo de la cabeza femoral y humeral, el reemplazo de la superficie de la cabeza femoral y el
 65 reemplazo de articulaciones total, las reparaciones de la columna vertebral incluyendo la fusión espinal y la fijación interna, la cirugía tumoral, p. ej., el relleno de déficits, la discectomía, la laminectomía, la escisión de los tumores de la médula espinal, las operaciones torácicas y cervicales anteriores, la reparación de las lesiones espinales, los tratamientos de la escoliosis, la lordosis y la cifosis, la fijación intermaxilar de fracturas, la mentoplastia, el reemplazo

de la articulación temporomandibular, el aumento y la reconstrucción del reborde alveolar, injertos óseos sobrepuestos, colocación y revisión de implantes, elevaciones de senos, etc. Los huesos específicos que pueden ser reparados con o reemplazados por el osteoimplante de la presente memoria incluyen el etmoides, frontal, nasal, occipital, parietal, temporal, maxilar inferior, maxilar superior, cigomáticos, vértebra cervical, vértebra torácica, vértebra lumbar, sacro, costilla, esternón, clavícula, escápula, húmero, radio, cúbito, huesos del carpio, huesos del metacarpo, falanges, fion, isquion, pubis, fémur, tibia, peroné, rótula, calcáneo, huesos tarsianos y metatarsianos.

El procedimiento de fabricación del osteoimplante de la presente invención comprende proporcionar una cantidad de láminas derivadas de hueso que inicialmente presentan colágeno expuesto en la superficie y que, posteriormente, forman enlaces químicos entre el colágeno expuesto en la superficie de los elementos derivados de hueso adyacentes para unir los elementos en un agregado sólido.

El procedimiento preferido de formación de enlaces químicos es mediante la reacción química.

Los agentes de entrecruzamiento químicos incluyen aquéllos que contienen grupos reactivos bifuncionales o multifuncionales, y que reaccionan con grupos funcionales sobre aminoácidos tales como el grupo épsilon-amino-funcional de la lisina o la hidroxil-lisina, o los grupos carboxi-funcionales de los ácidos aspártico y glutámico. Al reaccionar con múltiples grupos funcionales en las mismas o diferentes moléculas de colágeno, el agente de entrecruzamiento químico que reacciona forma un puente cruzado de refuerzo.

Los agentes de entrecruzamiento químicos adecuados incluyen: mono- y dialdehídos, incluyendo glutaraldehído y formaldehído; compuestos de poliepoxilo tales como poliglicidaleséteres de glicerol, diglicidaleséteres de polietilenglicol y otros poliepoxi- y diepoxiglicidaleséteres; agentes de curtido que incluyen óxidos metálicos polivalentes tales como el dióxido de titanio, el dióxido de cromo, el dióxido de aluminio, la sal de zirconio, así como taninos orgánicos y otros óxidos fenólicos derivados de plantas; compuestos químicos para la esterificación de grupos carboxilo seguida por la reacción con hidracida para formar funcionalidades de acil-azida activadas en el colágeno; dicitohexil-carbodiimida y sus derivados, así como otros agentes de entrecruzamiento heterobifuncionales; diisocianato de hexametileno; los azúcares, incluyendo la glucosa, también se entrecruzarán con el colágeno.

Los biomateriales entrecruzados con glutaraldehído tienen tendencia a sobrecalcificarse en el cuerpo. En esta situación, si fuera necesario, se pueden usar agentes de control de la calcificación con los agentes de entrecruzamiento de aldehídos. Estos agentes de control de la calcificación incluyen: dimetil-sulfóxido (DMSO), tensioactivos, difosfonatos, ácido aminooleico e iones metálicos, por ejemplo, iones de hierro y de aluminio. Las concentraciones de estos agentes de control de la calcificación se pueden determinar mediante la experimentación rutinaria por los expertos en la técnica.

El entrecruzamiento químico implica exponer los elementos derivados de hueso que presentan colágeno expuesto en la superficie al agente de entrecruzamiento químico, bien colocando los elementos en una solución del agente de entrecruzamiento químico o exponiéndolos a los vapores del agente de entrecruzamiento químico en condiciones apropiadas para el tipo concreto de reacción de entrecruzamiento. Tales condiciones incluyen: un pH y una temperatura adecuados, y para duraciones que varían de minutos a días, en función del nivel de entrecruzamiento deseado, y la actividad del agente de entrecruzamiento químico. Posteriormente se lava el osteoimplante para eliminar todos los lixiviados del producto químico.

