



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 240**

51 Int. Cl.:
A61F 2/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02737254 .9**

96 Fecha de presentación : **28.05.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1389980**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.2004**

54 Título: **Procedimiento y composiciones de reparación de una superficie articular.**

30 Prioridad: **25.05.2001 US 293488 P**
12.03.2002 US 363527 P
14.05.2002 US 380695 P
14.05.2002 US 380692 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.08.2011

73 Titular/es: **CONFORMIS, Inc.**
11 North Avenue
Burlington, Massachusetts 01803, US

72 Inventor/es: **Lang, Philipp;**
Linder, Barry y
Steines, Daniel

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 364 240 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

Procedimientos y composiciones de reparación de una superficie articular

Campo técnico

5 La presente invención versa acerca de procedimientos y sistemas ortopédicos y dispositivos protésicos y, más en particular, versa acerca de procedimientos y sistemas de reparación de una superficie articular.

Antecedentes

10 Hay diversos tipos de cartílago, por ejemplo el cartílago hialino y el fibrocartílago. El cartílago hialino se encuentra en las superficies articulares de los huesos, es decir, en las articulaciones, y es responsable de proporcionar el movimiento deslizante suave característico de las articulaciones móviles. El cartílago articular está firmemente unido a los huesos subyacentes y, típicamente, mide menos de 5 mm de espesor en las articulaciones humanas, con considerable variación dependiente de la articulación y del sitio dentro de la articulación. Además, el cartílago articular es aneural, avascular y alinfático. En seres humanos adultos, este cartílago deriva su nutrición de un doble sistema de difusión a través de la membrana sinovial y a través de la matriz densa del cartílago hasta alcanzar los condrocitos, las células que se encuentran en el tejido conectivo del cartílago.

15 El cartílago adulto tiene una capacidad de reparación limitada; así, las lesiones del cartílago producidas por una enfermedad, como la reumatoide y/o la osteoartritis, o un traumatismo pueden llevar a una deformidad física grave y al debilitamiento. Además, a medida que envejece el cartílago articular humano, cambian sus propiedades de tracción. La zona superficial del cartílago articular de la rodilla presenta un aumento en la resistencia a la tracción hasta la tercera década de vida, después de lo cual disminuye de forma marcada con la edad, dado que ocurre en la superficie articular un daño detectable al colágeno de tipo II. El cartílago de la zona profunda también presenta una disminución progresiva de la resistencia a la tracción con el aumento de edad, aunque no parece que su contenido en colágeno disminuya. Estas observaciones indican que hay cambios en la organización mecánica y, por ende, estructural del cartílago con la edad que, si se desarrollan suficientemente, pueden predisponer el cartílago a las lesiones traumáticas.

25 Normalmente la lesión grave del cartílago o su pérdida se tratan mediante sustitución de la articulación con un material protésico, por ejemplo silicona, por ejemplo para reparaciones cosméticas, o aleaciones metálicas. Véanse, por ejemplo, la patente estadounidense nº 6.383.228, expedida el 7 de mayo de 2002; la patente estadounidense nº 6.203.576, expedida el 20 de marzo de 2001; la patente estadounidense nº 6.126.690, expedida el 3 de octubre de 2000. El implante de dispositivos protésicos se asocia normalmente con la pérdida del tejido subyacente y de hueso, sin recuperación de la función plena permitida por el cartílago original. Las complicaciones serias a largo plazo asociadas con la presencia de un cuerpo extraño permanente pueden incluir la infección, la osteólisis y también el aflojamiento del implante.

35 Además, las artroplastias de articulaciones son sumamente invasivas y requieren una resección quirúrgica de la totalidad o de la mayoría de la superficie articular de uno o más huesos. Con estos procedimientos, el espacio de la médula se escaría para encajar el tronco de la prótesis. El escariado da como resultado una pérdida ósea del paciente.

40 La osteólisis conducirá con frecuencia al aflojamiento de la prótesis. La prótesis tendrá que ser sustituida subsiguientemente. Dado que la densidad ósea del paciente es limitada, también está limitado el número de posibles cirugías de sustitución para la artroplastia de la articulación. En pocas palabras, en el curso de 15 a 20 años, y en algunos casos lapsos temporales más breves, los pacientes pueden quedarse sin opciones terapéuticas, lo que da como resultado una articulación no funcional muy dolorosa.

45 También se ha descrito el uso de matrices, andamios tisulares y otros vehículos implantados con células (por ejemplo, condrocitos, precursores de los condrocitos, células estromales, células madre mesenquimatosas, etc.) como tratamiento potencial para la reparación del cartílago. Véanse, también, las Publicaciones Internacionales WO 99/51719; WO 01/91672 y WO 01/17463; la patente estadounidense nº 5.283.980 B1, expedida el 4 de septiembre de 2001; la patente estadounidense nº 5.842.477, expedida el 1 de diciembre de 1998; la patente estadounidense nº 5.769.899, expedida el 23 de junio de 1998; la patente estadounidense nº 4.609.551, expedida el 2 de septiembre de 1981; la patente estadounidense nº 5.041.138, expedida el 20 de agosto de 1991; la patente estadounidense nº 5.197.985, expedida el 30 de marzo de 1993; la patente estadounidense nº 5.226.914, expedida el 13 de julio de 1993; la patente estadounidense nº 6.328.765, expedida el 11 de diciembre de 2001; la patente estadounidense nº 6.281.195, expedida el 28 de agosto de 2001; y la patente estadounidense nº 4.846.835, expedida el 11 de julio de 1989. Sin embargo, los resultados clínicos con materiales biológicos de sustitución, como los sistemas de aloinjerto y de autoinjerto, y andamios tisulares han sido inciertos, dado que la mayoría de estos materiales no pueden lograr una disposición o una estructura morfológicas similares o idénticas a las del tejido humano normal libre de enfermedad. Además, la durabilidad mecánica de estos materiales biológicos de sustitución es incierta. El documento DE 199 26 083 da a conocer una estructura de articulación biológica y el documento WO 98/52498 describe estructuras de reemplazo para huesos y cartílago.

A pesar del gran número de estudios en el campo de la reparación de cartílago, se ha demostrado que la integración del material de sustitución del cartílago con el cartílago circundante del paciente resulta difícil. En particular, la integración puede ser sumamente difícil debido a diferencias en el espesor y la curvatura entre el cartílago circundante y/o el hueso subcondral subyacente y el material de sustitución del cartílago.

- 5 Así, sigue existiendo la necesidad de procedimientos y composiciones de reparación articular, incluyendo procedimientos y composiciones que faciliten la integración entre el sistema de sustitución del cartílago y el cartílago circundante.

Resumen

- 10 La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. Se dan a conocer dispositivos y procedimientos novedosos para sustituir una porción (por ejemplo, una zona enferma y/o una zona ligeramente mayor que la zona enferma) de una articulación (por ejemplo, cartílago y/o hueso) con un material de implante no flexible y no líquido (por ejemplo, duro), en los que el implante logra un ajuste casi anatómico con las estructuras y los tejidos circundantes. En los casos en los que los dispositivos y/o los procedimientos incluyen un elemento asociado con el hueso articular subyacente, el elemento asociado con el hueso puede lograr un alineamiento casi anatómico con el hueso subcondral. Se da a conocer la preparación de un sitio de implante con un solo corte.

Se da a conocer un procedimiento para proporcionar material de sustitución articular, comprendiendo el procedimiento la etapa de producir una sustitución articular (por ejemplo, material de sustitución del cartílago) de dimensiones seleccionadas (por ejemplo, tamaño, espesor y/o curvatura).

- 20 Se da a conocer un procedimiento de fabricación de material de reparación del cartílago, comprendiendo el procedimiento las etapas de (a) medir las dimensiones (por ejemplo, el espesor, la curvatura y/o el tamaño) del sitio previsto de implante o las dimensiones de la zona que rodea el sitio previsto de implante; y (b) proporcionar un material de sustitución del cartílago que se atenga a las mediciones obtenidas en la etapa (a). En ciertos aspectos, la etapa (b) comprende la medición del espesor del cartílago que rodea el sitio previsto de implante y la medición de la curvatura del cartílago que rodea el sitio previsto de implante. La etapa (a) puede comprender la medición del tamaño del sitio previsto de implante y la medición de la curvatura del cartílago que rodea el sitio previsto de implante. La etapa (a) puede comprender la medición del espesor del cartílago que rodea el sitio previsto de implante, la medición del tamaño del sitio previsto de implante y la medición de la curvatura del cartílago que rodea el sitio previsto de implante.

- 30 En cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, uno o más componentes del material de sustitución articular (por ejemplo, el material de sustitución del cartílago) son no flexibles, no líquidos, sólidos o duros. Las dimensiones del material de sustitución pueden seleccionarse siguiendo mediciones intraoperatorias, por ejemplo mediciones realizadas usando técnicas de formación de imágenes como la ecografía, la formación de imágenes por RM, el escáner de TC, la formación de imágenes por rayos X obtenidas con tinción de rayos X y formación fluoroscópica de imágenes. También puede usarse una sonda mecánica (con o sin prestaciones de formación de imágenes) con dimensiones seleccionadas, por ejemplo una sonda de ecografía, un láser, una sonda óptica y un material deformable.

- 40 En cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, el material de sustitución puede seleccionarse (por ejemplo, de una biblioteca preexistente de sistemas de reparación) cultivado de células y/o endurecido de diversos materiales. Así, el material puede ser producido preoperatoria o posoperatoriamente. Además, en cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, el material de reparación también puede ser conformado (por ejemplo, manualmente, automáticamente o mediante máquina), por ejemplo usando la abrasión mecánica, la ablación por láser, la ablación por radiofrecuencia, la crioblación y/o la digestión enzimática.

- 45 En cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, el material de sustitución articular puede comprender materiales sintéticos (por ejemplo, metales, polímeros, aleaciones o combinaciones de los mismos) o materiales biológicos, como células madre, células fetales o células condrocíticas.

Se da a conocer un procedimiento de reparación de un cartílago en un sujeto, comprendiendo el procedimiento la etapa de implante del material de reparación del cartílago preparado según cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento.

- 50 Se da a conocer un procedimiento de determinación de la curvatura de una superficie articular, comprendiendo el procedimiento la etapa de (a) medición intraoperatoria de la curvatura de la superficie articular usando una sonda mecánica. La superficie articular puede comprender cartílago y/o hueso subcondral. La sonda mecánica (con o sin prestaciones de formación de imágenes) puede incluir, por ejemplo, una sonda de ecografía, un láser, una sonda óptica y/o un material deformable.

- 55 Se da a conocer un procedimiento de producción de un material de sustitución articular que comprende la etapa de proporcionar un material de sustitución articular que se conforma a las mediciones obtenidas por cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento.

Se da a conocer una prótesis articular parcial que comprende un primer componente que comprende un material de sustitución del cartílago; y un segundo componente que comprende uno o más metales, en la que dicho segundo componente tiene una curvatura similar a la del hueso subcondral, en la que dicha prótesis comprende menos de aproximadamente el 80% de la superficie articular. El primero y/o el segundo componentes comprenden un material no flexible (por ejemplo, un metal, un polímero, una aleación metálica, un material biológico sólido). Otros materiales que pueden estar incluidos en los componentes primero y/o segundo incluyen polímeros, materiales biológicos, metales, aleaciones metálicas o combinaciones de los mismos. Además, uno o ambos componentes pueden ser lisos o porosos (o porosos recubiertos). El primer componente muestra propiedades biomecánicas (por ejemplo, elasticidad, resistencia a la carga axial o a las fuerzas de cizalladura) similares a las del cartílago articular. Los componentes primero y/o segundo pueden ser biorreabsorbibles y, además, los componentes primero o segundo pueden estar adaptados para recibir inyecciones.

En otro aspecto, se proporciona una prótesis articular parcial que comprende una superficie externa situada en la zona de una superficie articular que soporta carga, en la que las dimensiones de dicha superficie externa logran un ajuste casi anatómico con el cartílago adyacente. La prótesis puede comprender, además, uno o más metales o aleaciones metálicas.

En otro aspecto adicional, se proporciona un sistema de reparación articular que comprende (a) material de sustitución del cartílago, en el que dicho material de sustitución del cartílago tiene una curvatura similar a la del cartílago circundante o adyacente; y (b) al menos un material no biológico, en el que dicho sistema de reparación de la superficie articular comprende una porción de la superficie articular igual o menor que la superficie que soporta peso. El material de sustitución del cartílago puede ser no flexible (por ejemplo, hidroxiapatita dura, etc.). El sistema puede presentar propiedades biomecánicas (por ejemplo, elasticidad, resistencia a la carga axial o a las fuerzas de cizalladura) y/o bioquímicas similares a las del cartílago articular. Los componentes primero y/o segundo pueden ser biorreabsorbibles y, además, los componentes primero o segundo pueden estar adaptados para recibir inyecciones.

En otro aspecto adicional, se proporciona un sistema de reparación de la superficie articular que comprende un primer componente que comprende un material de sustitución del cartílago, en el que dicho primer componente tiene dimensiones similares a las del cartílago adyacente o circundante; y un segundo componente, en el que dicho segundo componente tiene una curvatura similar a la del hueso subcondral, en el que dicho sistema de reparación de la superficie articular comprende menos de aproximadamente el 80% de la superficie articular (por ejemplo, un solo cóndilo femoral, una tibia, etc.). El primer componente puede ser no flexible (por ejemplo, hidroxiapatita dura, etc.). El sistema puede presentar propiedades biomecánicas (por ejemplo, elasticidad, resistencia a la carga axial o a las fuerzas de cizalladura) y/o bioquímicas similares a las del cartílago articular. Los componentes primero y/o segundo pueden ser biorreabsorbibles y, además, los componentes primero o segundo pueden estar adaptados para recibir inyecciones. El primer componente puede tener una curvatura y un espesor similares a los del cartílago adyacente o circundante. El espesor y/o la curvatura pueden variar en todo el material de implante.

Se proporciona una prótesis articular parcial que comprende (a) un metal o una aleación metálica; y (b) una superficie externa situada en la zona de soporte de carga de una superficie articular, en la que la superficie externa está diseñada para lograr un ajuste casi anatómico con el cartílago adyacente.

Cualquiera de los sistemas o de las prótesis reparativos descritos en el presente documento (por ejemplo, la superficie externa) puede comprender un material polimérico, por ejemplo unido a dicho metal o a dicha aleación metálica. Además, cualquiera de los sistemas o de las prótesis descritos en el presente documento puede estar adaptado para recibir inyecciones, por ejemplo a través de una abertura en la superficie externa de dicho material de sustitución del cartílago (por ejemplo, una abertura en la superficie externa que termine en una pluralidad de aberturas en la superficie del hueso). A través de la(s) abertura(s) pueden inyectarse cemento óseo, sustancias terapéuticas y/u otras sustancias bioactivas. El cemento óseo puede inyectarse bajo presión para lograr la penetración de porciones del espacio de la médula con cemento óseo.

Breve descripción de las figuras

La **FIG. 1** es un diagrama de flujo que representa diversos procedimientos de la presente invención, incluyendo la medición de una zona de cartílago enfermo o con pérdida de cartílago, la medición del espesor del cartílago adyacente y la medición de la curvatura de la superficie articular y/o del hueso subcondral. En base a esta información, puede seleccionarse en una biblioteca de implantes el implante que mejor se adapte o puede generarse un implante específico a medida. Subsiguientemente se prepara el sitio del implante y se lleva a cabo el implante.

La **FIG. 2** es una reproducción en color de un mapa tridimensional de espesor del cartílago articular del fémur distal. Pueden generarse mapas tridimensionales de espesor, por ejemplo, a partir de datos de ecografía, TC o IRM. Los agujeros oscuros dentro de las sustancias del cartílago indican zonas de pérdida completa del espesor del cartílago.

La **FIG. 3** muestra un ejemplo de un disco de Plácido de círculos de luz dispuestos de forma concéntrica.

La **FIG. 4** muestra un ejemplo de un disco de Plácido proyectado sobre una superficie de curvatura fijada.

La **FIG. 5** muestra un ejemplo de un mapa topográfico bidimensional de una superficie curvada irregularmente codificado en colores.

5 La **FIG. 6** muestra un ejemplo de un mapa topográfico tridimensional de una superficie curvada irregularmente codificado en colores.

La **FIG. 7** muestra una reflexión resultante de una proyección de círculos concéntricos de luz (disco de Plácido) sobre cada cóndilo femoral, demostrando el efecto de variación en el contorno de la superficie de los círculos reflejados.

