



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 498**

51 Int. Cl.:  
**A61L 27/22** (2006.01)  
**A61L 27/36** (2006.01)  
**A61F 2/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01984004 .0**  
96 Fecha de presentación : **24.10.2001**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1328220**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.07.2003**

54 Título: **Relleno bioprostético y métodos, particularmente para la formación *in situ* de bioprótesis de discos intervertebrales.**

30 Prioridad: **24.10.2000 US 242457 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.05.2011**

73 Titular/es: **CRYOLIFE, Inc.**  
**1655 Roberts Boulevard, N.W**  
**Kennesaw, Georgia 30144, US**

72 Inventor/es: **Yuksel, K., Umit;**  
**Walsh, Steven, P. y**  
**Black, Kirby, S.**

74 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

ES 2 358 498 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

CAMPO DE LA INVENCION

La invención actual se refiere en general a las bioprótesis. En las realizaciones especialmente preferidas, la invención actual se refiere a las bioprótesis formadas *in situ*.

5

ANTECEDENTES Y RESUMEN DE LA INVENCION

El disco vertebral es un espaciador de colágeno colocado entre los huesos vertebrales de la columna vertebral. En general, el disco está formado por un anillo fibrilar externo resistente (anillo fibroso) y un centro gelatinoso muy hidratado (núcleo pulposo). El disco vertebral sirve como amortiguador para disipar la energía de la carga de impacto sobre la espalda, y como una articulación, permitiendo la flexión y extensión del torso humano.

10 La degeneración de la función del disco vertebral en la porción lumbar de la columna es la causa principal del debilitante dolor bajo de espalda en adultos mayores de 35 años. La discopatía degenerativa (DD) se caracteriza por un colapso gradual del disco vertebral debido a la deshidratación del núcleo pulposo, o por la protrusión del anillo fibroso. Además, la DD podría precipitar la formación de fisuras dentro del anillo, lo que permite la extrusión del núcleo del disco (hernia de disco), ocasionando un colapso súbito de la altura del disco y potencialmente la compresión de la raíz nerviosa y/o de la médula espinal. Una hernia de disco también puede ser causada por un trauma relacionado con la compresión de la columna, como al caerse sentado.

15 El dolor bajo de espalda crónico difuso proviene de la irritación de los receptores del dolor en el tercio exterior del anillo del disco y los tejidos suaves que lo rodean causada por el colapso del disco. El dolor radicular se debe a la compresión directa de la raíz del nervio afectado por parte del tejido extruido o protuberante. La terapia física agresiva y extensa y los tratamientos farmacológicos son los tratamientos de primera línea del debilitante dolor de espalda. En ausencia de una resolución aceptable del dolor, la intervención quirúrgica está indicada.

20 Los procedimientos quirúrgicos tradicionales para el tratamiento del dolor bajo de espalda intratable debido a DD usan la fusión de los cuerpos vertebrales por encima y debajo del disco afectado, o la eliminación del material nuclear mediante procedimientos de cirugía abierta, microcirugía o endoscopia. Recientemente se han empleado procedimientos novedosos que involucran la contracción térmica de la lámina de colágeno usando un catéter electrotérmico o un dispositivo de láser. La eliminación del núcleo deja un vacío dentro del disco, y elimina el fluido viscoelástico que actúa como amortiguador. Este vacío y la ausencia del fluido viscoelástico crean oportunidades para el colapso hacia el interior de la lámina, permitiendo un colapso adicional del espacio del disco. El colapso del espacio discal puede causar la pérdida de movimiento y morbilidad, ya que durante el colapso del espacio discal los nervios que parten de la columna vertebral pueden ser atrapados.

25 Se han generado muchas técnicas quirúrgicas y dispositivos especializados para combatir el problema del colapso progresivo del disco ocasionado por la desnucleación del disco. El hueso autólogo obtenido se coloca dentro del espacio discal desnucleado para permitir la formación de un puente óseo o fusión entre los dos cuerpos vertebrales. Los tornillos pediculares y otros instrumentos vertebrales, como varillas y placas, se fijan mecánicamente a los cuerpos vertebrales, estabilizando las vértebras y previniendo el colapso adicional. El problema que éstos, y otras técnicas de fusión, presentan es la prevención de movimiento al nivel de reparación, y la transferencia resultante de tensiones en los niveles superior e inferior. Estas tensiones adicionales de carga inevitablemente ocasionan también la degeneración de estos niveles discales.