Cuando se emplea un tratamiento enzimático, las enzimas útiles incluyen aquéllas conocidas en la técnica que son capaces de catalizar las reacciones de entrecruzamiento sobre proteínas o péptidos, preferiblemente, moléculas de colágeno, p. ej., la transglutaminasa según lo descrito en Jurgensen *et al.*, "The Journal of Bone and Joint Surgery", 79-A (2), 185-193 (1997).

La formación de enlaces químicos también se puede realizar mediante la aplicación de energía. Un modo de formar enlaces químicos mediante la aplicación de energía es mediante el uso de procedimientos conocidos para formar iones de oxígeno altamente reactivos generados a partir de gas atmosférico, que a su vez, promueve los entrecruzamientos del oxígeno entre el colágeno expuesto en la superficie. Tales procedimientos incluyen usar energía en forma de luz ultravioleta, energía de microondas y similares. Otro procedimiento que utiliza la aplicación de energía es un procedimiento conocido como la foto-oxidación mediada por colorantes en la que se usa un colorante químico bajo la acción de la luz visible para entrecruzar el colágeno expuesto en la superficie.

Otro procedimiento para formar enlaces químicos es mediante el tratamiento de deshidratación térmica que usa calor combinado y la eliminación lenta del agua, preferiblemente, al vacío, para conseguir el entrecruzamiento de los elementos derivados de hueso. El procedimiento implica la combinación química de un grupo hidroxilo procedente de un grupo funcional de una molécula de colágeno y un ión de hidrógeno procedente de un grupo funcional de otra molécula de colágeno que reacciona para formar agua que luego es eliminada resultando en la formación de un enlace entre las moléculas de colágeno.

En referencia a las figuras, según se muestra en la Fig. 1, se secciona la parte cortical del hueso 10 tomado de la región diafisaria en láminas de hueso cortical 11 de anchura variable cortando el hueso longitudinalmente. Si se desea, las láminas de hueso cortical 11 se pueden cortar más hasta conseguir un tamaño y una forma uniformes, como en las láminas derivadas de hueso 21 del osteoimplante 20 mostrado en la Fig. 2.

ES 2 315 006 T3

La Fig. 2 ilustra un osteoimplante 20 que comprende láminas derivadas de hueso cortical 21 que tienen una superficie exterior total o parcialmente desmineralizada con colágeno expuesto en la superficie y un núcleo desmineralizado parcialmente o no desmineralizado 22. Alternativamente, se pueden fabricar una o más láminas derivadas de hueso a partir de hueso sustancialmente completamente desmineralizado. Además, las láminas derivadas de hueso pueden estar revestidas de otro componente tal como polvo óseo desmineralizado. Toda la estructura tiene colágeno entrecruzado sobre láminas derivadas de hueso adyacentes para proporcionar una mayor adhesión entre ellas. El espesor total del osteoimplante será comúnmente de al menos aproximadamente 2 a aproximadamente 20 mm. El osteoimplante 20 puede ser cortado, torneado y/o formado de otro modo para que adopte la forma o las dimensiones deseadas para la implantación en un cuerpo. De este modo, como se muestra en la Fig. 3A, se puede fabricar un osteoimplante con forma sustancialmente cilíndrica 30 para su uso como un sustituto de segmento óseo largo 31 para un fémur 32 de la Fig. 3. Para formar un cilindro, se puede formar un osteoimplante sustancialmente cuadrado o rectangular en un torno hasta obtener el diámetro necesario. Se puede formar una cavidad eliminando material óseo con, por ejemplo, una taladradora o, alternativamente, se puede formar una cavidad mediante el montaje de capas apropiadamente configuradas de elementos derivados de hueso.

Según lo mostrado en la Fig. 4, se muestra un osteoimplante en forma de disco 40 insertado en el punto del fibrocartílago intervertebral 41 sobre el lado anterior de la columna vertebral 42.

En la Fig. 5, se da un tamaño y una forma a un osteoimplante parietal 50 para que forme parte del hueso parietal del cráneo 51 de la Fig. 5A.

En la Fig. 6, se fabrica el osteoimplante 60 a partir de secciones laminares derivadas de hueso 61 de hueso cortical desmineralizado superficialmente y a partir de secciones cúbicas derivadas de hueso 62 del hueso esponjoso superficialmente desmineralizado de corte transversal cuadrado uniforme. Estos constituyentes laminares y cúbicos se disponen en capas alternas según lo mostrado. Tras el montaje, se somete la estructura a un tratamiento para el entrecruzamiento. Debido a la estructura abierta del osteoimplante 60 resultante del patrón de canales 63, el osteoimplante permite la penetración vascular o el crecimiento hacia el interior de hueso huésped en el mismo y/o la difusión de una o más sustancias médica/quirúrgicamente útiles desde el mismo. El osteoimplante 60 se muestra instalado como un injerto espinal sobrepuesto unido por la inserción de protuberancias transversales 71 en canales 63 para la fusión de protuberancias intertransversales posterolaterales sobre la columna vertebral 70 de la Fig. 7.