10 Las **FIGURAS 8A-H** son representaciones esquemáticas de diversas etapas de artroplastia de la rodilla. La **FIG. 8A** muestra un ejemplo de cartílago de espesor normal en las porciones anterior, central y posterior de un cóndilo femoral **800** y un defecto **805** de cartílago en la porción posterior del cóndilo femoral. La **FIG. 8B** muestra una técnica de formación de imágenes de un dispositivo mecánico, óptico, por láser o de ecografía que mide el espesor y detecta un cambio súbito en el espesor que indica los márgenes de un defecto **810** de cartílago. La **FIG. 8C** muestra una superficie **815** de soporte de carga con una correspondencia sobre el cartílago articular. El defecto **805** de cartílago se sitúa dentro de la superficie **815** de soporte de carga. La **FIG. 8D** muestra un sitio previsto **820** de implante (línea punteada) y un defecto **805** de cartílago. El sitio **820** de implante es ligeramente mayor que la zona del cartílago enfermo **805**. La **FIG. 8E** representa la colocación de un sistema **825** de reparación de la superficie articular de un solo componente. La superficie externa del sistema **826** de reparación de la superficie articular tiene una curvatura similar a la del cartílago circundante **800**, lo que da como resultado un buen alineamiento postoperatorio entre el cartílago normal circundante **800** y el sistema **825** de reparación de la superficie articular. La **FIG. 8F** muestra un sistema ejemplar **830** de reparación de la superficie articular de múltiples componentes. La superficie distal del componente profundo **832** tiene una curvatura similar a la del hueso subcondral adyacente **835**. La superficie externa del componente superficial **837** tiene un espesor y una curvatura similares a las del cartílago normal circundante **800**. La **FIG. 8G** muestra un sistema ejemplar **840** de reparación de la superficie articular de un solo componente con un margen periférico **845** sustancialmente no perpendicular al cartílago normal circundante o adyacente **800**. La **FIG. 8H** muestra un sistema ejemplar **850** de reparación de la superficie articular de múltiples componentes con un margen periférico **845** sustancialmente no perpendicular al cartílago normal circundante o adyacente **800**.

30 Las **FIGURAS 9**, de la **A** a la **E**, son esquemas que representan una toma de imágenes y una artroplastia ejemplares de la rodilla. La **FIG. 9A** es un esquema que representa una vista ampliada de una zona de cartílago enfermo **905** que demuestra un espesor disminuido del cartílago cuando se compara con el cartílago normal circundante **900**. Se han determinado los márgenes **910** del defecto. La **FIG. 9B** es un esquema que representa la medición del espesor **915** del cartílago adyacente al defecto **905**. La **FIG. 9C** es un esquema que representa la colocación de una miniprótisis **915** de múltiples componentes para artroplastia. El espesor **920** del componente superficial **923** se aproxima estrechamente al del cartílago normal adyacente **900** y varía en diferentes regiones de la prótesis. La curvatura de la porción distal del componente profundo **925** es similar al del hueso subcondral adyacente **930**. La **FIG. 9D** es un esquema que representa la colocación de una miniprótisis **940** de un solo componente utilizando troncos **945** de fijación. La **FIG. 9E** representa la colocación de una miniprótisis **940** de un solo componente utilizando troncos **945** de fijación y una abertura **950** para la inyección de cemento óseo **955**. La miniprótisis tiene una abertura en la superficie externa **950** para inyectar cemento óseo **955** u otros líquidos. El cemento óseo **955** puede extravasarse libremente al hueso adyacente y al espacio medular desde varias aberturas en la superficie inferior de la miniprótisis **960**, anclando con ello la miniprótisis.

45 Las **FIGURAS 10A a C**, son esquemas que representan otros dispositivos y procedimientos ejemplares de artroplastia de la rodilla. La **FIG. 10A** es un esquema que representa el cartílago de espesor normal en las porciones anterior, central y posterior de un cóndilo femoral **1000** y una gran zona de cartílago enfermo **1005** en la porción posterior del cóndilo femoral. La **FIG. 10B** representa la colocación de un sistema **1010** de reparación de la superficie articular de un solo componente. El sitio del implante se ha preparado con un solo corte. El sistema de reparación de la superficie articular no es perpendicular al cartílago normal adyacente **1000**. La **FIG. 10C** representa un sistema **1020** de reparación de la superficie articular de múltiples componentes. El sitio del implante se ha preparado con un solo corte. El componente profundo **1030** tiene una curvatura similar a la del hueso subcondral adyacente **1035**. El componente superficial **1040** tiene una curvatura similar a la del cartílago adyacente **1000**.

55 Las **FIGURAS 11A y B** muestran dispositivos ejemplares de un solo componente y de múltiples componentes. La **FIG. 11A** muestra un sistema ejemplar **1100** de reparación de la superficie articular de un solo componente con curvatura y radios variables. En este caso, se escoge que el sistema de reparación de la superficie articular incluya porciones convexas y cóncavas. Tal dispositivos pueden ser preferibles en un cóndilo femoral lateral o en articulaciones pequeñas, como la articulación del codo. La **FIG. 11B** representa

un sistema de reparación de la superficie articular de múltiples componentes, con un componente profundo **1110** que refleja la forma del hueso subcondral y un componente superficial **1105** que se corresponde estrechamente con la forma y la curvatura del cartílago normal circundante **1115**. El componente profundo **1110** y el componente superficial **1105** muestran curvas y radios variables con porciones convexas y cóncavas.

5

Descripción detallada de la invención

Se dan a conocer procedimientos y dispositivos para la integración de material de sustitución o regeneradores del cartílago.

La práctica de la presente invención emplea, a no ser que se indique otra cosa, procedimientos convencionales de formación de imágenes y procesamiento de rayos X, tomosíntesis de rayos X, ecografía, incluyendo la ecografía A, la ecografía B y la ecografía C, la tomografía computarizada (escáner TC), la formación de imágenes por resonancia magnética (IRM), la tomografía de coherencia óptica, la tomografía por emisión monofotónica (SPECT) y la tomografía de emisión de positrones (PET) dentro de la especialización de la técnica. Tales técnicas se explican de forma completa en la bibliografía. Véanse, por ejemplo, XRay Structure Determination: A Practical Guide, 2ª edición, ed. Stout y Jensen, 1989, John Wiley & Sons; Body CT: A Practical Approach, ed. Slone, 1999, McGraw-Hill; X-ray Diagnosis: A Physician's Approach, ed. Lam, 1998 Springer-Verlag; y Dental Radiology: Understanding the X-Ray Image, ed. Laetitia Brocklebank 1997, Oxford University Press.

10

15

Debe hacerse notar que, según se usan en esta memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el", "la" incluyen referencias plurales, a no ser que el contenido dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, una referencia a "un sitio de implante" incluye uno o más de tales sitios.

20

Definiciones

A no ser que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende normalmente una persona con un dominio normal de la técnica a la que pertenece la invención. Aunque, en la práctica para el ensayo de la presente invención, puede usarse cualquier procedimiento y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento los materiales y los procedimientos preferentes son descritos en el presente documento.

25

El término "artritis" se refiere a un grupo de afecciones caracterizadas por el progresivo deterioro de las articulaciones. Así, el término abarca un grupo de enfermedades diferentes que incluye, sin limitación, la osteoartritis (OA), la artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas y la deformidad postraumática de las articulaciones.

El término "articular" se refiere a cualquier articulación. Así, "cartílago articular" se refiere al cartílago de una articulación como una rodilla, un tobillo, la cadera, etc. La expresión "superficie articular" se refiere a una superficie de un hueso articular que está cubierta por cartílago. Por ejemplo, en una articulación de rodilla están presentes varias superficies articulares, por ejemplo en la rótula, el cóndilo femoral medial, el cóndilo femoral lateral, el platillo tibial medial y el platillo tibial lateral.

30

La expresión "superficie con soporte de peso" se refiere al área de contacto entre dos superficies articulares opuestas durante las actividades de la vida cotidiana normal.

35

El término "cartílago" o la expresión "tejido de cartílago", tal como se usan en el presente documento, se reconocen generalmente en la técnica y se refieren a un tipo especializado de tejido conectivo denso que comprende células integradas en una matriz extracelular (ECM) (véase, por ejemplo, Cormack, 1987, Ham's Histology, 9ª ed., J. B. Lippincott Co., pp. 266-272). La composición bioquímica del cartílago difiere según el tipo. En la técnica se reconocen varios tipos de cartílago, incluyendo, por ejemplo, el cartílago hialino, como el encontrado dentro de las articulaciones, el cartílago fibroso, como el encontrado dentro del menisco y las regiones costales, y el cartílago elástico. El cartílago hialino, por ejemplo, comprende condrocitos rodeados por una ECM densa consistente en colágeno, proteoglicanos y agua. El fibrocartílago puede formarse en áreas de cartílago hialino, por ejemplo después de una lesión o, más típicamente, después de ciertos tipos de cirugía. La intención es que la producción de cualquier tipo de cartílago caiga dentro del alcance de la invención.

40

45

Además, aunque se describe fundamentalmente en relación con procedimientos para ser usados en seres humanos, la invención también puede practicarse para reparar el tejido de cartílago en cualquier mamífero que lo necesite, incluyendo caballos, perros, gatos, ovejas y cerdos, entre otros. La intención es que el tratamiento de tales animales caiga dentro del alcance de la invención.

50

Las expresiones "sistema de reparación articular" y "sistema de reparación de la superficie articular" incluyen cualquier sistema (incluyendo, por ejemplo, composiciones, dispositivos y técnicas) para reparar, sustituir o regenerar una porción de una articulación o una articulación completa. La expresión abarca sistemas que reparan el cartílago articular, el hueso articular o tanto el hueso como el cartílago. Los sistemas de reparación de la superficie articular pueden también incluir un sistema de reparación meniscal (por ejemplo, el sistema de reparación meniscal

55

puede estar compuesto de un material biológico o no biológico), por ejemplo un sistema de reparación meniscal que tenga propiedades biomecánicas y/o bioquímicas similares a las de los meniscos sanos. Véase, por ejemplo, la publicación de la patente estadounidense nº US 2002/00228841A1. El sistema de reparación meniscal puede estar unido quirúrgica o artroscópicamente a la cápsula articular o a uno o más ligamentos. Ejemplos no limitantes de sistemas de reparación incluyen el trasplante de condrocitos autólogos, el aloinjerto osteocondral, el autoinjerto osteocondral, la corticotomía tibial, la osteotomía femoral y/o tibial. Los sistemas de reparación también incluyen el tratamiento con tejido de cartílago o de hueso cultivado *ex vivo*, células madre, material de cartílago cultivado con el uso de células madre, células fetales o células de cartílago inmaduras o maduras, un material artificial no humano, un agente que estimule la reparación del tejido de cartílago enfermo, un agente que estimule el crecimiento de células, un agente que proteja el tejido de cartílago enfermo y proteja el tejido de cartílago normal adyacente. Los sistemas de reparación articular también incluyen el tratamiento con un trasplante de tejido de cartílago, un injerto de tejido de cartílago, un implante de tejido de cartílago, un andamio de tejido de cartílago o cualquier otro material de sustitución o regeneración del tejido de cartílago. Los sistemas de reparación articular también incluyen instrumentos quirúrgicos que facilitan el procedimiento quirúrgico requerido para la reparación articular, por ejemplo instrumentos que preparan la zona del tejido de cartílago enfermo y/o el hueso subcondral para recibir, por ejemplo, un material de sustitución o regeneración del tejido de cartílago. La expresión “no flexible” se refiere a material que no puede ser doblado de manera significativa, pero que puede retener su elasticidad.

Las expresiones “material de sustitución” o “material regenerador” incluyen un amplio abanico de materiales naturales y/o sintéticos usados en los procedimientos descritos en el presente documento, por ejemplo tejido de cartílago o de hueso cultivado *ex vivo*, células madre, material de cartílago cultivado a partir de células madre, células madre, células fetales, células de cartílago inmaduras o maduras, un agente que estimule el crecimiento de células, un material artificial no humano, un trasplante de tejido de cartílago, un injerto de tejido de cartílago, un implante de tejido de cartílago, un andamio de tejido de cartílago o un material regenerador del tejido de cartílago. La expresión incluye materiales biológicos aislados de varias fuentes (por ejemplo, células), así como materiales modificados (por ejemplo, modificados genéticamente) y/o combinaciones de materiales modificados.

La expresión “prueba de formación de imágenes” incluye, sin limitación, las técnicas basadas en los rayos X (como las películas de rayos X basadas en película convencional, las imágenes digitales de rayos X, la absorciometría de rayos X simple o dual, la absorciometría radiográfica); la tomosíntesis digital de rayos X, la formación de imágenes por rayos X, incluyendo la tomosíntesis digital de rayos X con el uso de agentes de contraste de rayos X, por ejemplo después de una inyección intraarticular, la ecografía, incluyendo la medición de la atenuación de ultrasonidos de banda ancha y la velocidad de las mediciones del sonido, la ecografía A, la ecografía B y la ecografía C; la tomografía computarizada; la gammagrafía nuclear; la SPECT; la tomografía de emisión de positrones, la tomografía de coherencia óptica y la IRM. Pueden usarse una o más de estas pruebas de formación de imágenes en los procedimientos descritos en el presente documento; por ejemplo, para obtener cierta información morfológica sobre uno o varios tejidos, como el hueso —incluyendo la densidad de los minerales del hueso y la curvatura del hueso subcondral—, el cartílago —incluyendo la composición bioquímica del cartílago, el espesor del cartílago, el volumen del cartílago, la curvatura del cartílago, el tamaño de una zona de cartílago enfermo, la gravedad de la enfermedad del cartílago o de la pérdida de cartílago— la médula —incluyendo la composición de la médula—, el sinovio —incluyendo la inflamación sinovial—, el tejido magro y el adiposo y el espesor, las dimensiones y el volumen de los tejidos blandos y los duros. La prueba de formación de imágenes puede llegarse a cabo con el uso de un agente de contraste, como el Gd-DTPA en el caso de la IRM.

La expresión “ecografía A” se refiere a una técnica ultrasónica en la que una fuente ultrasónica transmite una onda ultrasónica al interior de un objeto, como el cuerpo de un paciente, y se registra la amplitud de los ecos (señales) de retorno con función del tiempo. Solo se interrogan las estructuras que se encuentran en la dirección de propagación. Al regresar los ecos de las superficies de contacto dentro del objeto o el tejido, el cristal transductor produce una tensión que es proporcional a la intensidad del eco. La secuencia de adquisición de la señal y el procesamiento de los datos de la ecografía A en un instrumento ultrasónico moderno normalmente se produce en seis etapas fundamentales:

- (1) La *detección* del eco (señal) se produce por medio de la deformación mecánica del cristal piezoeléctrico y se convierte en una señal eléctrica que tiene una pequeña tensión.
- (2) La *preamplificación* de la señal electrónica procedente del cristal en una gama más útil de tensiones es normalmente necesaria para garantizar un procesamiento apropiado de las señales.
- (3) La *compensación de la ganancia temporal* compensa la atenuación de la señal ultrasónica en el tiempo, que surge de la distancia de recorrido. La compensación de la ganancia temporal puede ser regulable por el usuario y puede ser cambiada para satisfacer la necesidad de la aplicación específica. Normalmente, la curva de la compensación ideal de la ganancia temporal corrige la señal para la profundidad del límite reflector. La compensación de la ganancia temporal funciona aumentando el factor de amplificación de la señal como función del tiempo después de que el impulso ultrasónico ha sido emitido. Así, los límites reflectores que tengan igual capacidad de reflejar las ondas ultrasónicas tendrán señales ultrasónicas iguales, con independencia de la profundidad del límite.

- 5 (4) La *compresión* de la señal compensada en tiempo puede lograrse usando amplificación logarítmica para reducir el gran intervalo dinámico (intervalo entre las señales menores y las mayores) de las amplitudes de los ecos. Las señales pequeñas se hacen mayores y las señales grandes se hacen menores. Esta etapa proporciona una escala conveniente para la visualización de las variaciones de amplitud en el intervalo limitado de la escala de grises de un monitor.
- (5) La *rectificación*, la *demodulación* y la *detección de la envolvente* de la señal electrónica de alta frecuencia permite el muestreo y la digitalización de la amplitud del eco libre de variaciones inducidas por la naturaleza sinusoidal de la forma de onda.
- 10 (6) La calibración del nivel de *rechazo* configura el umbral de las amplitudes de señal a las que se les permite entrar en un sistema de almacenamiento, proceso o visualización de datos. El rechazo de las amplitudes inferiores de señal reduce los niveles de ruido de las señales ultrasónicas dispersas.

15 La expresión “ecografía B” se refiere a una técnica ultrasónica en la que la amplitud del eco de vuelta detectado se registra como una función del tiempo de transmisión, de la ubicación relativa del detector en la sonda y de la amplitud de la señal. Esto se representa a menudo por el brillo de un elemento visual, como un píxel, en una imagen bidimensional. La posición del píxel con respecto al eje y representa la profundidad, es decir, la mitad del tiempo para que el eco vuelva al transductor (para la mitad de la distancia recorrida). La posición con respecto al eje x representa la ubicación de los ecos de retorno con respecto al eje largo del transductor, es decir, la ubicación del píxel ya sea en una dirección superoinferior o mediolateral o una combinación de ambas. La visualización de múltiples líneas adyacentes de escaneo crea una imagen compuesta bidimensional que representa el contorno general de los órganos internos.