30 En la bibliografía de patentes se revelan diversos aparatos para reemplazar un disco completo (esto es, disco vertebral prostético), donde el disco lesionado se elimina y se ancla un dispositivo al hueso vertebral por abajo y arriba del disco lesionado. El objetivo final de este concepto de diseño es mantener o recuperar la movilidad del segmento motor original vértebra-disco-vértebra. Se han atribuido diversos grados de movilidad a diferentes tipos de reemplazos mecánicos de disco. A continuación se da una lista no exhaustiva de dichas revelaciones en patentes estadounidenses: USP 4.309.777 a Patil; USP 5.865.845 a Thalgott; USP 5.827.328 a Butterman; USP 5.865.846 a Bryan *et al.*; USP 4.759.766 a Buettner-Jantz *et al.*; US 5.071.437 a Steffe; USP 4.911.718 a Lee *et al.*; y USP 4.714.469 a Kenna. La utilidad de estas propuestas previas de diseño ha estado limitada principalmente por la incapacidad de anclar apropiadamente el disco prostético flexible a la vértebra ósea.

35 Un enfoque alternativo para la reparación de los discos vertebrales lesionados o anormales es prevenir físicamente el colapso del disco mediante la inserción de un cuerpo rígido en el espacio discal. La inserción de dispositivos tubulares o huecos de otros tipos que podrían, además, contener aperturas en las paredes para permitir el crecimiento óseo a través del dispositivo, habilitan la fusión del segmento motor manteniendo el espacio vertebral. Estos dispositivos abiertos o tubulares podrían construirse con aleaciones metálicas tradicionales en los dispositivos médicos implantables (por ejemplo, acero inoxidable, titanio y sus aleaciones), termoplásticos técnicos reforzados con fibras de carbono (por ejemplo, poliétercetona) o hueso cortical humano maquinado. Estos dispositivos se han revelado, por ejemplo, en USP 4.961.740 a Ray *et al.*; USP 5.015.247 a Michelson; USP 5.766.253 a Brosnahan;

55

USP 5.425.772 a Brantigan; y USP 5.814.084 a Grivas *et al.* Aunque estos dispositivos podrían retener el espacio apropiado entre las vértebras (esto es, la altura del disco), presentan desventajas ya que, puesto que las dos vértebras se fusionan, se elimina el movimiento a lo largo del elemento vértebra-disco-vértebra.

5 Otra técnica general para la conservación de la separación del cuerpo vertebral es reemplazar el tejido nuclear del disco eliminado con materiales no rígidos y no fusionables. Una propuesta anterior sugiere el empleo de una vejiga que podría llenarse con líquido para restablecer la altura discal (véase USP 3.875.595 a Froning). Otra propuesta anterior se revela en USP 5.534.028 a Bao *et al.*, donde se coloca en el vacío hidrogel pre-formado y pre-moldeado. En USP 5.976.186, USP 5.192.326, y USP 5.047.055 también se revelan variaciones sobre el tipo de dispositivo revelado en Bao *et al.* (USP 5.534.028). En USP 6.264.695 también se han revelado las inserciones preformadas hechas de un plástico xerogel como reemplazo del núcleo pulposo. En USP 4.772.287, USP 4.904.260, USP 5.674.295, USP 5.824.093 y USP 6.022.376 se describe un cojín cilíndrico de hidrogel contenido en una envoltura no expansible y diversas variaciones. En este sentido, el dispositivo mostrado en USP 6.022.376 se inserta en túneles perforados en el disco en la forma de una resina de hidrogel deshidratada, la cual se deja rehidratar y dilatar después de la inserción. Gracias a esta dilatación se mantiene el dispositivo en su lugar, previniendo así el colapso del disco desnucleado. Sin embargo, el dispositivo no se fija en posición química o mecánicamente.