En la Fig. 8A, el osteoimplante 80 comprende láminas derivadas de hueso 81 que tienen una superficie exterior completa o parcialmente desmineralizada. Como se muestra en la Fig. 8, una lámina derivada de hueso tiene un lado revestido de transglutaminasa tisular 83, estando la superficie complementaria de la lámina adyacente revestida de una solución de CaCl_2 82. Como el osteoimplante 80 está montado, el contacto entre los dos lados complementarios de las láminas derivadas de hueso da como resultado la catalización por parte de la transglutaminasa tisular 83 del entrecruzamiento del colágeno en la interfase de las láminas derivadas de hueso adyacentes 81.

Los siguientes ejemplos son otras ilustraciones del osteoimplante de esta invención.

Ejemplo 1

Se cortó en sentido longitudinal una sección cortical de hueso procedente de la región diafisaria mientras se humedecía continuamente con agua en láminas de un espesor de aproximadamente 1,5 mm usando una sierra con hoja de diamante. Entonces se congelaron las láminas derivadas de hueso cortical hasta -70°C y se criodesecaron durante 48 horas, y posteriormente, se colocaron en una solución en exceso de HCl 0,6N durante 1,5 horas con una agitación constante, se lavaron con agua durante 5 minutos y se empaparon durante 1,5 horas en solución salina tamponada con fosfato BupH. Se montaron las láminas derivadas de hueso en una estructura laminar y se sujetaron con una abrazadera. La estructura sujetada con abrazadera fue luego colocada en una solución de formalina tamponada neutra al 10% durante 48 horas para entrecruzar las superficies de colágeno expuestas. Tras el entrecruzamiento, se retiró la abrazadera y se colocó la estructura en un recipiente dejando que se aclarara bajo agua corriente durante varias horas. Se cortó el osteoimplante para darle forma sobre una sierra de cinta y luego se colocó en una solución acuosa de glicerol en exceso. Tras siete horas, se retiró la solución en exceso y se criodesecó el osteoimplante.

Ejemplo 2

(Eliminado)

Ejemplo 3

Se trataron láminas derivadas de hueso procedentes de hueso cortical humano, de un espesor de aproximadamente 1 mm por 7 mm de ancho y 50 mm de largo, durante 10 minutos en HCl 0,6N para exponer el colágeno de la superficie. Se trataron cubos derivados de hueso procedentes de hueso esponjoso humano, de 10 mm x 10 mm, para exponer el colágeno superficial en los bordes exteriores de los cubos. Se lavaron con agua todas las láminas y los cubos derivados de hueso. Se montaron las partes junto con láminas derivadas de hueso que bordeaban los cubos y se sujetaron con una abrazadera en su sitio. Entonces se colocó el constructo en una solución de formalina tamponada neutra al 10% durante 3 horas para entrecruzar el colágeno expuesto en la superficie. Se lavó entonces el osteoimplante resultante en agua y se cortó para darle forma sobre una sierra de cinta. Véase la Fig. Fig. 6.

ES 2 315 006 T3

Ejemplo 4

Se desmineralizaron superficialmente láminas derivadas de hueso cortical humano de un espesor de aproximadamente 1 mm durante 15 minutos en HCl 0,6N, luego se lavaron con agua corriente. Se reconstituyó transglutaminasa tisular para proporcionar una solución de 1 mg/ml. Se secó la superficie de cada lámina derivada de hueso desmineralizado del constructo con papel secante, luego se aplicó una superficie de $40 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ de transglutaminasa tisular por un lado y se aplicó un volumen equivalente de solución de CaCl_2 0,1M en la superficie complementaria de la siguiente lámina derivada de hueso desmineralizado. Se repitió esto consecutivamente. Se sujetó con abrazaderas el osteoimplante resultante y se colocó en una cámara de humedad para promover el entrecruzamiento durante aproximadamente 30 minutos, y luego se lavó en agua.

Ejemplo 5

Se desmineralizaron superficialmente láminas derivadas de hueso cortical de un espesor de aproximadamente 2 mm en solución de HCl 0,6N durante 1 hora con una agitación constante. Entonces se revistieron láminas derivadas de hueso con polvo de hueso desmineralizado seco que tenía un tamaño de partícula de 300 micrómetros o menor y se montó en capas. Se sujetó el constructo con abrazaderas en su sitio, y se colocó en una solución de formalina tamponada neutra al 10% durante 12 horas para permitir el entrecruzamiento del colágeno. Se lavó el osteoimplante resultante en agua para eliminar los compuestos químicos en exceso.