20 La expresión “ecografía C” se refiere a una técnica ultrasónica en la que se incorpora electrónica adicional de sincronización en la ecografía B para eliminar la interferencia procedente de estructuras subyacentes o suprayacentes escaneando a profundidad constante. Una superficie de contacto refleja parte de la energía del rayo ultrasónico. Todas las superficies de contacto que se encuentran en la línea de escaneo pueden contribuir a la medición. La electrónica de sincronización del modo C rechaza todos los ecos de retorno, salvo los recibidos durante un intervalo temporal especificado. Así, únicamente se registran los datos de la ecografía obtenida desde un intervalo específico de profundidades. Las señales inducidas fuera del periodo permitido no se amplifican y, así, no se procesan ni se muestran. En el presente documento también se describen procedimientos semejantes a los del modo C para las técnicas y los dispositivos de ecografía A para reducir la reflexión de la superficie de contacto sonda/piel. El término “reparación” se usa en un sentido amplio para referirse a una o más reparaciones de articulaciones lesionadas (por ejemplo, cartílago o hueso) o a la sustitución de uno o más componentes o zonas de la articulación. Así, el término abarca tanto la reparación (por ejemplo, una o más porciones de un cartílago y/o capas de cartílago o hueso) y la sustitución (por ejemplo, de un cartílago entero).

Visión general

35 La presente invención proporciona procedimientos para reparar articulaciones, particularmente para reparar cartílago articular y para facilitar la integración de una amplia variedad de materiales de reparación de cartílago en un sujeto. Entre otras cosas, las técnicas descritas en el presente documento permiten la personalización del material de reparación de cartílago para amoldarse a un sujeto particular, por ejemplo en términos de tamaño, espesor y/o curvatura del cartílago. Cuando la forma (por ejemplo, el tamaño, el espesor y/o la curvatura) de la superficie de cartílago articular es un ajuste anatómico exacto o casi anatómico con el cartílago no lesionado o con el cartílago original del sujeto, se potencia el éxito de la reparación. El material de reparación puede ser conformado antes del implante y tal conformación puede basarse, por ejemplo, en imágenes electrónicas que proporcionan información en cuanto a la curvatura o el espesor de cualquier cartílago “normal” que rodee el defecto y/o sobre la curvatura del hueso subyacente al defecto. Así, la presente invención permite, entre otras cosas, procedimientos mínimamente invasivos para la sustitución parcial de una articulación. Los procedimientos requerirán una pérdida ósea mínima y, en algunos casos, ninguna. Además, a diferencia de las técnicas actuales, los procedimientos descritos en el presente documento contribuirán a restaurar la integridad de la superficie articular logrando un ajuste anatómico exacto o casi anatómico entre el implante y el cartílago circundante o adyacente y/o el hueso subcondral.

50 Las ventajas de la presente invención pueden incluir, sin limitación, (i) la personalización de una reparación articular, potenciando con ello la eficacia y el grado de comodidad para el paciente después del procedimiento de reparación; (ii) la eliminación de la necesidad de que, en algunas realizaciones, un cirujano mida intraoperatoriamente el defecto que ha de repararse; (iii) la eliminación de la necesidad de que un cirujano dé forma al material durante el procedimiento del implante; (iv) proporcionar procedimientos de evaluación de la curvatura del material de reparación en base a imágenes del hueso o del tejido o en base a técnicas de sondeo intraoperatorio; (v) proporcionar procedimientos de reparación de articulación solo con una pérdida ósea mínima y, en algunos casos, ninguna; y (vi) mejorar la congruencia postoperatoria de la articulación.

Así, los procedimientos descritos en el presente documento permite el diseño y el uso de un material de reparación de las articulaciones que se ajuste más estrechamente al defecto (por ejemplo, al sitio del implante) y, en consecuencia, proporciona una reparación mejorada de la articulación.

1.0. Evaluación de los defectos

Los procedimientos y las composiciones descritos en el presente documento pueden usarse para tratar defectos resultantes de una enfermedad del cartílago (por ejemplo, osteoartritis), una lesión ósea, una lesión del cartílago, traumatismo y/o degeneración debida al uso excesivo o la edad. La invención permite, entre otras cosas, que un profesional de la salud evalúe y trate tales defectos. El tamaño, el volumen y la forma de la zona de interés pueden incluir solo la zona del cartílago que tiene el defecto, pero, preferentemente, también incluirán las partes contiguas del cartílago que rodean el defecto de cartílago.

Pueden obtenerse mediciones del tamaño, la curvatura y/o el espesor usando cualquier técnica adecuada, por ejemplo en una dirección, dos direcciones y/o en tres dimensiones, por ejemplo usando medios mecánicos adecuados, dispositivos láser, moldes, materiales aplicados a la superficie articular que endurece y "memorizan el contorno superficial" y/o una o más técnicas de formación de imágenes. Las mediciones pueden ser obtenidas de forma no invasiva y/o intraoperatoriamente (por ejemplo, usando una sonda u otro dispositivo quirúrgico).

1.1. Técnicas de formación de imágenes

Ejemplos no limitantes de técnicas de formación de imágenes adecuadas para medir el espesor y/o la curvatura (por ejemplo, de cartílago y/o hueso) o los tamaños de las zonas de cartílago enfermo o de pérdida de cartílago incluyen el uso de rayos X, formación imágenes por resonancia magnética (IRM), escáner de tomografía computarizada (TC, también denominada tomografía axial computarizada o TAC), tomografía de coherencia óptica, SPECT, PET, técnicas de formación de imágenes por ecografía y técnicas ópticas de formación de imágenes. (Véanse también la publicación de patente internacional WO 02/22014; la patente estadounidense nº 6.373.250 y Vandenberg et al. (2002) Radiology 222:430-436).

En ciertas realizaciones, se usan la TC o la IRM para evaluar el tejido, el hueso, el cartílago y cualquier defecto que tengan, por ejemplo, lesiones del cartílago o zonas de cartílago enfermo, para obtener información sobre el hueso subcondral o la degeneración del cartílago y para proporcionar información morfológica, bioquímica o biomecánica sobre la zona de la lesión. Específicamente, pueden detectarse cambios como la fisuración, la pérdida parcial o total del espesor del cartílago y cambios de señales dentro del cartílago residual usando uno o más de estos procedimientos. Para presentaciones de los principios básicos y las técnicas de la RMN, véase MRI Basic Principles and Applications, 2ª edición, Mark A. Brown y Richard C. Semelka, Wiley-Liss, Inc. (1999). Para una presentación de la IRM, incluyendo la formación de imágenes convencional mediante eco de espín ponderado en T1 y T2, la formación de imágenes mediante secuencias de ecos de gradiente (GRE), la formación de imágenes mediante contraste por transferencia de la magnetización (MTC), la formación de imágenes mediante eco de espín rápido (FSE), la formación de imágenes de contraste mejorado, la formación de imágenes por mejora de la relajación de adquisición rápida (RARE), la adquisición por eco de gradiente en estado estacionario (GRASS) y la formación de imágenes mediante secuencias en equilibrio por transformada de Fourier (DEFT), para obtener información sobre el cartílago, véase el documento WO 02/22014. Así, en realizaciones preferentes, las mediciones son imágenes tridimensionales obtenidas tal como se describe en el documento WO 02/22014. Pueden obtenerse imágenes o mapas tridimensionales internos del cartílago solo o en combinación con un patrón de movimiento de la articulación. Las imágenes tridimensionales internas pueden incluir información sobre la composición bioquímica del cartílago articular. Además, las técnicas de formación de imágenes pueden compararse en el transcurso del tiempo, por ejemplo para proporcionar información actualizada sobre el tamaño y el tipo del material de reparación necesitados.

Cualquiera de los dispositivos de formación de imágenes descritos en el presente documento puede usarse también de forma intraoperatoria (véase también más abajo), por ejemplo usando una sonda portátil ecográfica y/u óptica para formar intraoperatoriamente imágenes de la superficie articular.

1.2. Mediciones intraoperatorias

De manera alternativa o adicional a las técnicas no invasivas de formación de imágenes, pueden obtenerse intraoperatoriamente mediciones del tamaño de una zona de cartílago enfermo o de una zona con pérdida de cartílago, mediciones del espesor del cartílago y/o de la curvatura del cartílago o del hueso durante la artroscopia o la artrotomía abierta. Las mediciones intraoperatorias puede implicar o no un contacto propiamente dicho con una o más zonas de las superficies articulares.

Los dispositivos para obtener mediciones intraoperatorias del cartílago y para generar un mapa topográfico de la superficie incluyen, sin limitación, los discos de Plácido y los interferómetros láser, y/o materiales deformables. (Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses números 6.382.028, 6.057.927, 5.523.843, 5.847.804 y 5.684.562). Por ejemplo, puede fijarse un disco de Plácido (un conjunto concéntrico que proyecta círculos bien definidos de luz de radios variables generados ya sea con láser o con luz blanca transportada por medio de fibra óptica) en el extremo de un dispositivo endoscópico (o a cualquier sonda, por ejemplo una sonda portátil) para que se proyecten los círculos de luz sobre la superficie del cartílago. Pueden usarse una o más cámaras (por ejemplo, unidas al dispositivo) para capturar la reflexión de los círculos. Se usa el análisis matemático para determinar la curvatura de la superficie. La curvatura puede visualizarse entonces en un monitor como un mapa topográfico de la superficie del cartílago codificado por color. Además, puede usarse un modelo matemático del mapa topográfico

para determinar la topografía superficial ideal para sustituir los defectos de cartílago en la zona analizada. Esta superficie calculada ideal puede ser visualizada entonces en el monitor, y se usa para seleccionar la curvatura del material de sustitución o del material regenerador.

De forma similar, también puede fijarse un interferómetro láser en el extremo de un dispositivo endoscópico. Además, puede fijarse un pequeño sensor al dispositivo para determinar la curvatura de la superficie del cartílago usando interferometría por desplazamiento de fase, produciendo una visualización de un mapa de fases (frentes de onda) de análisis de patrones marginales de la superficie del cartílago. La curvatura puede ser visualizada, acto seguido, como un mapa topográfico de la superficie del cartílago codificado por colores. Además, puede usarse un modelo matemático del mapa topográfico para determinar la topografía superficial ideal para sustituir cualquier defecto de cartílago en la zona analizada. Esta superficie calculada ideal puede ser visualizada entonces en el monitor, y puede usarse para seleccionar la curvatura del cartílago de sustitución.

Un experto en la técnica reconocerá fácilmente otras técnicas para realizar mediciones ópticas de la curvatura de la superficie del cartílago.

También pueden usarse dispositivos mecánicos (por ejemplo, sondas) para las mediciones intraoperatorias, por ejemplo materiales deformables como geles, moldes, cualquier material que experimente endurecimiento (por ejemplo, materiales que permanezcan deformables hasta que sean calentados, enfriados o manipulados de otra manera). Véase, por ejemplo, el documento WO 02/34310. Por ejemplo, puede aplicarse un gel deformable al cóndilo femoral. La cara del gel que apunta hacia el cóndilo dará una impresión negativa del contorno de la superficie del cóndilo. Dicha impresión negativa puede usarse para determinar el tamaño de un defecto, la profundidad de un defecto y la curvatura de la superficie articular en un defecto y adyacente a la misma. Esta información puede usarse para seleccionar una terapia, por ejemplo un sistema de reparación de la superficie articular. En otro ejemplo, puede aplicarse un material que experimente endurecimiento a una superficie articular (por ejemplo, un cóndilo femoral o un platillo tibial. Dicho material susceptible de endurecimiento permanecerá en la superficie articular hasta que haya ocurrido el endurecimiento. El material susceptible de endurecimiento será retirado entonces de la superficie articular. La cara del material susceptible de endurecimiento que apunta hacia la superficie articular producirá una impresión negativa de la superficie articular. La impresión negativa puede ser usada para determinar el tamaño de un defecto, la profundidad de un defecto y la curvatura de la superficie articular en un defecto y adyacente al mismo. Esta información puede usarse para seleccionar una terapia, por ejemplo un sistema de reparación de la superficie articular.

En ciertas realizaciones, el material deformable comprende una pluralidad de elementos mecánicos individualmente amovibles. Cuando es presionado contra la superficie de interés, cada elemento puede ser empujado en la dirección opuesta, y el grado en el que es empujado (deformado) corresponderá a la curvatura de la superficie de interés. El dispositivo puede incluir un mecanismo de freno para que los elementos sean mantenidos en la posición que refleje la superficie del cartílago y/o del hueso. Acto seguido, el dispositivo puede ser retirado entonces del paciente y analizado para obtener la curvatura. De modo alternativo, cada elemento amovible individual puede incluir marcadores que indiquen la cantidad y/o el grado en los que están deformados en un punto dado. Puede usarse una cámara para formar intraoperatoriamente una imagen del dispositivo y la imagen puede ser guardada y analizada para obtener información de la curvatura. Los marcadores adecuados incluyen, sin limitación, mediciones lineales propiamente dichas (métricas o imperiales), diferentes colores, correspondientes a cantidades diferentes de deformación y/o diferentes matices o tonalidades del mismo color o de los mismos colores.

Otros dispositivos para medir intraoperatoriamente el cartílago y el hueso subcondral incluyen, por ejemplo, las sondas de ecografía. Puede aplicarse una sonda de ecografía, preferentemente portátil, al cartílago y puede medirse la curvatura del cartílago y/o del hueso subcondral. Además, puede evaluarse el tamaño de un defecto de cartílago y puede determinarse el espesor del cartílago articular. Tales mediciones por ecografía pueden obtenerse en el modo A, en el modo B o en el modo C. Si se obtienen mediciones en el modo A, típicamente un operador repetirá las mediciones con varias orientaciones diferentes de la sonda, por ejemplo, la mediolateral y la anteroposterior, para derivar una evaluación tridimensional del tamaño, la curvatura y el espesor.

Un experto en la técnica reconocerá fácilmente que son posibles diferentes diseños de sonda usando dichas sondas ópticas, de interferometría láser, mecánicas y ecográficas. Preferentemente, las sondas son portátiles. En ciertas realizaciones, las sondas o al menos una porción de la sonda, típicamente la porción que está en contacto con el tejido, estarán esterilizadas. La esterilización puede lograrse con el uso de cubiertas estériles, por ejemplo similares a las dadas a conocer en el documento WO9908598A1.

El análisis de la curvatura del cartílago articular o del hueso subcondral usando pruebas de formación de imágenes y/o mediciones intraoperatorias puede usarse para determinar el tamaño de una zona de cartílago enfermo o con pérdida de cartílago. Por ejemplo, la curvatura puede cambiar abruptamente en zonas con pérdida de cartílago. Tales cambios abruptos o repentinos en la curvatura pueden usarse para detectar los límites del cartílago enfermo o de defectos en el cartílago.

1.3. Modelos

Usando información sobre el espesor y la curvatura del cartílago puede crearse un modelo físico de las superficies del cartílago articular y del hueso subyacente. Este modelo físico puede ser representativo de una zona limitada dentro de la articulación o puede abarcar toda la articulación. Por ejemplo, en la articulación de la rodilla, el modelo físico puede abarcar solamente el cóndilo femoral medial o el lateral, ambos cóndilos femorales y la zona de la escotadura, el platillo tibial medial, el platillo tibial lateral, el platillo tibial completo, la rótula medial, la rótula lateral, toda la rótula o la articulación completa. La ubicación de una zona enferma del cartílago puede determinarse, por ejemplo, usando un sistema tridimensional de coordenadas o una distancia euclídea en tres dimensiones, tal como se describe en el documento WO 02/22014.

De esta manera, puede determinarse el tamaño del defecto que ha de ser reparado. Como resultará evidente, algunos defectos, pero no todos, incluirán menos que la totalidad del cartílago. Así, en una realización de la invención, se mide el espesor del cartílago normal o del levemente enfermo que rodea uno o más defectos de cartílago. Esta medición del espesor puede ser obtenido en un único punto o, preferentemente, en múltiples puntos, por ejemplo 2 puntos, 4-6 puntos, 7-10 puntos, más de 10 puntos o en toda la longitud del cartílago restante completo. Además, una vez que se determina el tamaño del defecto, puede seleccionarse una terapia apropiada (por ejemplo, un sistema de reparación articular) de tal modo que se conserve el máximo posible del tejido sano circundante.

Puede medirse la curvatura de la superficie articular para diseñar y/o dar forma al material de reparación. Además, pueden medirse tanto el espesor del cartílago restante como la curvatura de la superficie articular para diseñar y/o dar forma al material de reparación. Alternativamente, puede medirse la curvatura del hueso subcondral y usarse la o las mediciones resultantes para seleccionar o para dar forma a un material de sustitución del cartílago.

2.0. Materiales de reparación

Puede encontrar uso una amplia variedad de materiales, incluyendo, sin limitación, plásticos, metales, cerámica, materiales biológicos (por ejemplo, colágeno u otros materiales matriciales extracelulares), hidroxiapatita, células (por ejemplo, células madre, células condrocíticas o similares) o combinaciones de los mismos. En base a la información obtenida (por ejemplo, mediciones) relativa al defecto y a la superficie articular y/o al hueso subcondral, puede formarse o seleccionarse un material de reparación. Además, usando una o más de estas técnicas descritas en el presente documento, puede fabricarse un material de sustitución o regenerador del cartílago que tenga una curvatura que encaje en el defecto particular de cartílago, que siga el contorno y la forma de la superficie articular y que coincida con el espesor del cartílago circundante. El material de reparación puede incluir cualquier combinación de materiales y, preferentemente, incluye al menos un material no flexible (duro).