En USP 6.183.581, 6.206.921 y 6.264.659 también se ha revelado que la gutapercha fundida y sus compuestos podrían usarse como reemplazos posibles del núcleo pulposo.

En WO95/31946 se describe un material polimérico curable que se emplea en forma líquida para reemplazar un núcleo pulposo eliminado de un disco intervertebral. El polímero comprende preferiblemente poliisocianatos o siloxanos y se cura *in situ*.

A grandes rasgos, la invención actual se refiere a los dispositivos bioprostéticos que comprenden un segmento exterior de tejido biológico que define una cavidad, al menos parcialmente, y un biopolímero proteínico que llena la cavidad, y se intercala unido químicamente (enlazado) al miembro envolvente del tejido biológico. El dispositivo bioprostético es un disco vertebral bioprostético que posee un anillo fibrilar exterior que rodea y define una cavidad interior y se forma mediante la eliminación de al menos una porción sustancial del centro gelatinoso natural en ese lugar. La cavidad definida por el anillo fibrilar exterior puede entonces llenarse con un material biopolimérico fluido que después se deja solidificar parcialmente *in situ* (por ejemplo, más preferiblemente mediante una reacción de reticulación *in situ*) para formar un biopolímero proteínico dentro de la cavidad.

El material biopolimérico fluido es más preferiblemente una mezcla líquida que comprende material proteínico humano o animal y un dialdehído o polialdehído. Por lo tanto, al introducirse a la cavidad del miembro tisular, la mezcla líquida podría reaccionar para formar un biopolímero reticulado *in situ* dentro de la cavidad, formando así un dispositivo bioprostético en ella. La mezcla líquida puede formarse antes de introducirse a la cavidad, o puede formarse simultáneamente durante dicha introducción a la cavidad.

Estos y otros aspectos y ventajas serán más aparentes después de considerar cuidadosamente la descripción detallada de las realizaciones preferidas dadas como ejemplo a continuación.

### **DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS ADJUNTOS**

De aquí en adelante se hará referencia al diagrama adjunto FIGURA que presenta esquemáticamente una parte de la columna vertebral del paciente donde se muestra una bioprótesis de disco vertebral según la invención actual, interpuesta entre vértebras adyacentes.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

En la forma aquí empleada y en las reivindicaciones adjuntas, el término "dispositivo bioprostético" y términos similares indican una combinación que comprende un miembro de tejido biológico y un biopolímero proteínico que está unido químicamente (enlazado) al tejido del miembro tisular.

El dibujo adjunto FIGURA muestra un segmento de la columna vertebral (VC) de un paciente, donde la bioprótesis del disco vertebral 10, según la invención actual, se encuentra interpuesta entre vértebras adyacentes de las vértebras individuales V. La bioprótesis del disco vertebral 10 incluye fundamentalmente el anillo fibrilar exterior 10-1 del disco vertebral natural del paciente después de la eliminación del centro gelatinoso. El anillo fibrilar exterior 10-1 está enlazado y define una cavidad interna en la que se inyecta un biopolímero proteínico 10-2 *in situ*. El biopolímero proteínico (al que generalmente nos referiremos de ahora en adelante más simplemente como el "biopolímero") 10-2 llena completamente el espacio vacío que queda después de la eliminación del centro gelatinoso natural del disco vertebral natural del paciente. De esta forma, el biopolímero 10-2 actúa como un amortiguador de manera similar a las funciones naturales atribuibles al centro gelatinoso eliminado.

En la práctica de la invención actual, puede emplearse casi cualquier biopolímero proteínico adecuado. En este sentido, el término "biopolímero proteínico" y términos similares indican un material polimérico o

copolimérico que contiene una o más unidades en la cadena polimérica que comprenden proteínas o polipéptidos naturales, sintéticos o de secuencia modificada, y mezclas y combinaciones de dichos materiales poliméricos y/o copoliméricos.