ES 2 315 006 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un osteoimplante que comprende un agregado sólido de elementos derivados de hueso, siendo dichos elementos láminas dispuestas en capas de hueso cortical que son cortes longitudinales de la región diafisaria de un hueso, al menos parcialmente desmineralizados para obtener una región de unión superficial del colágeno expuesto, estando los elementos derivados de hueso adyacentes unidos entre sí a través de enlaces químicos entre el colágeno expuesto en su superficie.
- 10 2. El osteoimplante de la reivindicación 1, en el que los elementos derivados de hueso son láminas superficialmente desmineralizadas.
3. El osteoimplante de la reivindicación 1, en el que los elementos derivados de hueso son láminas completamente desmineralizadas.
- 15 4. El osteoimplante de la reivindicación 1 que posee un corte transversal para al menos una parte de su longitud que es, o se aproxima a, un círculo, un óvalo o un polígono, poseyendo el implante opcionalmente una cavidad para al menos una parte de su longitud.
- 20 5. El osteoimplante de la reivindicación 1 configurado como un injerto.
6. El osteoimplante de la reivindicación 1 configurado como un sustituto de un hueso o de una sección del mismo.
7. El osteoimplante de la reivindicación 1 configurado como un inserto intervertebral, un hueso largo, un hueso craneal, un hueso de la pelvis, o un hueso de la mano o del pie, o una sección del mismo.
- 25 8. El osteoimplante de la reivindicación 1 que posee una resistencia a la compresión de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 MPa.
- 30 9. El osteoimplante de la reivindicación 1 que posee una resistencia a la compresión de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 MPa.
10. El osteoimplante de la reivindicación 1 que posee un agente facilitador de la hidratación.
- 35 11. El osteoimplante de la reivindicación 1, en el que el agente facilitador de la hidratación es glicerol.
12. Un procedimiento para la fabricación de un osteoimplante que comprende:
- 40 a) proporcionar una cantidad de elementos derivados de hueso que presentan inicialmente colágeno expuesto en la superficie, siendo dichos elementos láminas dispuestas en capas de hueso cortical que son cortes longitudinales de la región diafisaria de un hueso, al menos parcialmente desmineralizados para obtener una región de unión superficial del colágeno expuesto; y
- 45 b) formar enlaces químicos entre el colágeno expuesto en la superficie de los elementos derivados de hueso adyacentes para unir dichos elementos en un agregado sólido.
13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que los elementos derivados de hueso son láminas completamente desmineralizadas.
- 50 14. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que los enlaces químicos se forman mediante la puesta en contacto de elementos derivados de hueso con un agente de entrecruzamiento químico para formar enlaces químicos entre el colágeno expuesto en la superficie de los elementos derivados de hueso adyacentes.