2.1. Materiales de reparación metálicos y poliméricos

En la actualidad, los sistemas de reparación de articulaciones emplean a menudo materiales metálicos y/o poliméricos, incluyendo, por ejemplo, prótesis que son ancladas al hueso subyacente (por ejemplo, un fémur en el caso de una prótesis de rodilla). Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n^{os} 6.203.576 y 6.322.588 y las referencias citadas en las mismas. Una amplia variedad de metales puede encontrar uso en la práctica de la presente invención, y puede ser seleccionada en base a cualesquiera criterios, por ejemplo en base a la resiliencia para impartir un grado deseado de rigidez. Ejemplos no limitantes de metales adecuados incluyen plata, oro, platino, paladio, iridio, cobre, estaño, plomo, antimonio, bismuto, cinc, titanio, cobalto, acero inoxidable, níquel, aleaciones de hierro, aleaciones de cobalto como Eigiloy®, una aleación de cobalto-cromo-níquel, y MP35N, una aleación de níquel-cobalto-cromo-molibdeno, y Nitinol™, una aleación de níquel-titanio, aluminio, manganeso, hierro, tantalio, otros metales que puedan formar lentamente iones metálicos polivalentes, por ejemplo para inhibir la calcificación de los sustratos implantados en contacto con los fluidos corporales o los tejidos de un paciente, y combinaciones de los mismos.

Los polímeros sintéticos adecuados incluyen, sin limitación, poliamidas (por ejemplo, nailon), poliésteres, poliestirenos, poliácridatos, polímeros de vinilo (por ejemplo, polietileno, politetrafluoroetileno, polipropileno y cloruro de polivinilo), policarbonatos, poliuretanos, polidimetil siloxanos, acetatos de celulosa, polimetilmetacrilatos, poliéter éter cetonas, copolímeros de etileno y acetatos de vinilo, polisulfonas, nitrocelulosas, copolímeros similares y mezclas de los mismos. También pueden usarse polímeros sintéticos biorreabsorbibles, como dextrano, hidroxietilalmidón, derivados de la gelatina, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, poli[N-(2-hidroxipropil) metacrilamida], ácidos poli-hidroxi, poli-épsilon-caprolactona, ácido poliláctico, ácido glicólico, ácido polidimetil glicólico, polihidroxi butirato, y también pueden usarse copolímeros similares.

Los polímeros pueden prepararse mediante cualquiera de una variedad de enfoques, incluyendo los procedimientos convencionales de procesamiento de polímeros. Los enfoques preferentes incluyen, por ejemplo, el moldeo por inyección, que es adecuado para la producción de componentes poliméricos con características estructurales significativas, y los enfoques de creación rápida de prototipos, como el moldeo por inyección y reacción y la estereolitografía. El sustrato puede ser texturado o puede hacerse poroso, ya sea por abrasión física o por alteración química para facilitar la incorporación del revestimiento metálico.

Pueden usarse más de un metal y/o de un polímero en combinación mutua. Por ejemplo, pueden recubrirse con polímeros uno o más sustratos que contienen metales en una o más regiones o, alternativamente, un sustrato que contiene uno o más polímeros puede ser recubierto en una o más regiones con uno o más metales.

5 El dispositivo puede ser poroso o tener un revestimiento poroso. Los componentes de la superficie porosa pueden fabricarse de diversos materiales, incluyendo los metales, los compuestos cerámicos y los polímeros. A su vez, estos componentes superficiales pueden fijarse mediante diversos medios a una multitud de núcleos estructurales formados de diversos metales. Los revestimientos porosos adecuados incluyen, sin limitación, los metálicos, los cerámicos, los poliméricos (por ejemplo, elastómeros biológicamente neutros, como el caucho de silicona, el tereftalato de polietileno y/o combinaciones de los mismos) o combinaciones de los mismos. Véanse, por ejemplo, 10 Hahn, patente estadounidense nº 3.605.123; Tronzo, patente estadounidense nº 3.808.606; y Tronzo, patente estadounidense nº 3.843.975; Smith, patente estadounidense nº 3.314.420; Scharbach, patente estadounidense nº 3.987.499; y el documento alemán 2.306.552. Puede haber más de una capa de revestimiento y las capas puede tener las mismas porosidades o diferentes. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense nº 3.938.198.

15 El revestimiento puede aplicarse envolviendo un núcleo con polímero pulverizado y calentando hasta que cure formando un revestimiento con una red interna de poros interconectados. La tortuosidad de los poros (por ejemplo, una medida de la longitud con respecto al diámetro de las trayectorias a través de los poros) puede ser importante para evaluar el éxito probable de tal revestimiento en uso en un dispositivo protésico. Véase también Morris, patente estadounidense nº 4.213.816. El revestimiento poroso puede aplicarse en forma de polvo y someter al artículo en su conjunto a una temperatura elevada que una el polvo al sustrato. La selección de polímeros y/o de revestimientos de 20 polvo adecuados puede determinarse en vista de las enseñanzas y las referencias citadas en el presente documento, por ejemplo en base al índice de fusión de cada uno.

2.2. Materiales de reparación biológicos

Los materiales de reparación también pueden incluir uno o más materiales biológicos, ya sea solos o en combinación con materiales no biológicos. Por ejemplo, puede diseñarse o darse forma a cualquier material base y 25 pueden aplicarse uno o varios materiales adecuados de sustitución o regeneración de cartílago, como células de cartílago fetal, para que sean la base. Las células pueden ser cultivadas entonces junto con la base hasta que se haya(n) alcanzado el espesor (y/o la curvatura) del cartílago que rodea el defecto del cartílago. Las condiciones para el desarrollo de las células (por ejemplo, condrocitos) en diversos sustratos en cultivo, *ex vivo* e *in vivo* se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses nº^{os} 5.478.739, 5.842.477, 6.283.980 y 6.365.405. Ejemplos no 30 limitantes de sustratos adecuados incluyen el plástico, un andamio tisular, un material de sustitución ósea (por ejemplo, una hidroxiapatita, un material biorreabsorbible) o cualquier otro material adecuado para cultivar sobre él un material de sustitución o regenerador del cartílago.

Los polímeros biológicos pueden darse de forma natural o ser producidos *in vitro* por fermentación y similares. Los polímeros biológicos adecuados incluyen, sin limitación, colágeno, elastina, seda, queratina, gelatina, 35 poliaminoácidos, suturas de *catgut* quirúrgico, polisacáridos (por ejemplo, celulosa y almidón) y mezclas de los mismos. Los polímeros biológicos pueden ser biorreabsorbibles.

Los materiales biológicos usados y los procedimientos descritos en el presente documento pueden ser autoinjertos (del mismo sujeto); aloinjertos (de otro individuo de la misma especie) y/o xenoinjertos (de otra especie). Véanse también las publicaciones de patente internacionales WO 02122014 y WO 97/27885. Pueden preferirse los 40 materiales autólogos, ya que pueden conllevar un riesgo reducido de complicaciones inmunológicas para el anfitrión, incluyendo la reabsorción de los materiales, la inflamación y/o la cicatrización de los tejidos que rodean el sitio del implante.

Puede usarse una sonda para recolectar tejido de un sitio donante y para preparar un sitio receptor. El sitio donante puede ubicarse en un xenoinjerto, un aloinjerto o un autoinjerto. La sonda se usa para lograr una buena 45 correspondencia anatómica entre la muestra de tejido donante y el sitio receptor. La sonda está diseñada específicamente para lograr una correspondencia sin discontinuidad o casi sin discontinuidad entre la muestra de tejido donante y el sitio receptor. La sonda, por ejemplo, puede ser cilíndrica. El extremo distal de la sonda es típicamente afilado para facilitar la penetración en los tejidos. Además, el extremo distal de la sonda es típicamente hueco para aceptar el tejido. La sonda puede tener un borde a una distancia definida de su extremo distal, por 50 ejemplo a 1 cm de distancia desde el extremo distal, y el borde puede ser usado para lograr una profundidad definida de penetración en el tejido para la recolección. El borde puede ser externo o puede estar dentro de la porción hueca de la sonda. Por ejemplo, un cirujano ortopédico puede tomar la sonda y hacerla avanzar con presión física al interior del cartílago, al hueso subcondral y a la médula subyacente en el caso de una articulación como una articulación de rodilla. El cirujano puede hacer avanzar la sonda hasta que el borde externo o interno alcance la 55 superficie del cartílago. En ese punto, el borde evitará una penetración ulterior del tejido, logrando con ello una penetración constante y reproducible del tejido. El extremo distal de la sonda puede incluir una cuchilla o una estructura de tipo sierra o un mecanismo de corte de tejidos. Por ejemplo, el extremo distal de la sonda puede incluir un mecanismo de tipo iris que consiste en varias cuchillas pequeñas. La al menos una o más cuchillas pueden ser movidas usando un mecanismo manual, motorizado o eléctrico, cortando con ello el tejido y separando la muestra

de tejido del tejido subyacente. Típicamente, esto se repetirá en el donante y en el receptor. En el caso de un mecanismo de cuchilla en forma de iris, las cuchillas individuales pueden ser movidas para cerrar el iris, separando con ello la muestra de tejido del sitio donante.

5 Un dispositivo láser o un dispositivo de radiofrecuencia pueden ser integrados dentro del extremo distal de la sonda. El dispositivo láser o el dispositivo de radiofrecuencia pueden ser usados para cortar el tejido y separar la muestra de tejido del tejido subyacente.

10 Puede usarse la misma sonda en el donante y en el receptor. En otra realización, pueden usarse sondas de forma similar de dimensiones físicas ligeramente diferentes. Por ejemplo, la sonda usada en el receptor puede ser ligeramente menor que la usada en el donante, logrando con ello un ajuste apretado entre la muestra de tejido o el trasplante de tejido y el sitio receptor. La sonda usada en el receptor también puede ser ligeramente más corta que la usada en el donante, corrigiendo con ello cualquier tejido perdido durante la separación o el corte de la muestra de tejido del tejido subyacente en el material donante.

15 Cualquier material biológico de reparación puede ser esterilizado para inactivar contaminantes biológicos como bacterias, virus, levaduras, mohos, micoplasmas y parásitos. La esterilización puede llevarse a cabo usando cualquier técnica adecuada, por ejemplo radiación, como la radiación gamma.

Cualquiera de los materiales biológicos descritos en el presente documento puede ser recolectado con el uso de un dispositivo robótico. El dispositivo robótico puede usar información derivada de una imagen electrónica para la recolección tisular.

20 El material de sustitución del cartílago puede tener una composición bioquímica particular. Por ejemplo, la composición bioquímica del cartílago que rodea un defecto puede ser evaluada tomando muestras de tejido y análisis químico o por medio de técnicas de formación de imágenes. Por ejemplo, el documento WO 02/22014 describe el uso de gadolinio para formar imágenes de cartílago articular para monitorizar el contenido de glucosaminoglucano dentro del cartílago. A continuación, puede fabricarse o cultivarse el material de sustitución o regeneración del cartílago de tal manera que logre una composición bioquímica similar a la del cartílago que rodea el sitio del implante. Las condiciones de cultivo usadas para lograr las composiciones bioquímicas deseadas pueden incluir, por ejemplo, variar las concentraciones; la composición bioquímica de dicho material de sustitución o regenerador del cartílago puede verse influida, por ejemplo, por las concentraciones de control y los tiempos de exposición de ciertos nutrientes y factores de crecimiento.

2.3. Materiales de reparación de múltiples componentes

30 El sistema de reparación de la superficie articular puede incluir uno o más componentes. Ejemplos no limitantes de sistemas de un componente incluyen un plástico, un metal, una aleación metálica o un material biológico. En ciertas realizaciones, la superficie del sistema de reparación que da al hueso subyacente es lisa. En otras realizaciones, la superficie del sistema de reparación que da al hueso subyacente es porosa o está recubierta de un material poroso.

35 Ejemplos no limitantes de sistemas de múltiples componentes incluyen combinaciones de metal, plástico, aleaciones metálicas y uno o más materiales biológicos. Uno o más componentes del sistema de reparación de la superficie articular pueden estar compuestos de un material biológico (por ejemplo, un andamio tisular con células como células de cartílago o células madre solas o sembradas dentro de un sustrato como un material biorreabsorbible o un andamio tisular, aloinjerto, autoinjerto o combinaciones de los mismos) y/o un material no biológico (por ejemplo, polietileno o una aleación de cromo, como cromo-cobalto).

40 Así, el sistema de reparación puede incluir una o más áreas de un solo material o una combinación de materiales; por ejemplo, el sistema de reparación de la superficie articular puede tener un componente superficial y uno profundo. Típicamente, el componente superficial se diseña para que tenga un tamaño, un espesor y una curvatura similares a los del tejido de cartílago perdido, mientras que el componente profundo, típicamente, está diseñado para que tenga una curvatura similar a la del hueso subcondral. Además, el componente superficial puede tener propiedades biomecánicas similares a las del cartílago articular, incluyendo, sin limitación, una elasticidad similar y resistencia a la carga axial o a las fuerzas de cizalladura. Los componentes superficial y profundo pueden consistir en dos metales o aleaciones metálicas diferentes. Uno o más componentes del sistema (por ejemplo, la porción profunda) pueden estar compuestos de un material biológico, incluyendo, sin limitación, hueso, o de un material no biológico, incluyendo, sin limitación, hidroxiapatita, tantalio, una aleación de cromo, cromo-cobalto u otras aleaciones metálicas.

55 Una o más regiones del sistema de reparación de la superficie articular (por ejemplo, el margen exterior de la porción superficial y/o la porción profunda) pueden ser biorreabsorbibles, por ejemplo para permitir que la superficie de contacto entre el sistema de reparación de la superficie articular y el cartílago normal del paciente se rellene, con el tiempo, de hialina y fibrocartílago. De modo similar, una o más regiones (por ejemplo, el margen exterior de la porción superficial del sistema de reparación de la superficie articular y/o la porción profunda) pueden ser porosas. El grado de porosidad puede cambiar en toda la región porosa, de forma lineal o no lineal, a partir de la cual el grado de porosidad disminuirá típicamente hacia el centro del sistema de reparación de la superficie articular. Los poros

puede ser diseñados para el recrecimiento de células de cartílago, de la matriz del cartílago y de tejido conectivo, logrando con ello una superficie de contacto lisa entre el sistema de reparación de la superficie articular y el cartílago circundante.

5 El sistema de reparación (por ejemplo, el componente profundo en los sistemas de múltiples componentes) puede ser fijado al hueso del paciente con el uso de un material de tipo cemento, como el metilmetacrilato, materiales inyectables de hidróxido de calcio-apatita y similares.

10 Una o más porciones del sistema de reparación de la superficie articular pueden ser flexibles, líquidas o deformables en el momento del implante y pueden endurecer después. El endurecimiento puede ocurrir de 1 segundo a 2 horas (o cualquier periodo de tiempo intermedio), preferentemente de 1 segundo a 30 minutos (o cualquier periodo de tiempo intermedio), más preferentemente de 1 segundo a 10 minutos (o cualquier periodo de tiempo intermedio).

15 Uno o más componentes del sistema de reparación de la superficie articular pueden estar adaptados para recibir inyecciones. Por ejemplo, la superficie externa del sistema de reparación de la superficie articular puede tener una o más aberturas en la misma. Las aberturas pueden estar dimensionadas para recibir tornillos, tubos, agujas u otros dispositivos que puedan ser insertados y a los que se pueda hacer avanzar hasta la profundidad deseada, por ejemplo a través del sistema de reparación de la superficie articular al interior del espacio medular. Pueden introducirse inyectables como metilmetacrilato y materiales inyectables de hidróxido de calcio-apatita y similares a través de la abertura (o del tubo insertado a través de la misma) en el espacio medular, uniendo con ello el sistema de reparación de la superficie articular con el espacio medular. De manera similar, pueden insertarse tornillos o pasadores en las aberturas y se los puede hacer avanzar hasta el hueso subcondral subyacente y la médula ósea o la epífisis para lograr la fijación del sistema de reparación de la superficie articular al hueso. Algunas porciones o todos los componentes del tornillo o el pasador pueden ser biorreabsorbibles; por ejemplo, la porción distal de un tornillo que se adentre en el espacio medular puede ser biorreabsorbible. Durante el periodo inicial después de la cirugía, el tornillo puede proporcionar la fijación primera del sistema de reparación de la superficie articular. Subsiguientemente, el recrecimiento del hueso al interior de una zona con revestimiento poroso a lo largo de la superficie inferior del sistema de reparación del cartílago articular puede cobrar protagonismo como estabilizador fundamental del sistema de reparación de la superficie articular contra el hueso.

25 El sistema de reparación de la superficie articular puede ser anclado al hueso del paciente con el uso de un pasador o un tornillo u otro mecanismo de unión. El mecanismo de unión puede ser biorreabsorbible. El tornillo o el pasador o el mecanismo de unión pueden ser insertados y se los puede hacer avanzar hacia el sistema de reparación de la superficie articular desde una porción del hueso no cubierta de cartílago o desde una superficie de la articulación que no soporte peso.

30 La superficie de contacto entre el sistema de reparación de la superficie articular y el cartílago normal circundante puede presentar un ángulo, por ejemplo estar orientada con un ángulo de 90 grados con respecto al hueso subcondral subyacente. Los ángulos adecuados pueden determinarse teniendo en cuenta las enseñanzas del presente documento y, en ciertos casos, los ángulos distintos de los 90 grados pueden tener ventajas en lo que respecta a la distribución de carga a lo largo de la superficie de contacto entre el sistema de reparación de la superficie articular y el cartílago normal circundante.