5 Un biopolímero especialmente preferido 10-2 que podría emplearse en la práctica de esta invención es un producto de reacción reticulado de una mezcla de dos partes que inicialmente comprende:

Parte A: un material proteínico soluble en agua de 27-53% en peso de la mezcla, y

Parte B: dialdehídos o polialdehídos presentes en una relación en peso de una parte en peso por cada 20-60 partes de proteína presentes en peso en la mezcla y agua, que contiene opcionalmente ingredientes no esenciales para completar el resto de la composición.

10 La Parte A de la mezcla es sustancial y más preferiblemente una solución acuosa de un material proteínico de origen humano o animal. Las albúminas, incluyendo las ovoalbúminas, son las proteínas preferidas, y las albúminas séricas de origen humano o animal se prefieren particularmente. El material proteínico puede ser una proteína purificada o una mezcla en la cual las proteínas, tales como las albúminas del suero, son los ingredientes predominantes. Para preparar la Parte A pueden usarse, por ejemplo, mezclas sólidas obtenidas por deshidratación del plasma o suero sanguíneo, o soluciones comerciales de proteínas estabilizadas del plasma. Se sabe que estas mezclas, conocidas generalmente como sólidos del plasma o sólidos del suero, contienen albúminas como los ingredientes principales, entre un 50-90%. Tal y como se usa en el presente, el término "plasma" se refiere a la sangre entera de la cual se han eliminado los glóbulos por centrifugación. El término "suero" se refiere al plasma que se ha tratado adicionalmente para prevenir la aglutinación mediante la eliminación del fibrinógeno y/o fibrina, o mediante la inhibición de la formación de coágulos de fibrina mediante la adición de reactivos, como citrato o EDTA. El material proteínico podrá también contener una cantidad efectiva de hemoglobina.

15 La Parte B es principalmente una solución acuosa de dialdehídos o polialdehídos. Existe una gran variedad de estas sustancias, y su utilidad está restringida principalmente por su disponibilidad y su solubilidad en agua. Por ejemplo, el glioxal acuoso (etandial) es útil, al igual que lo es el glutaraldehído (pentandial). También son útiles las mezclas solubles en agua de dialdehídos o polialdehídos preparados mediante la escisión por oxidación de los carbohidratos apropiados con peryodato, ozono o similares. El glutaraldehído es el dialdehído preferido para la Parte B. Cuando se reúnen las Partes A y B, el producto resultante se endurece rápidamente, formando en un corto tiempo después del mezclado, generalmente en 15-30 segundos, un material resistente, flexible, correoso o gomoso. El material más preferido para el empleo en la invención actual puede adquirirse comercialmente en CryoLife, Inc., en Kennesaw, Georgia, EE.UU., bajo la marca registrada "BIOGLUE". (Véase también USP 5.385.606).

20 Los dos componentes A y B indicados anteriormente se premezclan y después se aplican, o se mezclan simultáneamente y se distribuyen a través de una punta de mezclado/aplicación durante el llenado de la cavidad definida por el tejido. Al reaccionar los dos componentes, el biomaterial producido es un hidrogel que se adhiere al tejido circundante, se intercala en los espacios vacíos de los tejidos circundantes, llena el espacio, y es estable mecánica y biológicamente durante algún tiempo. El material puede ser sólido o de naturaleza esponjosa en apariencia. Más aún, podría contener sales orgánicas o inorgánicas u otras partículas para modificar las propiedades físicas del dispositivo bioprotésico obtenido. Preferiblemente, el biopolímero 10-2 presentará resistencias a la compresión de al menos 300 kPa (preferiblemente entre 300 y 600 kPa) y módulos de compresión de 2,5 MPa, y módulos de reptación de 1,0 MPa. La resistencia final a la compresión del biopolímero 10-2 puede ajustarse modificando la composición de la proteína y componentes reticulantes y/o mediante la adición de diversas cargas.