55

60

65

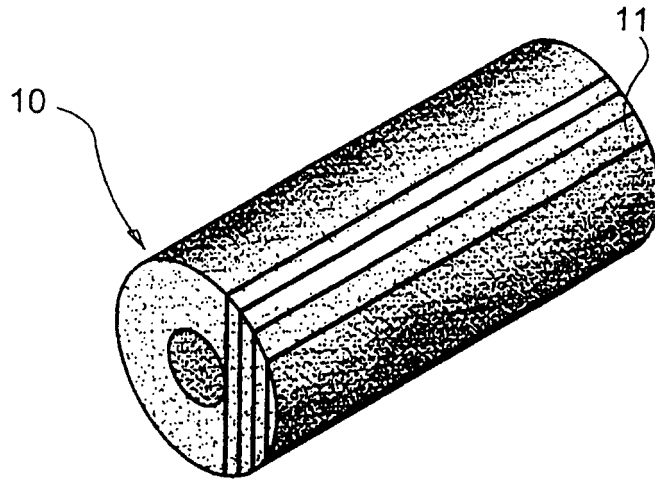


FIG. 1

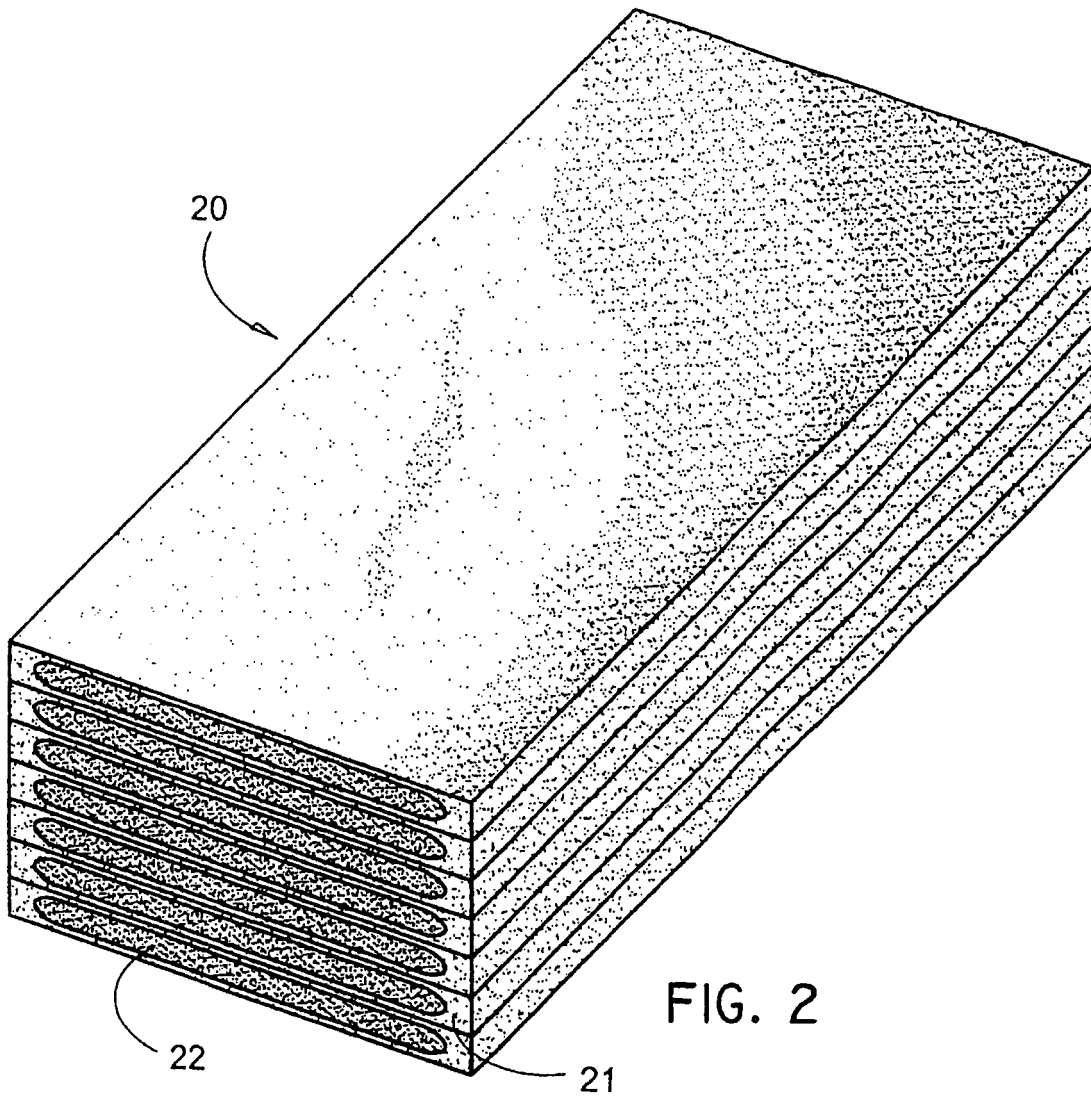


FIG. 2