35 La superficie de contacto entre el sistema de reparación de la superficie articular y el cartílago normal circundante puede estar cubierta con un agente farmacéutico o bioactivo, por ejemplo un material que estimule la integración biológica del sistema de reparación en el cartílago normal. El área superficial de la superficie de contacto puede ser irregular, por ejemplo para aumentar la exposición de la superficie de contacto a los agentes farmacéuticos o bioactivos.

2.4. Recipientes personalizados

45 Puede formarse un recipiente o pocillo según las especificaciones seleccionadas, por ejemplo para igualar el material necesario para un sujeto particular o para crear una reserva de materiales de reparación en una variedad de tamaños. El tamaño y la forma de lo contenido pueden diseñarse usando la información sobre el espesor y la curvatura obtenida de la articulación y del defecto de cartílago. Más específicamente, el interior del recipiente puede conformarse para que siga cualquier medición seleccionada, por ejemplo las obtenidas del defecto o de los defectos de cartílago de un sujeto particular. El recipiente puede llenarse con un material de sustitución o regenerador del cartílago, por ejemplo materiales que contienen colágeno, plásticos, materiales biorreabsorbibles y/o cualquier andamio tisular adecuado. El material regenerador o de sustitución del cartílago también puede consistir en una suspensión de células madre o de células de cartílago fetales, inmaduras o maduras que, subsiguientemente, se desarrollan en cartílago más maduro dentro del recipiente. Además, el desarrollo y/o la diferenciación pueden potenciarse con el uso de ciertos nutrientes tisulares y factores del crecimiento.

55 Se deja que el material endurezca y/o crezca dentro del recipiente hasta que el material tenga las características deseadas, por ejemplo espesor, elasticidad, dureza, composición bioquímica, etc. Pueden generarse moldes usando cualquier técnica adecuada, por ejemplo dispositivos de ordenador y automatización, por ejemplo diseño asistido por ordenador (CAD) y, por ejemplo, modelado asistido por ordenador (CAM). Dado que el material resultante

generalmente sigue el contorno del interior del recipiente, encajará mejor en el propio defecto y facilitará la integración.

2.5. Conformación

5 En ciertos casos, se requerirá la conformación del material de reparación antes o después de la formación (por ejemplo, el desarrollo hasta el espesor deseado), por ejemplo cuando el espesor del material de cartílago requerido no sea uniforme (por ejemplo, cuando diferentes secciones del material de sustitución o regenerador del cartílago requieren espesores diferentes).

10 El material de sustitución puede ser conformado mediante cualquier técnica adecuada, incluyendo, sin limitación, la abrasión mecánica, la abrasión o la ablación por láser, el tratamiento por radiofrecuencia, la crioblación, variaciones en el tiempo de exposición y en la concentración de nutrientes, enzimas o factores del crecimiento y cualquier otro medio adecuado para influir en el espesor del cartílago o cambiarlo. Véase, por ejemplo, el documento WO 00/15153. Si se usa la digestión enzimática, ciertas secciones del material de sustitución o regeneración del cartílago pueden ser expuestas a dosis mayores de la enzima o pueden ser expuestas más tiempo, como medio de lograr diferentes espesores y curvaturas del material de sustitución o regenerador del cartílago en diferentes secciones de dicho material.

15 El material puede ser conformado manual y/o automáticamente, por ejemplo usando un dispositivo en el que se han introducido un espesor y/o una curvatura preseleccionados y programando el dispositivo para lograr la forma deseada.

20 Además de conformar el material de reparación del cartílago, o en vez de ello, también el sitio del implante (por ejemplo, la superficie ósea, cualquier material de cartílago restante, etc.) puede ser conformado por medio de cualquier técnica adecuada para potenciar la integración del material de reparación.

2.6. Sistemas de reparación preexistentes

25 Según se describe en el presente documento, pueden obtenerse sistemas de reparación de diversos tamaños, curvaturas y espesores. Estos sistemas de reparación pueden catalogarse y almacenarse para crear una biblioteca de sistemas a partir de los cuales puede seleccionarse entonces un sistema apropiado. En otras palabras, se evalúa un defecto en un sujeto particular y se selecciona en una biblioteca un sistema preexistente de reparación que tenga la forma y el tamaño más cercanos para su manipulación (por ejemplo, la conformación) e implantación posteriores.

2.7. Miniprótisis

30 Según se ha hecho notar más arriba, los procedimientos y las composiciones descritos en el presente documento pueden usarse para sustituir únicamente una porción de la superficie articular, por ejemplo una zona de cartílago enfermo o con cartílago perdido en la superficie articular. En estos sistemas, el sistema de reparación de la superficie articular puede ser diseñado para sustituir únicamente la zona de cartílago enfermo o perdido, o puede extenderse más allá de la zona de cartílago enfermo o perdido, por ejemplo adentrándose 3 o 5 mm en el cartílago adyacente normal. En ciertas realizaciones, la prótesis sustituye menos aproximadamente del 70% al 80% (o cualquier valor intermedio) de la superficie articular (por ejemplo, cualquier superficie articular dada, como un solo cóndilo femoral, etc.), preferentemente menos aproximadamente del 50% al 70% (o cualquier valor intermedio), más preferentemente menos aproximadamente del 30% al 50% (o cualquier valor intermedio), más preferentemente menos aproximadamente del 20% al 30% (o cualquier valor intermedio), aún más preferentemente menos aproximadamente del 20% de la superficie articular.

40 Según se ha hecho notar más arriba, la prótesis puede incluir múltiples componentes, por ejemplo un componente que se implante en el hueso (por ejemplo, un dispositivo metálico) unido a un componente que esté conformado para cubrir el defecto del cartílago que recubre el hueso. También pueden incluirse componentes adicionales, por ejemplo placas intermedias, sistemas de reparación del menisco y similares. Se contempla que cada componente sustituya menos que la totalidad de la superficie articular correspondiente. Sin embargo, no es preciso que cada componente sustituya la misma porción de la superficie articular. En otras palabras, es posible que la prótesis tenga un componente implantado en el hueso que sustituya menos del 30% del hueso y un componente de cartílago que sustituya el 60% del cartílago. La prótesis puede incluir cualquier combinación, con la condición de que cada componente sustituya menos de la totalidad de la superficie articular.

50 El sistema de reparación de la superficie articular puede ser formado o seleccionado para que logre un ajuste o una correspondencia casi anatómica con el cartílago circundante o adyacente. Típicamente, el sistema de reparación de la superficie articular se forma y/o se selecciona para que su margen exterior, situado en la superficie externa, se alinee con el cartílago circundante o adyacente.

55 Así, el sistema de reparación de la superficie articular puede ser diseñado para sustituir únicamente la porción de una superficie articular que soporta peso, por ejemplo en un cóndilo femoral. La superficie que soporta peso se refiere a la zona de contacto entre dos superficies articulares opuestas durante las actividades de la vida cotidiana

normal. Pueden sustituirse de esta manera al menos una o más de las porciones que soportan peso, por ejemplo en un cóndilo femoral y en una tibia.

5 Puede identificarse una zona de cartílago enfermo o con pérdida de cartílago en un área con soporte de peso y únicamente una porción de dicha área con soporte de peso, específicamente la porción que contiene dicho cartílago enfermo o la zona con cartílago enfermo, puede ser sustituida con un sistema de reparación de la superficie articular.

10 En ciertos aspectos, el defecto que ha de ser reparado se sitúa únicamente en una superficie articular, típicamente la superficie más enferma. Por ejemplo, en un paciente con pérdida severa de cartílago en el cóndilo femoral medial pero con una enfermedad menos severa en la tibia, el sistema de reparación de la superficie articular puede ser aplicado únicamente al cóndilo femoral medial. Preferentemente, en cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, el sistema de reparación de la superficie articular está diseñado para lograr un ajuste exacto o casi anatómico con el cartílago normal adyacente.

Puede repararse más de una superficie articular.

15 Típicamente, el área o las áreas de reparación estarán limitadas a áreas de cartílago enfermo o con pérdida de cartílago o a áreas ligeramente mayores que el área de cartílago enfermo o con pérdida de cartílago dentro de la o las superficies con soporte de peso.

20 El implante y/o el sitio del implante pueden ser esculpidos para lograr un alineamiento casi anatómico entre el implante y el sitio del implante. En otra realización de la invención, se usa una imagen electrónica para medir el espesor, la curvatura o la forma del cartílago articular o el hueso subcondral, y/o el tamaño de un defecto, y se selecciona un sistema de reparación de la superficie articular usando esta información. El sistema de reparación de la superficie articular puede ser insertado artroscópicamente. El sistema de reparación de la superficie articular puede tener un solo radio. Más típicamente, sin embargo, el sistema **1100** de reparación de la superficie articular puede tener curvaturas y radios variables dentro del mismo plano, por ejemplo anteroposteriores o mediolaterales o superoinferiores o planos oblicuos, o dentro de múltiples planos. De esta manera, el sistema de reparación de la superficie articular puede ser conformado para lograr un alineamiento casi anatómico entre el implante y el sitio del implante. Este diseño permite no solo diferentes grados de convexidad y concavidad, sino también porciones cóncavas dentro de una forma predominantemente convexa **1100** o viceversa.

30 Si se ha seleccionado un material de reparación de múltiples componentes, por ejemplo con un componente superficial **1105** consistente en un material polimérico y un componente profundo **1110** consistente en una aleación metálica, el componente superficial puede ser diseñado para que su espesor y su curvatura coincidan estrechamente con los del cartílago circundante **1115**. Así, el componente superficial puede tener más de un espesor en diferentes porciones del sistema de reparación articular. Además, el componente superficial puede tener curvaturas y radios variables dentro del mismo plano, por ejemplo anteroposteriores o mediolaterales o superoinferiores o planos oblicuos, o dentro de múltiples planos. De manera similar, el componente profundo puede tener curvaturas y radios variables dentro del mismo plano, por ejemplo anteroposteriores o mediolaterales o superoinferiores o planos oblicuos, o dentro de múltiples planos. Típicamente, la curvatura del componente profundo estará diseñada para que siga la del hueso subcondral.

40 El sistema de reparación de la superficie articular puede tener un tronco de fijación, por ejemplo, tal como se describe en los Antecedentes de la patente estadounidense nº 6.224.632. El tronco de fijación puede tener diferentes formas, incluyendo la cónica, la rectangular y la de aleta, entre otras. Así mismo, la cavidad que casa con el hueso está conformada como el tronco correspondiente.

45 El sistema de reparación de la superficie articular puede ser fijado al hueso subyacente o a la médula ósea usando cemento óseo. El cemento óseo se fabrica típicamente a partir de un material polimérico acrílico. Típicamente, el cemento óseo comprende dos componentes: un componente seco en polvo y un componente líquido que, después, se mezclan entre sí. Generalmente, el componente seco incluye un polímero acrílico, como el polimetilmetacrilato (PMMA). El componente seco también puede contener un iniciador de la polimerización, como el peróxido de benzoílo, que inicia el proceso de polimerización de radicales libres que ocurre cuando se forma el cemento óseo. El componente líquido, por otra parte, contiene generalmente un monómero líquido, como el metacrilato de metilo (MMA). El componente líquido también puede contener un acelerador como una amina (por ejemplo, N,N-dimetil-p-toluidina). También se puede añadir un estabilizador, como la hidroquinona, al componente líquido para prevenir una polimerización prematura del monómero líquido. Cuando se mezcla el componente líquido con el componente seco, el componente seco comienza a disolverse o a hincharse en el monómero líquido. El acelerador amínico reacciona con el iniciador para formar radicales libres que comienzan a ligar unidades monoméricas formando cadenas poliméricas. En los dos a cuatro minutos siguientes, el proceso de polimerización prosigue, cambiando la viscosidad de la mezcla de una consistencia semejante a la del jarabe (baja viscosidad) a una consistencia como la de la pasta de amasar (viscosidad elevada). En último término, se dan una polimerización ulterior y el curado, haciendo que el cemento se endurezca y fije una prótesis a un hueso.

El cemento óseo **955** u otro material líquido de fijación, como la hidroxiapatita de calcio inyectable, pueden ser inyectados en la cavidad medular por medio de una o más aberturas **950** en la prótesis. Estas aberturas en la prótesis pueden extenderse desde la superficie articular a la superficie inferior de la prótesis **960**. Después de la inyección, las aberturas pueden ser cerradas con un polímero, silicona, metal, una aleación metálica o un tapón biorreabsorbible.

Uno o más de los componentes de la reparación de la superficie articular (por ejemplo, la superficie del sistema que apunta hacia el huso o la médula ósea subyacentes) pueden ser porosos o recubiertos de un material poroso. Se han propuesto varios revestimientos metálicos porosos diferentes para mejorar la fijación de una prótesis metálica mediante el recrecimiento del tejido óseo. Así, por ejemplo, la patente estadounidense nº 3.855.638 da a conocer un dispositivo protésico quirúrgico que puede ser usado como prótesis ósea que comprende una estructura compuesta consistente en un sustrato sólido de material metálico y un revestimiento poroso del mismo material metálico sólido adherido a al menos una porción de la superficie del sustrato y extendiéndose sobre ella. El revestimiento poroso consiste en una pluralidad de partículas diferenciadas pequeñas de material metálico unidas entre sí en sus puntos de contacto mutuo para definir una pluralidad de poros intersticiales conectados en el revestimiento. El tamaño y la separación de las partículas, que pueden estar distribuidas en una pluralidad de monocapas, pueden ser tales que el tamaño medio del poro intersticial no sea superior a aproximadamente 200 micrómetros. Además, la distribución del tamaño del poro puede ser sustancialmente uniforme de la superficie de contacto sustrato-revestimiento a la superficie del revestimiento. En otra realización, el sistema de reparación de la superficie articular puede contener uno o más materiales poliméricos que pueden cargarse y liberar agentes terapéuticos que incluyen medicamentos u otros tratamientos farmacológicos que pueden ser usados para la distribución de fármacos. Los materiales poliméricos pueden colocarse, por ejemplo, dentro de las áreas de revestimiento poroso. Los materiales poliméricos pueden usarse para liberar fármacos terapéuticos, por ejemplo fármacos que estimulan el desarrollo de hueso o de cartílago. Esta realización puede combinarse con otras realizaciones en las que porciones del sistema de reparación de la superficie articular pueden ser biorreabsorbibles. Por ejemplo, la capa superficial de un sistema de reparación de la superficie articular o porciones de su capa superficial pueden ser biorreabsorbibles. A medida que la capa superficial se reabsorbe de forma creciente, la liberación local de un fármaco estimulador del desarrollo de cartílago puede facilitar el recrecimiento de células de cartílago y la formación de la matriz.

En cualquiera de los procedimientos o las composiciones descritos en el presente documento, el sistema de reparación de la superficie articular puede estar fabricado de antemano con un abanico de tamaños, curvaturas y espesores. De forma alternativa, el sistema de reparación de la superficie articular puede fabricarse a medida para un paciente individual.

3. Implantación

Siguiendo una o más manipulaciones (por ejemplo, conformación, cultivo, desarrollo, etc.), el material de sustitución o regenerador del cartílago puede ser implantado entonces en la zona del defecto. El implante puede llevarse a cabo con el material de sustitución o regenerador del cartílago aún unido al material base o retirado del material base. Para la implantación puede usarse cualquier procedimiento y dispositivo adecuados, por ejemplo los dispositivos descritos en las patentes estadounidenses n^{os} 6.375.658, 6.358.253, 6.328.765 y en la publicación internacional WO 01/19254.

En defectos seleccionados de cartílago, el sitio del implante puede prepararse con un solo corte en la superficie articular (**Fig. 10**). En este caso pueden utilizarse prótesis de un solo componente **1010** y de componentes múltiples **1020**.

Además, el implante puede facilitarse usando un dispositivo aplicado a la superficie exterior del cartílago articular para hacer coincidir el alineamiento del tejido donante y el sitio receptor. El dispositivo puede ser redondo, circular, ovalado, elipsoide, curvado o irregular en forma. Típicamente, la forma se selecciona o se ajusta para que coincida con una zona de cartílago enfermo o con una forma ligeramente mayor que la zona de cartílago enfermo o las rodee. El aspecto interno del círculo, el óvalo, la elipse o la zona curvada o irregular puede ser abierto o hueco. Así, una superficie articular redonda o curvada, como un cóndilo femoral, una cabeza femoral o una cabeza humeral, puede sobresalir por la abertura o la porción hueca. El dispositivo puede incluir una hendidura a través de la cual puede introducirse una cuchilla. De forma alternativa, el dispositivo puede incluir un mecanismo de sujeción de una cuchilla, o la cuchilla puede estar integrada en el dispositivo. Pueden emplearse varios materiales, por ejemplo dispositivos de plástico (por ejemplo, desechables, reutilizables y/o esterilizables). Además, pueden usarse materiales traslúcidos, por ejemplo para lograr una correspondencia mejorada entre el tejido donante y el sitio receptor.