25 Como se señaló previamente, el biopolímero proteínico que podría emplearse en la práctica de la invención actual como un componente reaccionante podría incluir polipéptidos naturales, sintéticos o de secuencia modificada (esto es, los llamados "de ingeniería") (por ejemplo, como se revelan más completamente en USP 6.018.030; USP 5.374.431; USP 5.606.019 o USP 5.817.303). Así, aunque en muchos de los siguientes ejemplos se emplea albúmina, los versados en las técnicas entenderán que pueden emplearse satisfactoriamente otros componentes reaccionantes. En la práctica de la invención actual también pueden emplearse componentes poliméricos sintéticos reaccionantes, esto es, los que contienen grupos funcionales que ocasionan el reticulado (por ejemplo, polímeros de polietilenglicol en derivados con grupos electrofílicos y nucleofílicos como amina, succinimidilo, anhídrido, tiol). Véase en este sentido USP 6.166.130; USP 6.051.648 o USP 5.900.245).

30 Las propiedades mecánicas nominales de compresión obtenidas son parecidas a las de los discos vertebrales y vértebras lumbares. Las propiedades compresivas del biomaterial descrito 10-2 son muy diferentes de los materiales muy rígidos que se han usado tradicionalmente como elementos estructurales implantables, por ejemplo acero inoxidable, titanio, cementos óseos de poliacrilato, cerámica o compuestos de fibra de carbono, por lo que ofrecen una compatibilidad biomecánica mejor en indicaciones selectas. Por ejemplo, los discos vertebrales bioprotésicos de la invención actual exhiben una flexibilidad comparable a la de los discos vertebrales biológicamente naturales. Más específicamente, los discos vertebrales bioprotésicos de la invención actual exhiben

una flexibilidad comparable a la de los discos vertebrales biológicamente naturales después de someterlos a al menos 5 millones de ciclos de una carga cíclica de 0,85 MPa.

Las propiedades particulares del biopolímero 10-2 pueden crearse "técnicamente" para adecuarse a los usos finales específicos. Por ejemplo, el biopolímero puede incluir materiales de reforzamiento fibroso o particulado ("relleno"), siempre y cuando sean biocompatibles.

Por lo tanto, pueden emplearse fibras naturales o sintéticas, como poliésteres, nilones, poliolefinas, vidrio y similares en casi cualquier denier. Más aún, las fibras de reforzamiento pueden usarse como un largo continuo de fibras individuales (esto es, monofilamentos) o como un filamento, hilo o soga de filamentos múltiples. Asimismo, los medios de reforzamiento pueden ser fibras discontinuas de longitudes predeterminadas que se hilan en filamentos, hilos y/o sogas del denier deseado y longitud continua. Los materiales de reforzamiento en monofilamentos o multifilamentos pueden también ser estructuras de textiles tejidos o no tejidos. Es suficiente señalar aquí que casi cualquier forma de material fibroso de reforzamiento puede emplearse satisfactoriamente en la práctica de la invención presente.

El material de reforzamiento también puede ser un material particulado, como por ejemplo materiales particulados de reforzamiento orgánicos e inorgánicos, sintéticos o naturales. Algunos ejemplos representativos de estos materiales particulados incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, esquirlas de hidroxiapatita, partículas cerámicas y similares.

La invención actual se describirá adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

### Ejemplos

Ejemplo 1: Se colocó una formulación formada por una solución de proteína (albúmina de suero) y un reticulador (glutaraldehído) en las cámaras separadas de un dispositivo de suministro. Cuando se dispara el dispositivo, se expulsan los dos componentes de sus cámaras respectivas hacia la punta de mezclador, donde se combinan y mezclan las dos soluciones al pasar a través de los elementos de mezclador estático presentes en la punta. Se conectó una aguja médica a la punta de mezclador y se inyectó la formulación en el espacio distal entre la vértebra de la columna vertebral de un cerdo explantado. Por ejemplo, la punta puede unirse a una aguja, catéter, u otro dispositivo tubular hueco para la administración. Después de 30 segundos, se retiró la aguja del punto de inyección. El material inyectado se polimerizó *in situ* y no se exudó del orificio de punción. Después de 2 minutos, se disecó la placa del disco-vértebra y se observó la presencia del biomaterial.