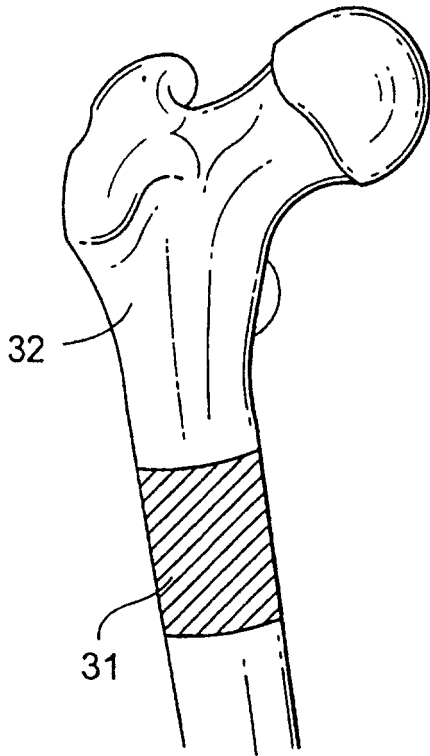


FIG. 3

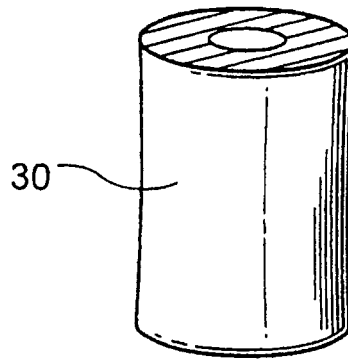


FIG. 3A

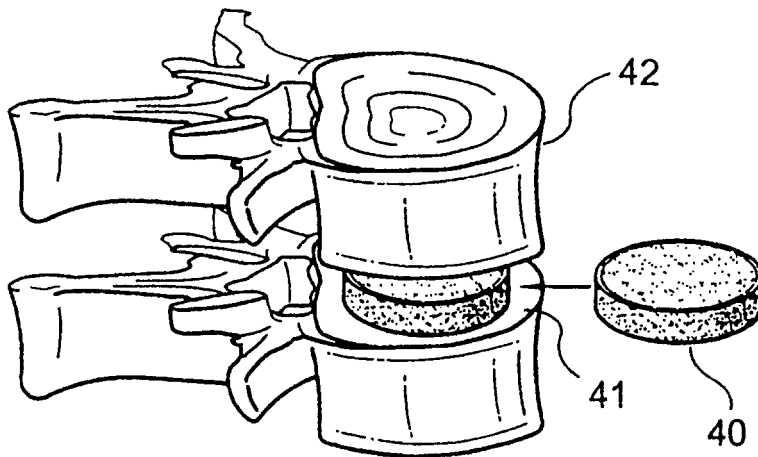


FIG. 4