Puede usarse el dispositivo para eliminar una zona de cartílago enfermo y del hueso subyacente o una zona ligeramente mayor que el cartílago enfermo y el hueso subyacente. Además, puede usarse el dispositivo en un "donante", por ejemplo un espécimen cadavérico, para obtener material implantable de reparación. Típicamente, el dispositivo se coloca en la misma zona anatómica general de la que se extirpó el tejido en el receptor. La forma del dispositivo se usa entonces para identificar un sitio donante, proporcionando una equivalencia sin discontinuidad o casi sin discontinuidad entre la muestra de tejido donante y el sitio receptor. Esto se logra identificando la posición

del dispositivo en el que la superficie articular en el donante —por ejemplo, un espécimen cadavérico— tiene un contacto sin discontinuidad o casi sin discontinuidad con la superficie interna cuando se aplica al cartílago.

5 El dispositivo puede ser moldeado, mecanizado o formado en base al tamaño de la zona del cartílago enfermo y en base a la curvatura del cartílago o del hueso subcondral subyacente o a una combinación de ambos. El dispositivo puede ser aplicado entonces al donante (por ejemplo, un espécimen cadavérico) y el tejido donante puede ser obtenido con el uso de una cuchilla, una sierra u otro dispositivo de corte tisular. El dispositivo puede entonces ser aplicado en el receptor en la zona del cartílago enfermo y pueden extirparse el cartílago enfermo y el hueso subyacente mediante el uso de una cuchilla, una sierra u otro dispositivo de corte tisular, con lo que el tamaño y la forma del tejido extirpado que contenía el cartílago enfermo se asemejará estrechamente al tamaño y la forma del tejido donante. El tejido donante puede ser fijado entonces al sitio receptor. Por ejemplo, dicha fijación puede lograrse con el uso de tornillos o pasadores (por ejemplo, metálicos, no metálicos o biorreabsorbibles) u otros medios de fijación, incluyendo, sin limitación, un adhesivo tisular. La unión puede realizarse a través de la superficie del cartílago o, alternativamente, a través del espacio medular.

10 El sitio del implante puede ser preparado con el uso de un dispositivo robótico. El dispositivo robótico puede usar información derivada de una imagen electrónica para preparar el sitio receptor.

15

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación de material de reparación de cartílagos, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
 - 5 (a) análisis de una imagen de un cartílago y/o un hueso para obtener las dimensiones de un sitio previsto de implante o las dimensiones de la zona que rodea el sitio previsto de implante; y
 - 10 (b) formación del material de sustitución del cartílago, que incluye, al menos, un material de cerámica, metal o aleación metálica para obtener las mediciones obtenidas en la etapa (a), en el que el material de sustitución del cartílago tiene una superficie exterior que tiene una curvatura variable similar a al menos una del cartílago adyacente al sitio previsto de implante o en el mismo y el cartílago perdido en el sitio del implante para tener al menos una convexidad y al menos una concavidad.
2. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la etapa (a) comprende el análisis de la imagen del cartílago y/o del hueso para obtener el espesor del cartílago que rodea el sitio previsto de implante y la medición de la curvatura del cartílago que rodea el sitio previsto de implante.
- 15 3. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la etapa (a) comprende el análisis de la imagen del cartílago y/o del hueso para obtener el tamaño del sitio previsto de implante y la curvatura del cartílago que rodea el sitio previsto de implante.
4. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la etapa (a) comprende el análisis de la imagen del cartílago y/o del hueso para obtener el espesor del cartílago que rodea el sitio previsto de implante, el tamaño del sitio previsto de implante y la curvatura del cartílago que rodea el sitio previsto de implante.
- 20 5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que la etapa (b) comprende la selección del material de sustitución del cartílago de una biblioteca de sistemas preexistentes de reparación.
6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que, además, comprende la conformación del material de cartílago.
7. El procedimiento de la reivindicación 6 en el que dicha conformación se realiza por medio de una máquina.
- 25 8. El procedimiento de la reivindicación 6 en el que dicha conformación está automatizada.
9. El procedimiento de la reivindicación 6 en el que dicha conformación se selecciona del grupo que consiste en la abrasión mecánica, la ablación por láser, la ablación por radiofrecuencia, la crioblación y la digestión enzimática.
10. Un sistema de reparación de la superficie articular que comprende:
 - 30 (a) material de sustitución del cartílago, en el que dicho material de sustitución del cartílago tiene una curvatura variable similar a la del cartílago circundante o adyacente para que tenga al menos una convexidad y al menos una concavidad; y
 - 35 (b) al menos un material de cerámica, metal o aleación metálica, en el que dicho sistema de reparación de la superficie articular logra un ajuste anatómico exacto o casi exacto con el cartílago normal circundante o adyacente.
11. El sistema de reparación de la superficie articular de la reivindicación 10 en el que dicho material de sustitución del cartílago no es flexible.
12. El sistema de reparación de la superficie articular de las reivindicaciones 10 u 11 en el que dicho material de sustitución del cartílago tiene propiedades biomecánicas similares a las del cartílago humano normal.
- 40 13. El uso de un material de reparación del cartílago fabricado según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en un procedimiento para la fabricación de un sistema de reparación articular según las reivindicaciones 10-12.