Ejemplo 2: Se obtuvieron columnas vertebrales de terneros en un matadero comercial y se limpiaron mediante disección tajante y precisa para exponer los cuerpos vertebrales y los discos. Se hizo un orificio de 4 mm en la cara anterior del disco y se dejó que la broca entrase hasta el centro del núcleo. Se eliminó el material nuclear usando fórceps quirúrgicos y curetas. El espacio vacío se llenó con la formulación descrita en el Ejemplo 1. El material inyectado se polimerizó *in situ* y no se exudó del orificio. Después de 2 minutos, se disecó la placa del disco-vértebra y se observó la presencia del biomaterial.

Ejemplo 3: Se obtuvieron columnas vertebrales de terneros en un matadero comercial y se limpiaron mediante disección tajante y precisa para exponer los cuerpos vertebrales y los discos. La parte superior e inferior de los cuerpos vertebrales se cortaron en paralelo entre sí a una altura media usando una caja de ingletes para obtener un segmento motor hueso/disco/hueso. Se hizo un orificio de 4 mm en la cara anterior del disco y se dejó que la broca entrase hasta el centro del núcleo. Se eliminó el material nuclear usando fórceps quirúrgicos y curetas. El espacio vacío se llenó con la formulación descrita en el Ejemplo 1. El material inyectado se polimerizó *in situ* y no se exudó del orificio.

Una vez realizada la polimerización, la construcción puede comprimirse a mano en los ejes delantero-trasero e izquierdo-derecho, lo que indica que se retiene la flexibilidad después de la reparación de este segmento. Después, se colocó la construcción en un instrumento de pruebas de biomateriales (estación de pruebas electromecánicas Instron) y se comprimió repetidamente hasta una carga de 700 N para acondicionar la construcción. Posteriormente, se aplicó una carga constante de 700 N para medir la reptación por compresión. Se mantuvo esta carga durante 10 min. Durante este tiempo, el material polimerizado no abandonó el espacio distal o el orificio. Una fuerza de 700 N es el valor publicado en la literatura para la carga que un disco espinal lumbar soporta cuando una persona de corpulencia promedio está parada. El experimento se repitió con 5 muestras separadas.

En este ejemplo, la altura del segmento motor se midió antes de la eliminación del núcleo, después de eliminarse el mismo, después del llenado con el biomaterial, y después de añadir y eliminar la carga. Se encontró que (1) la eliminación del núcleo reduce la altura promedio del material, al igual que la compresibilidad, (2) el llenado con el biomaterial restableció la altura del disco y la compresibilidad.

Ejemplo 4: Se comprimió un disco de biomaterial formado mediante la inyección de un volumen de material con la formulación descrita en el Ejemplo 1 en un molde con cavidad durante 100 y 1000 ciclos a una tasa de

compresión de 100 mm/min entre una tensión mínima de 200 kPa y una tensión máxima de 470 ó 800 kPa (equivalente a un disco lumbar normal, área transversal de 1500 mm<sup>2</sup>, con una carga entre 300 N y 700 ó 1200 N). El elemento del disco no presentó fractura, deformación permanente o demostró pérdida de hidratación (por análisis de pérdida de masa). Una fuerza de 1200 N es el valor publicado en la literatura para la carga compresiva que un disco espinal lumbar soporta cuando una persona de corpulencia media se inclina hacia adelante.

Ejemplo 5: Se obtuvieron columnas vertebrales de terneros y se prepararon en la forma descrita en el Ejemplo 3. En este ejemplo, se accedió el núcleo pulposo desde una dirección anterior o una posterolateral. Las construcciones se colocaron entonces bajo una carga cíclica de 0,85 MPa a 5 Hz y la carga se aplicó durante >5 millones de ciclos. Durante este tiempo, las construcciones se mantuvieron en una solución salina fisiológica que contenía un biocida no fijativo. Al final del período de prueba, las construcciones se sacaron y el disco se cortó paralelamente a las placas terminales para observar el estado de los implantes. El implante presente en la cavidad creada por la eliminación del núcleo pulposo se mostraba intacto y flexible.