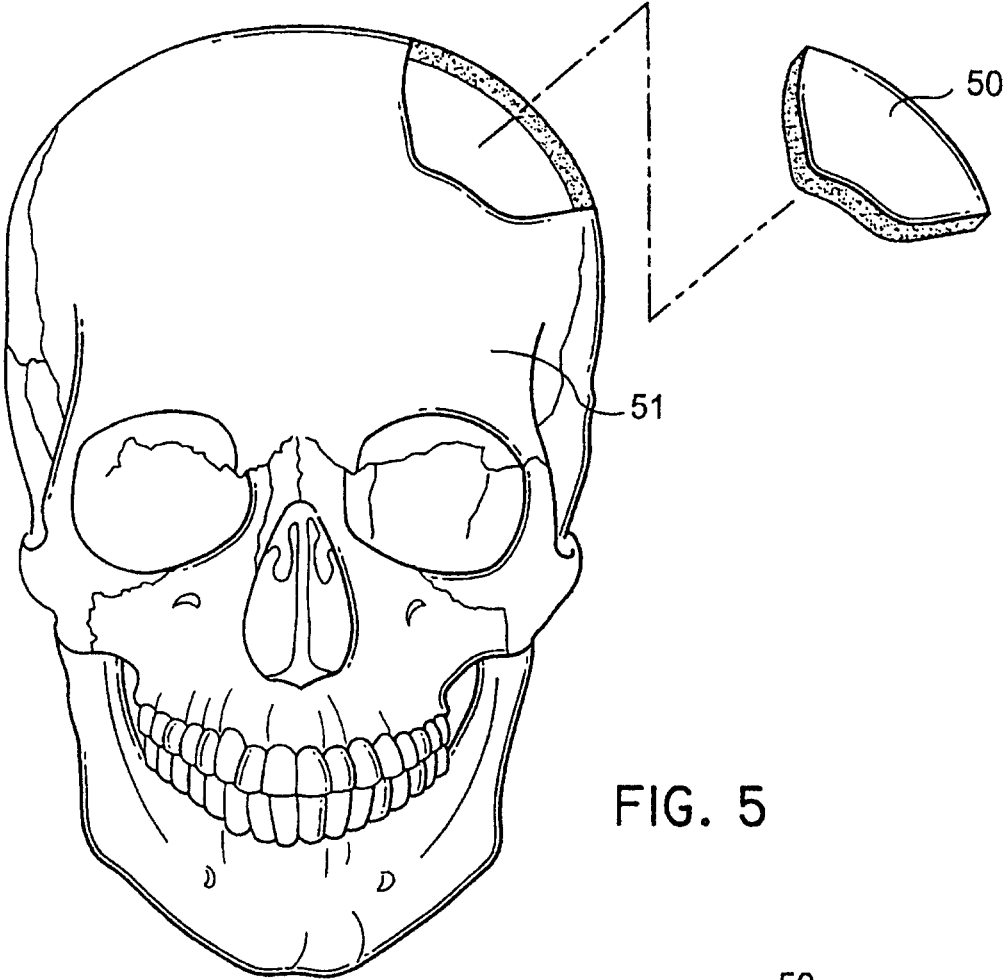


FIG. 5

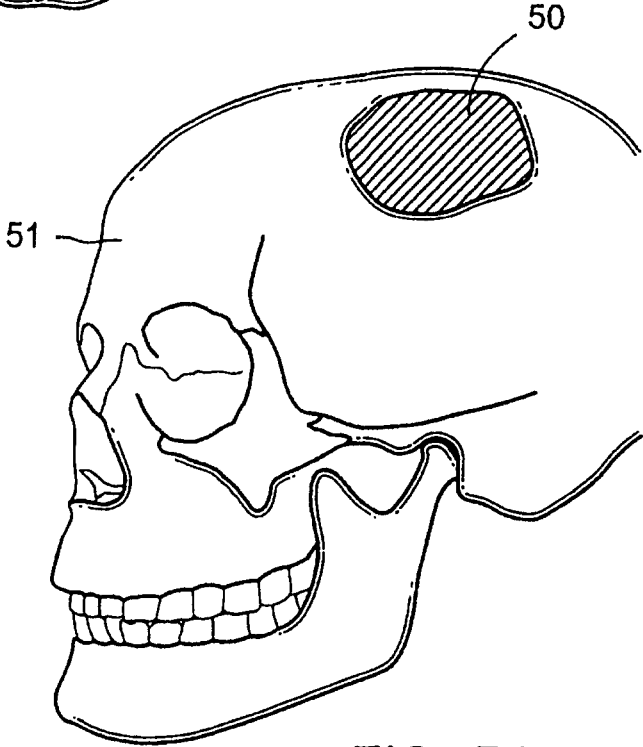


FIG. 5A

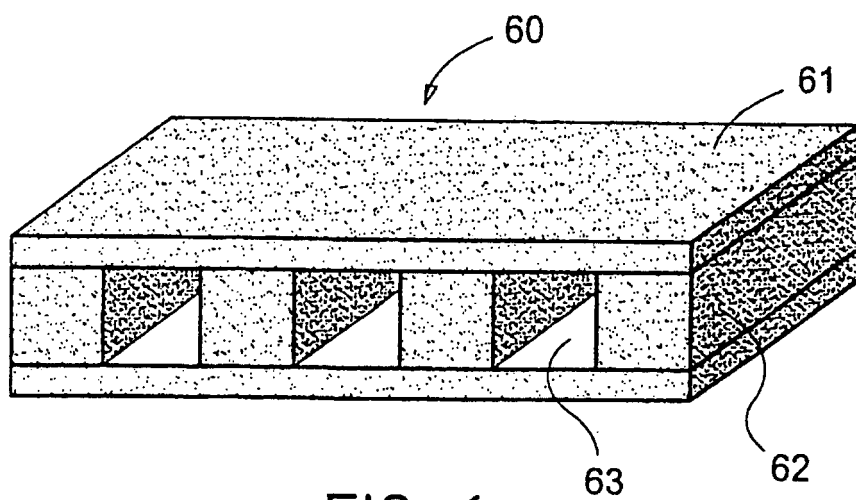