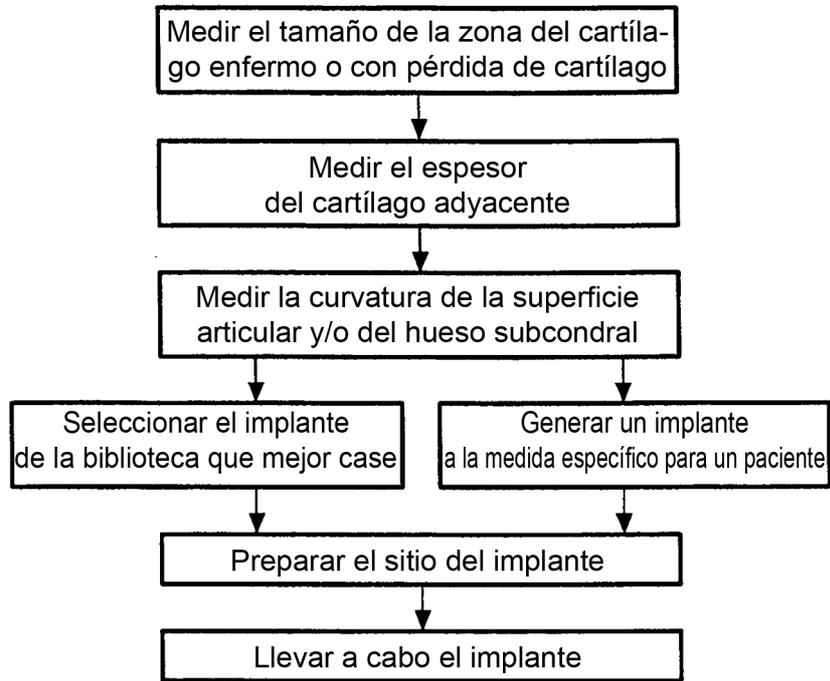


FIG. 1



FIG. 2

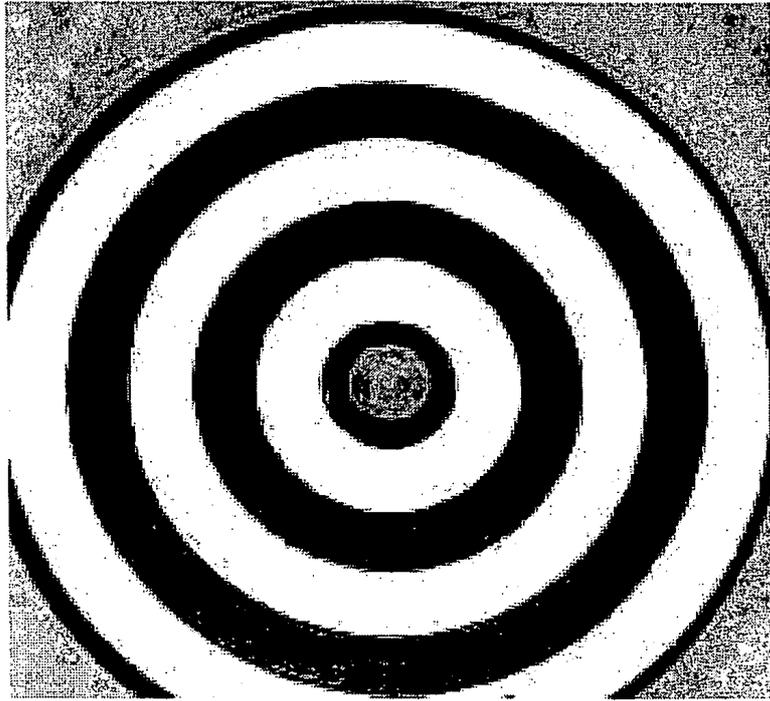


FIG. 3

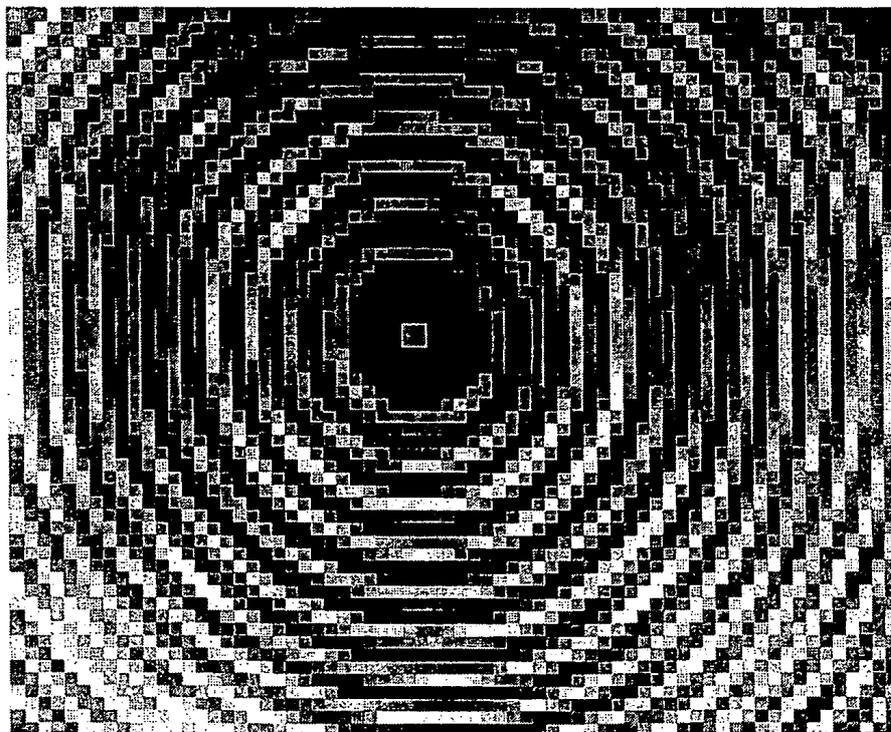


FIG. 4

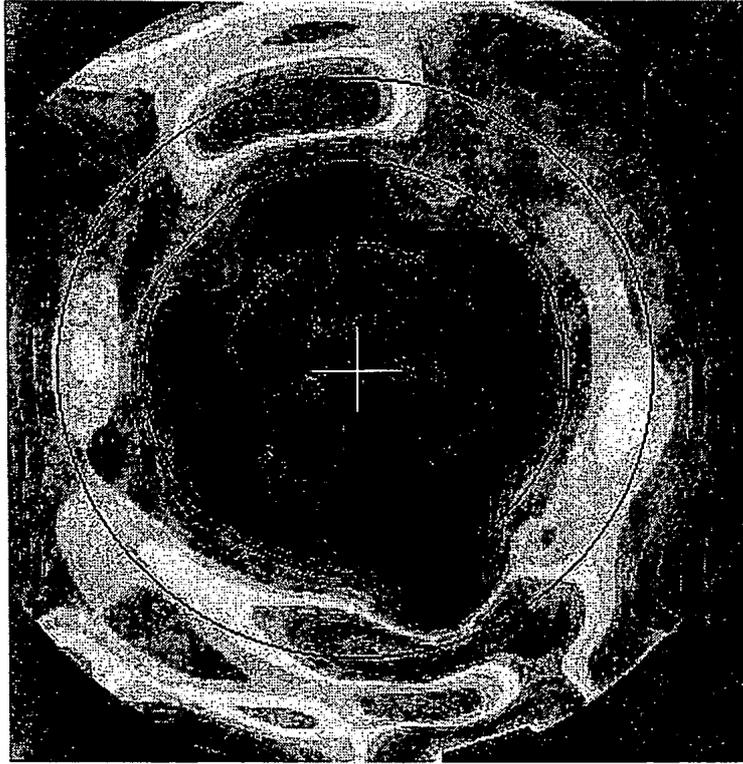


FIG. 5

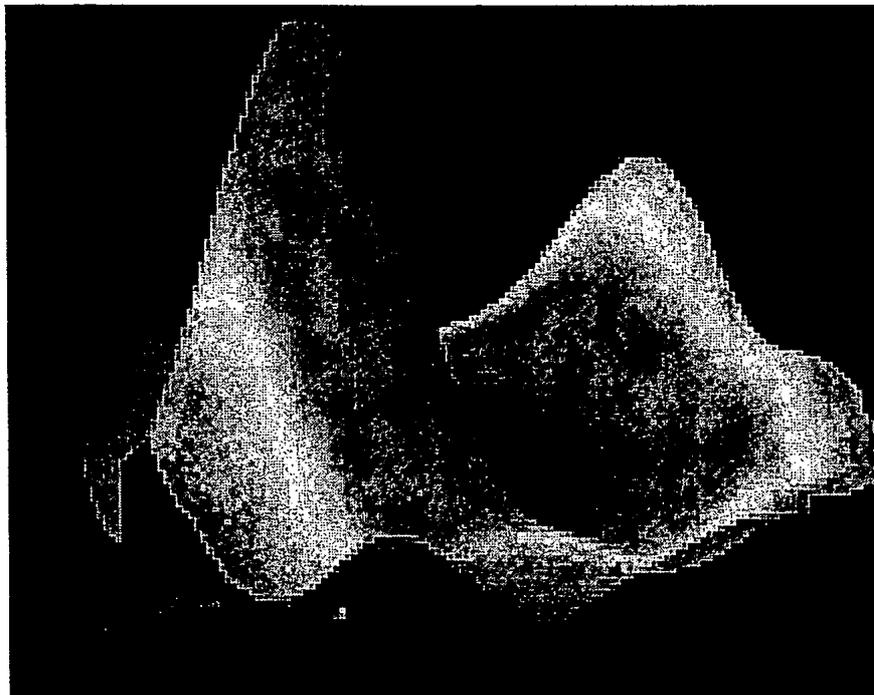


FIG. 6

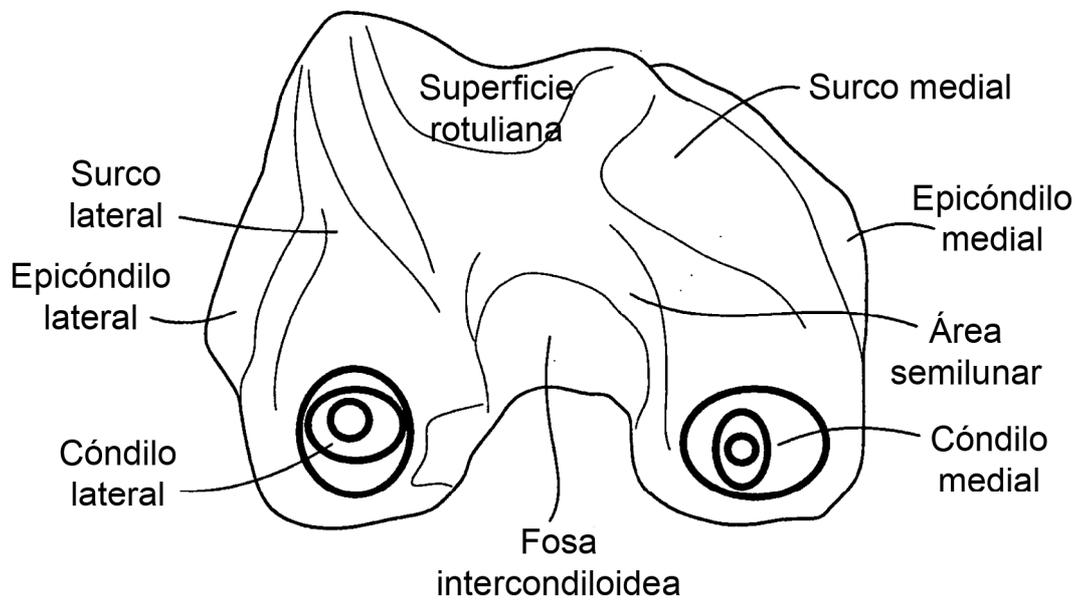


FIG. 7

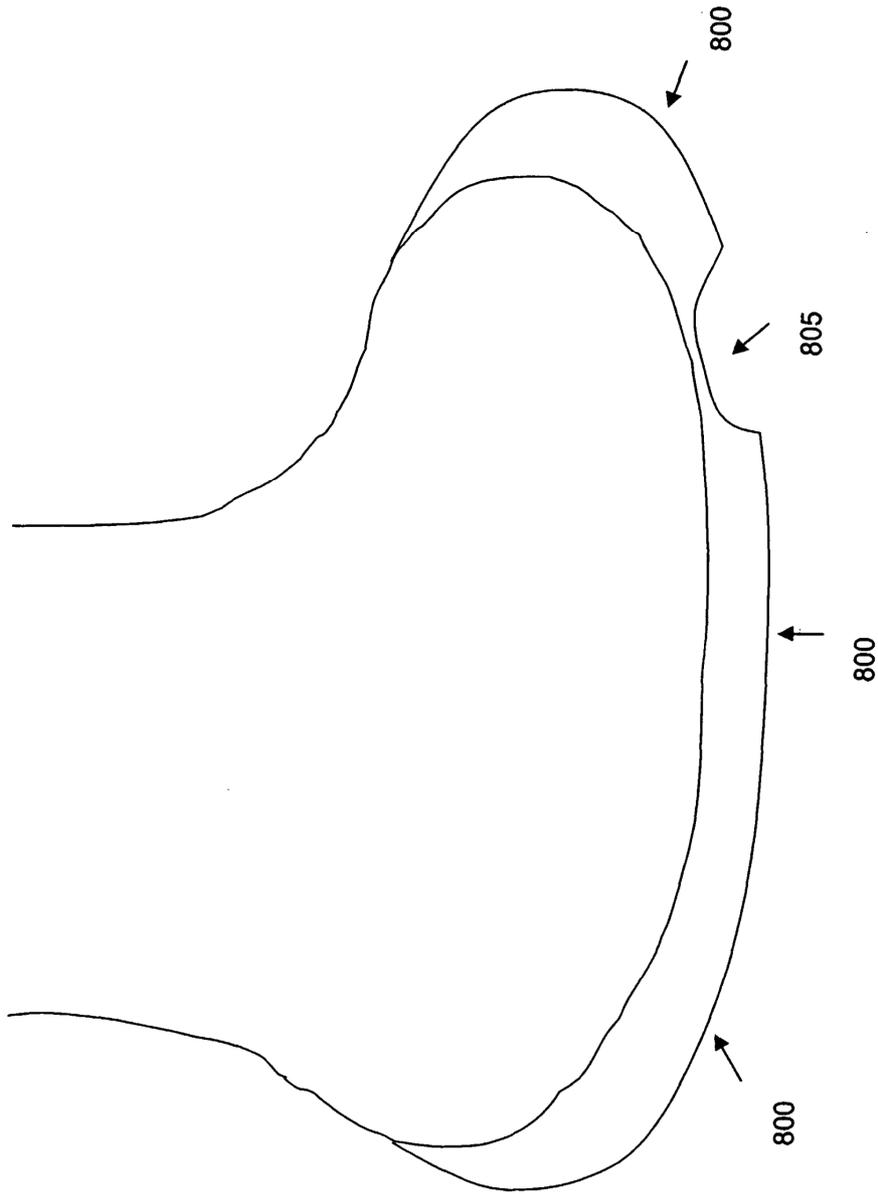


Figura 8A

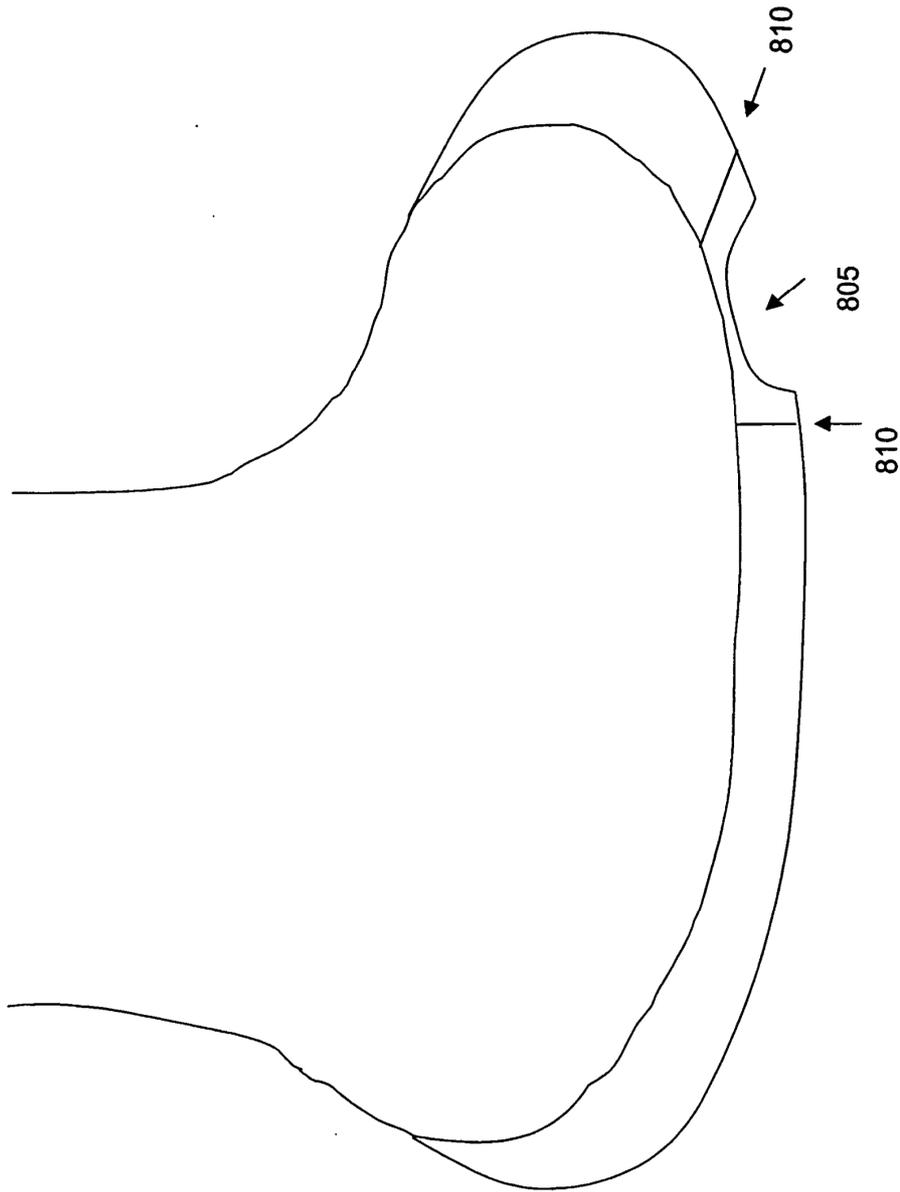


Figura 8B

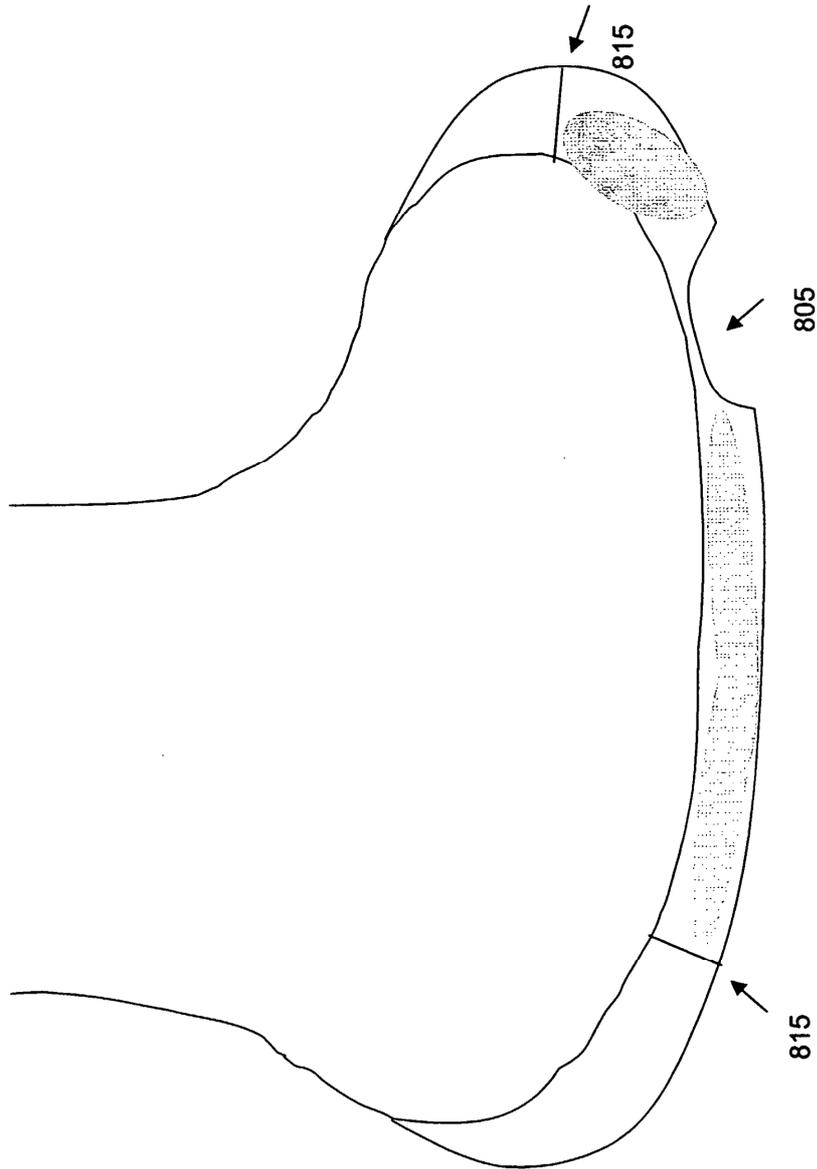