Ejemplo 6: Se formaron muestras del biomaterial en la forma descrita en el Ejemplo 4. Después, se colocó el biomaterial bajo una carga cíclica de 0,5 MPa a aproximadamente 2 Hz y se aplicó la carga durante >5 millones de ciclos o >10 millones de ciclos. Durante este tiempo, las construcciones se mantuvieron en una solución salina fisiológica que contenía un biocida no fijativo. Las muestras de prueba permanecieron intactas durante toda la prueba y demostraron una pérdida de <10% de la altura original.

Aunque se ha descrito la invención en función de lo que actualmente se considera la realización más práctica y preferida, deberá entenderse que la invención no se limitará a la realización revelada, sino que por el contrario tiene como objetivo abarcar varias modificaciones y configuraciones equivalentes incluidas dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende un miembro tisular biológico exterior que define al menos parcialmente una cavidad, y un material biopolimérico proteináceo que comprende el producto reticulado de reacción entre un material proteico humano o animal y un dialdehído o polialdehído que llena la cavidad, intercala el segmento tisular biológico circundante y está enlazado químicamente al tejido del miembro tisular biológico circundante,  
5 en donde la combinación está en la forma de un disco vertebral.
2. Una combinación según la reivindicación 1, donde el material biopolimérico proteináceo incluye un material de relleno fibroso o particulado.
- 10 3. Una combinación según las reivindicaciones 1 ó 2, donde la proteína es una hemoglobina o albúmina de suero bovino o humano.
4. Una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el aldehído es glutaraldehído.
5. Un disco vertebral prostético que comprende un anillo fibrilar exterior que permanece después de la eliminación de un núcleo gelatinoso en un disco vertebral biológicamente natural para definir así una  
15 cavidad interior, y un biopolímero proteináceo que comprende el producto reticulado de reacción entre un material proteico humano o animal y un dialdehído o polialdehído que llena la cavidad e intercala el tejido biológico circundante del anillo fibrilar exterior.
6. Un disco vertebral prostético según la reivindicación 5, donde el biopolímero incluye un material de relleno fibroso o particulado.
- 20 7. Un disco vertebral bioprostético según las reivindicaciones 5 ó 6, donde la proteína es una hemoglobina o albúmina de suero bovino o humano.
8. Un disco vertebral prostético según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, donde el aldehído es glutaraldehído.
9. Un material biopolimérico proteináceo fluido que comprende al menos dos componentes reaccionantes incluyendo una mezcla que comprende un material proteico humano o animal y un dialdehído o polialdehído para su uso en la reparación de un disco vertebral lesionado o enfermo que tiene una cavidad definida al menos parcialmente por un material tisular biológico circundante.
- 25 10. El material según la reivindicación 9, donde el disco vertebral lesionado o enfermo se repara mediante la inyección del material biopolimérico proteináceo fluido en la cavidad.
- 30 11. El material de la reivindicación 9, donde el disco vertebral lesionado o enfermo se repara mediante un método que comprende las etapas de:  
(a) llenar la cavidad definida por el material tisular biológico con el material biopolimérico proteináceo fluido, y  
(b) permitir que el material biopolimérico proteináceo solidifique al menos parcialmente *in situ* en la  
35 cavidad.
12. El material según la reivindicación 11, donde, en el método, antes del paso (a), se elimina una porción sustancial del núcleo gelatinoso del disco vertebral dejando el material tisular biológico que define la cavidad.
- 40 13. El material según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, donde el método indicado comprende la inyección de al menos dos componentes biopoliméricos reaccionantes *in situ* en la cavidad, permitiendo que los componentes biopoliméricos reaccionantes solidifiquen al menos parcialmente mediante una reacción de reticulación entre ellos.
14. El material según la reivindicación 13, donde dichos al menos dos componentes reaccionantes se premezclan antes de inyectarse a la cavidad.
- 45 15. El material según la reivindicación 13, donde dichos al menos dos componentes reaccionantes se mezclan simultáneamente al inyectarse a la cavidad.
16. El material según las reivindicaciones 9 ó 11, donde el material biopolimérico proteináceo fluido comprende un material de relleno fibroso o particulado en la mezcla.