FIG. 6

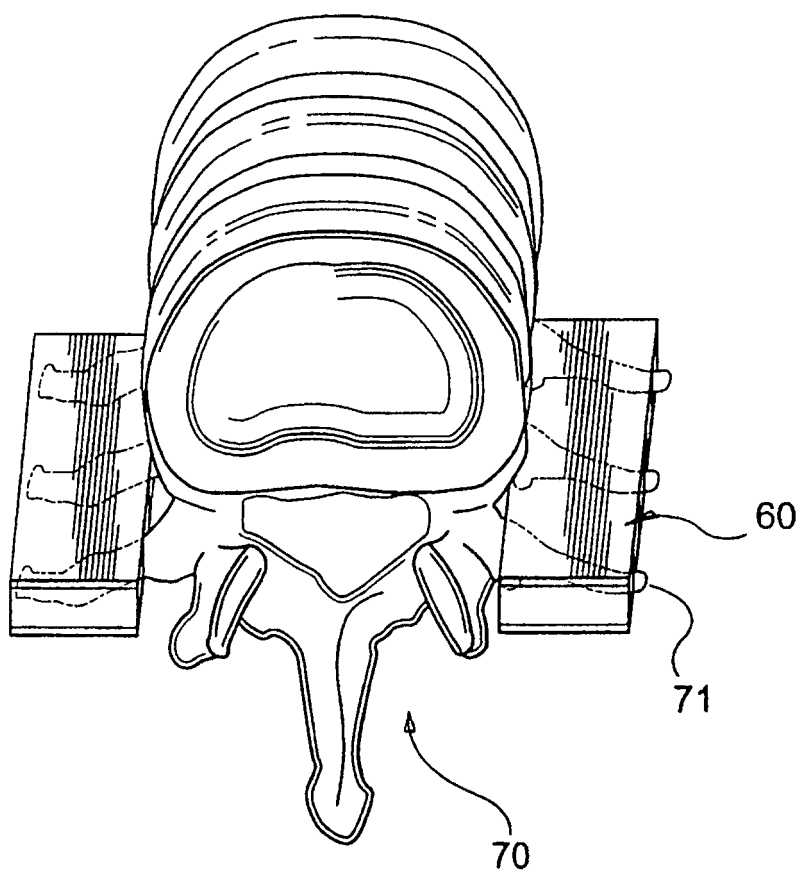


FIG. 7

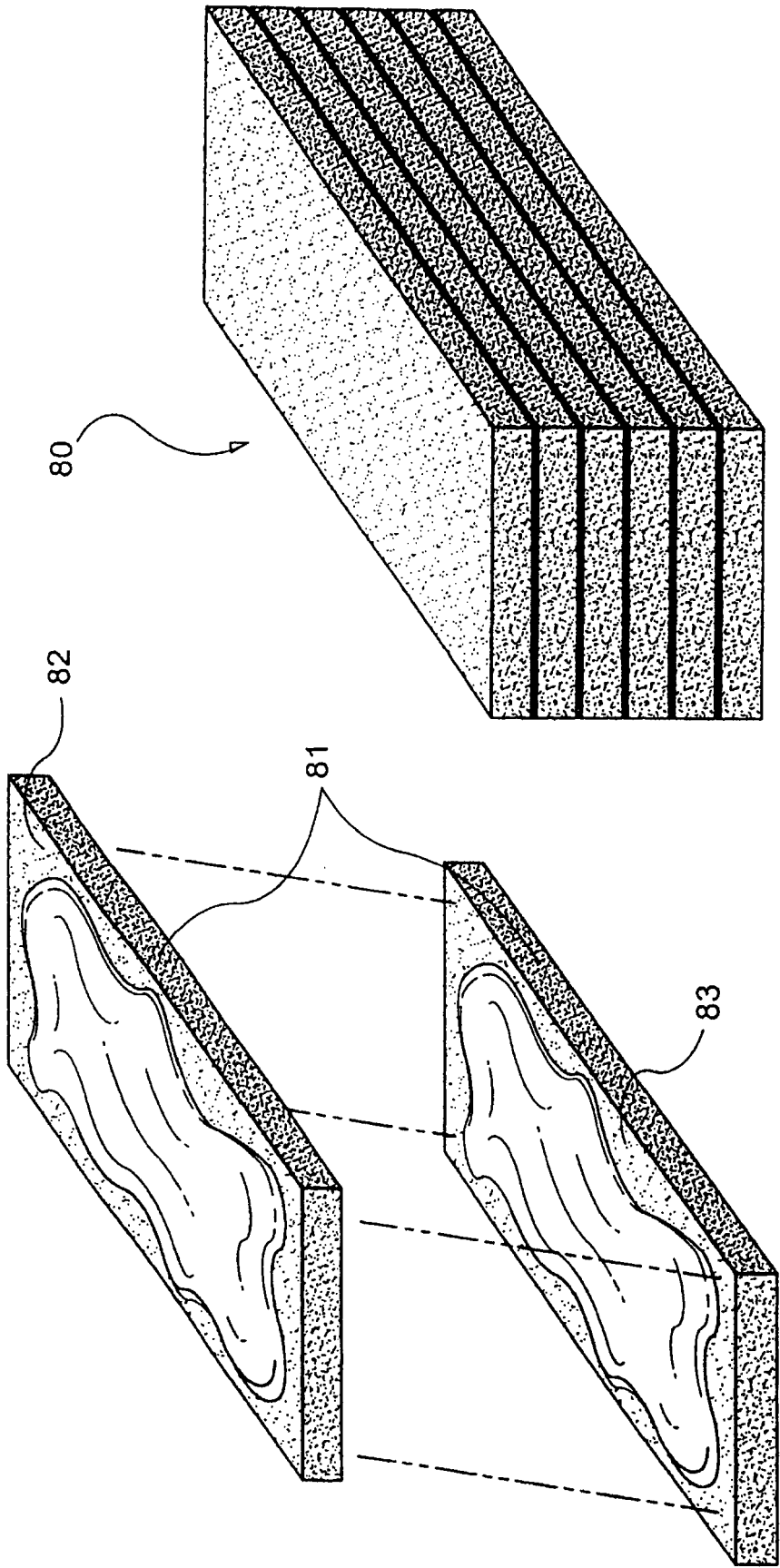


FIG. 8A

FIG. 8