Figura 8C

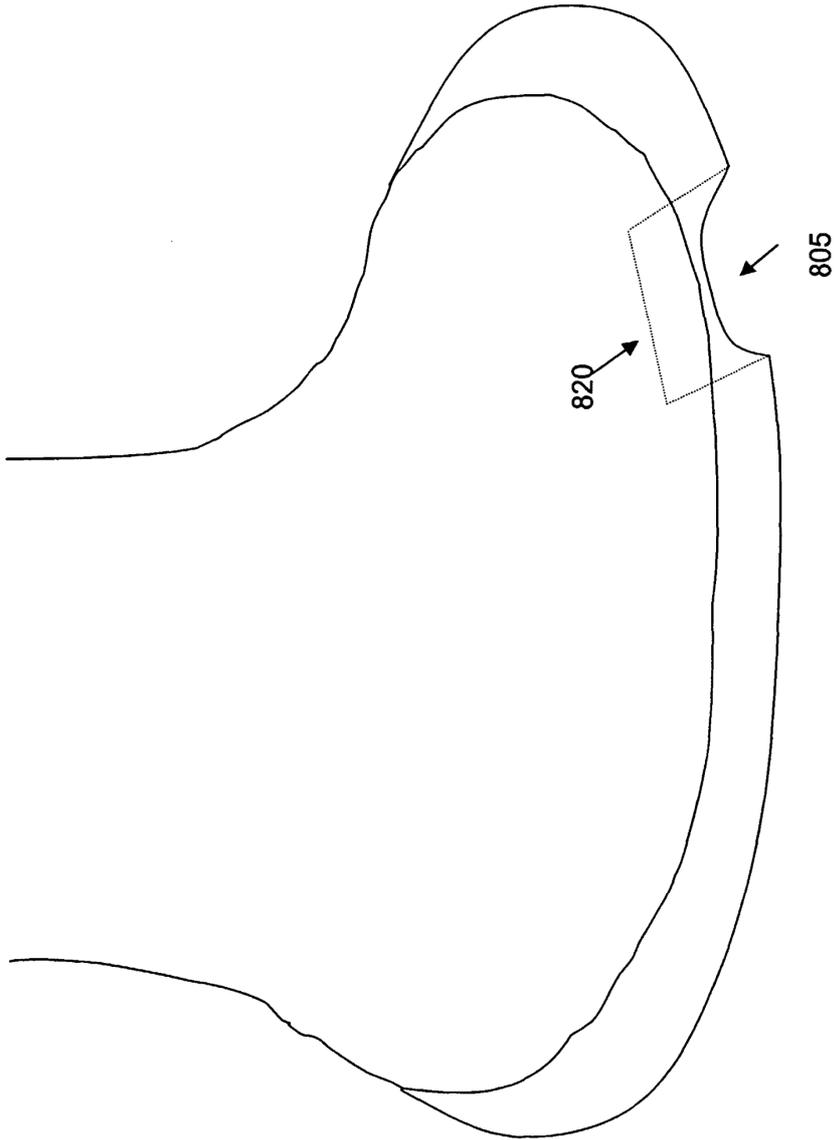


Figura 8D

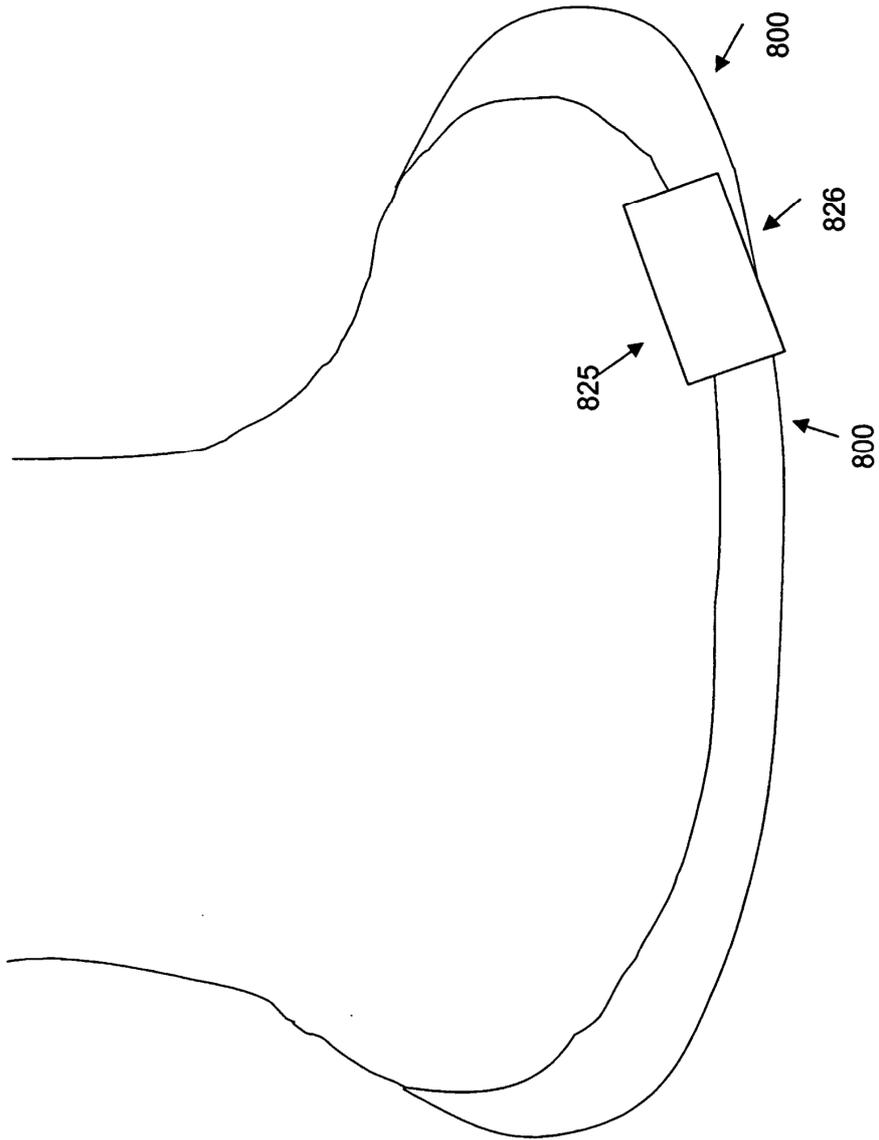


Figura 8E

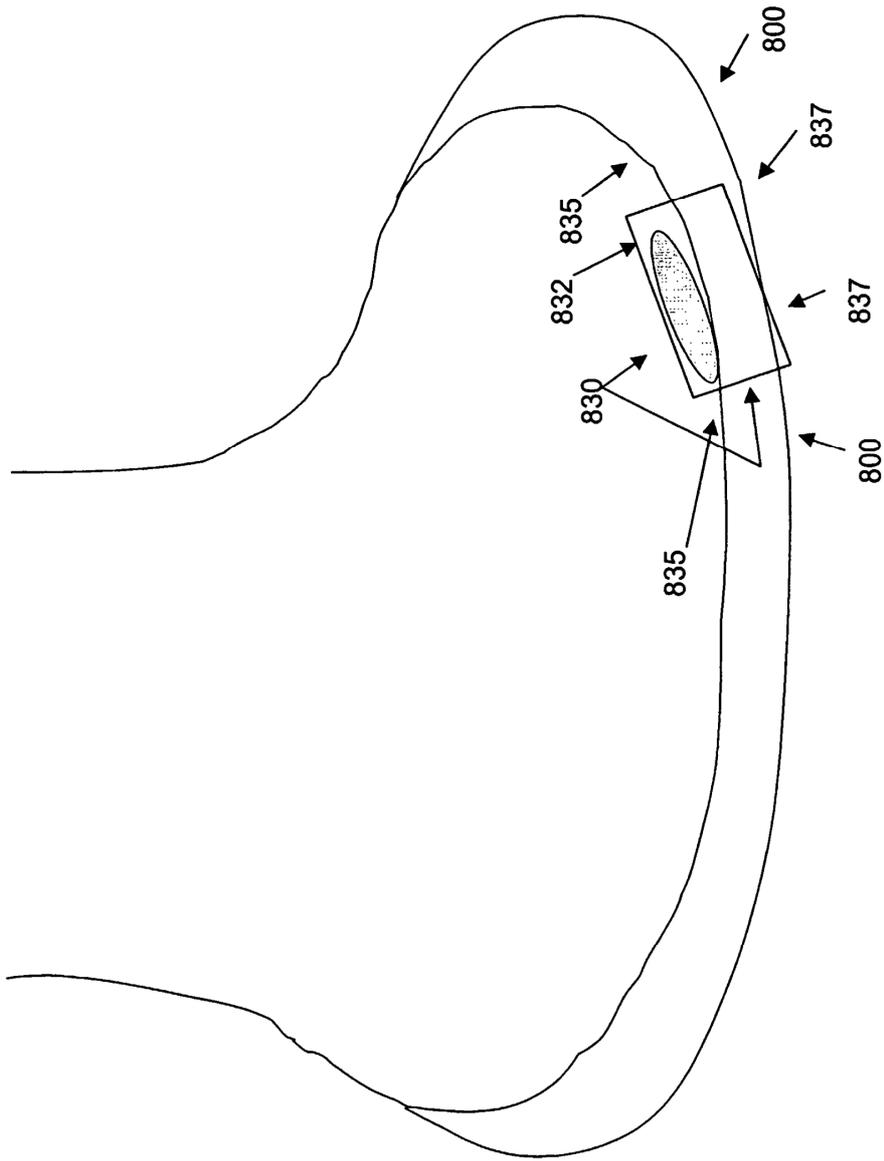


Figura 8F

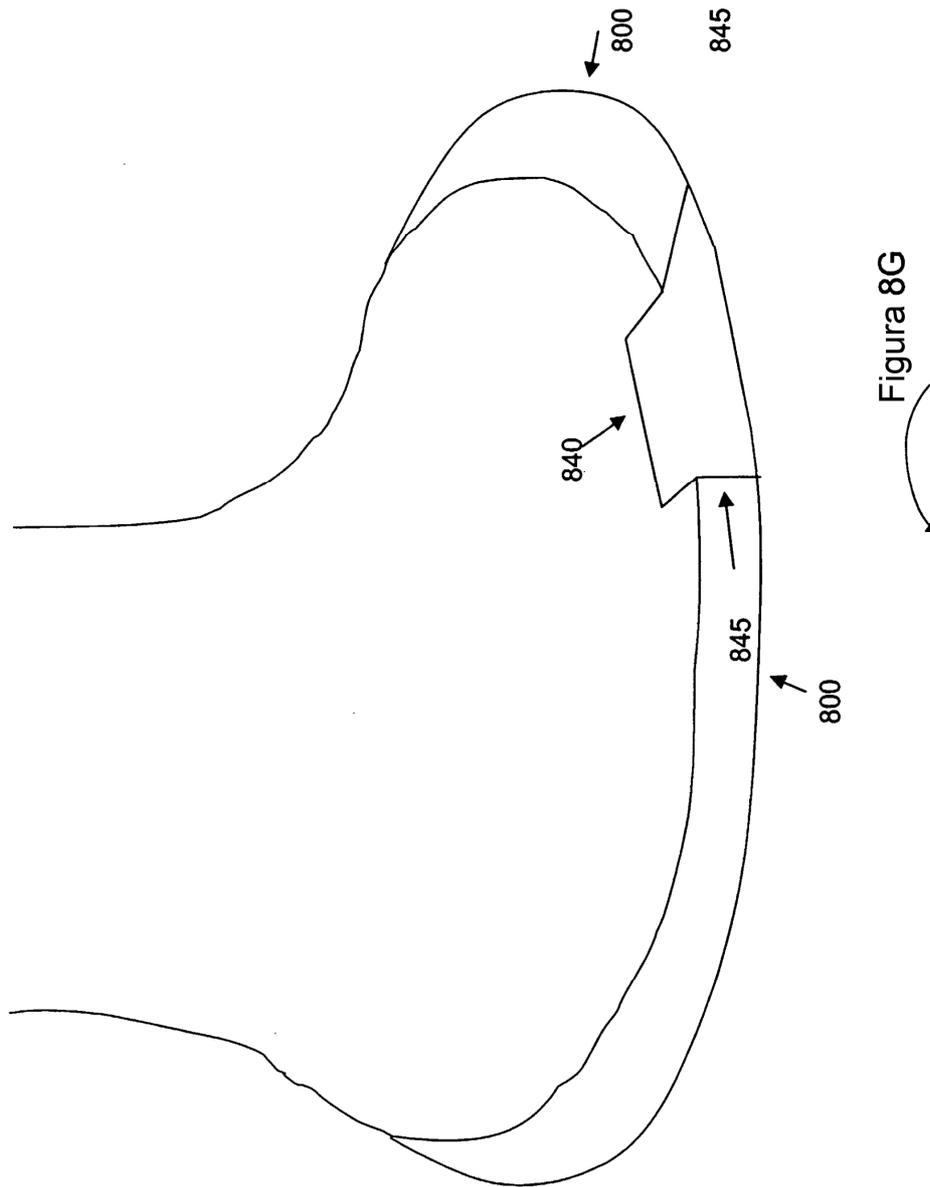
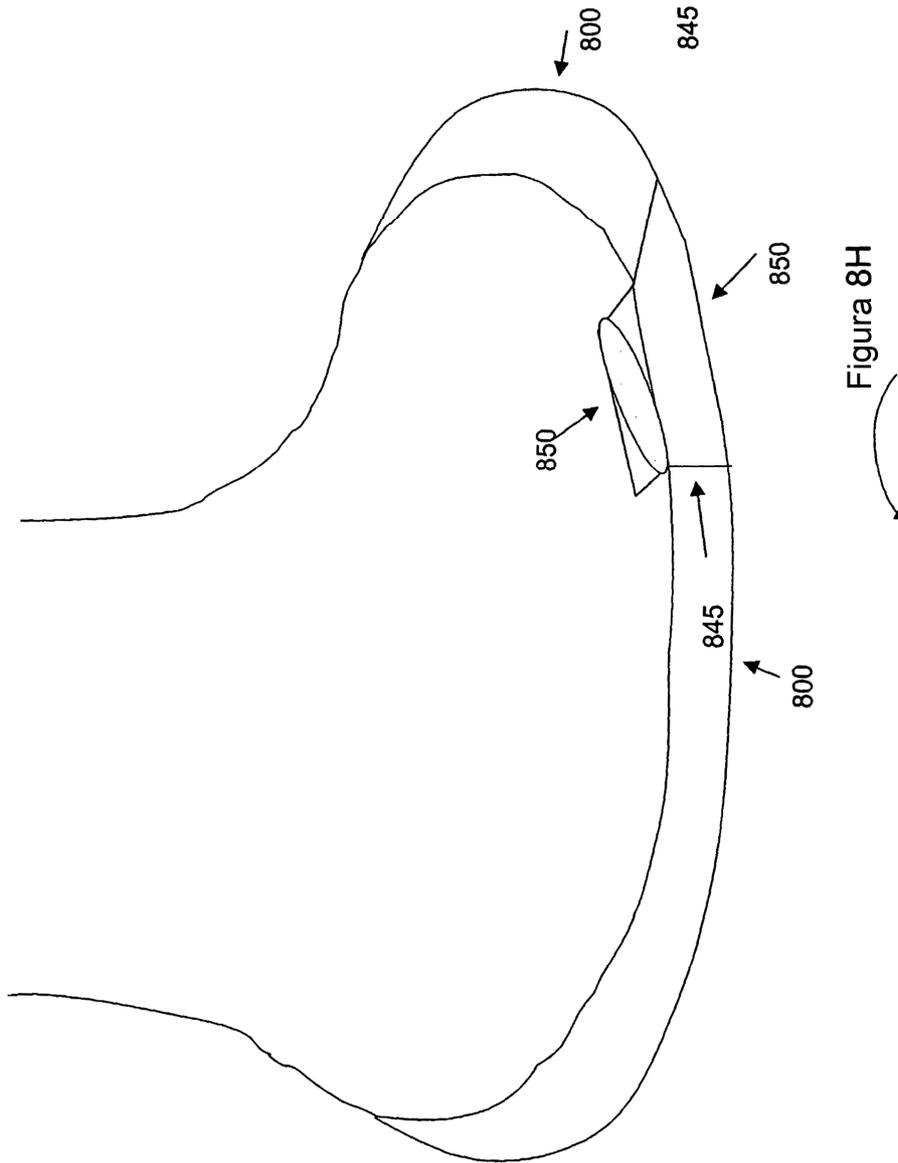


Figura 8G



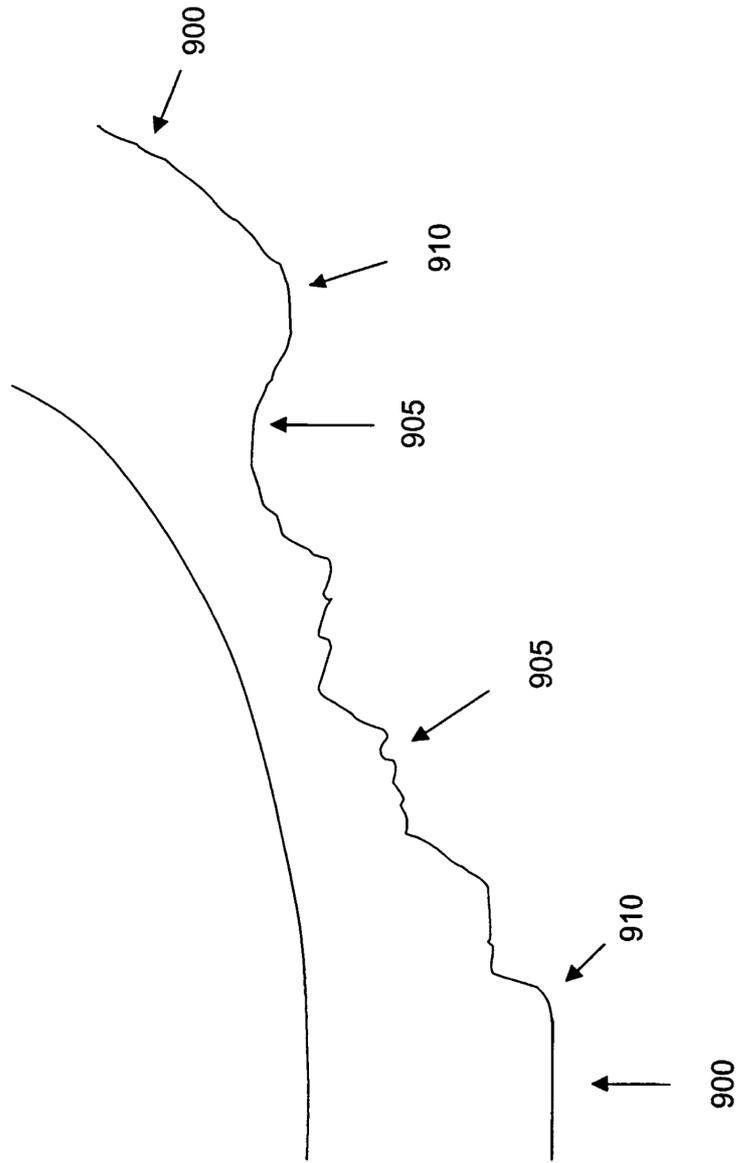


Figura 9A

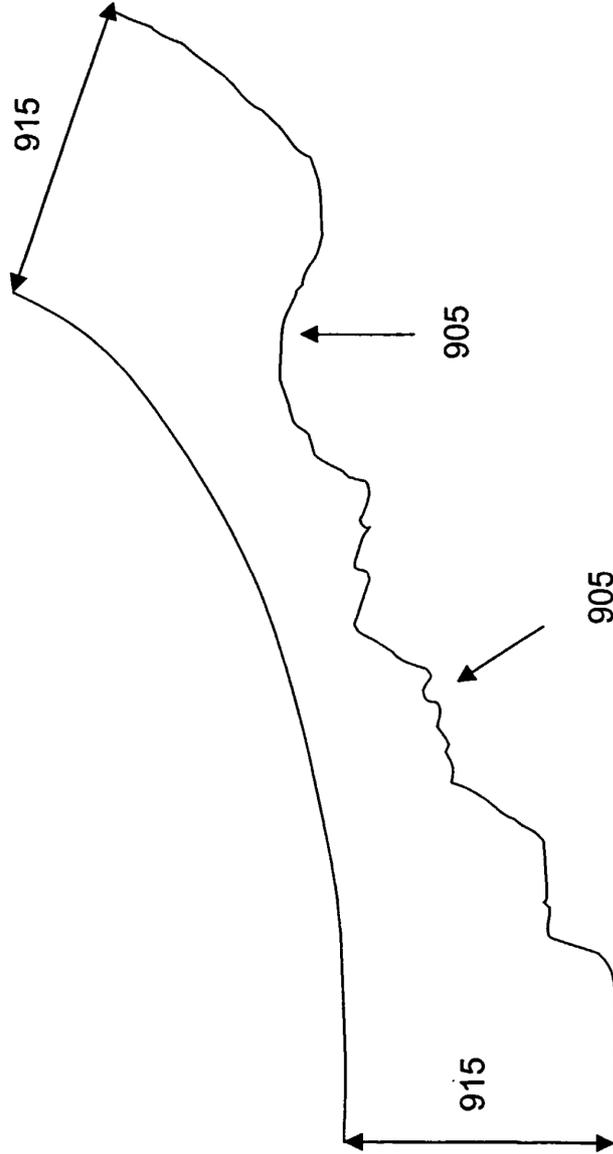


Figura 9B

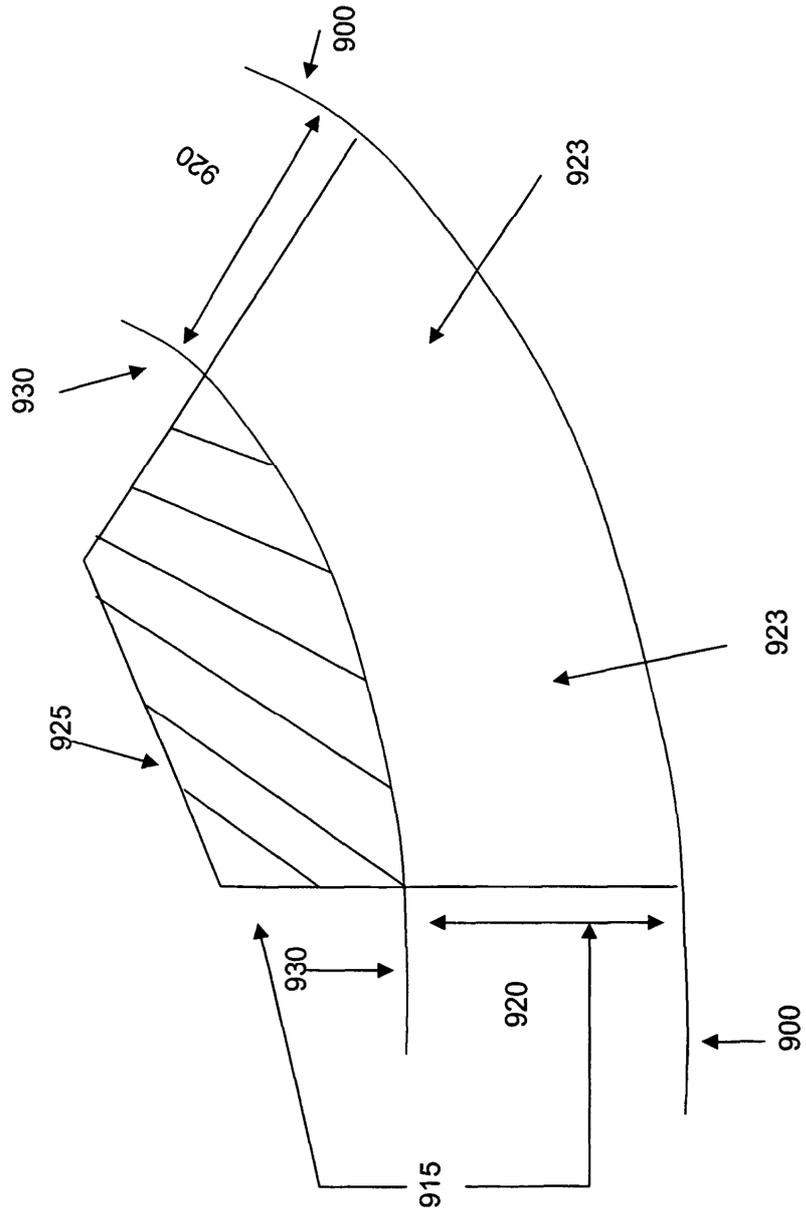


Figura 9C

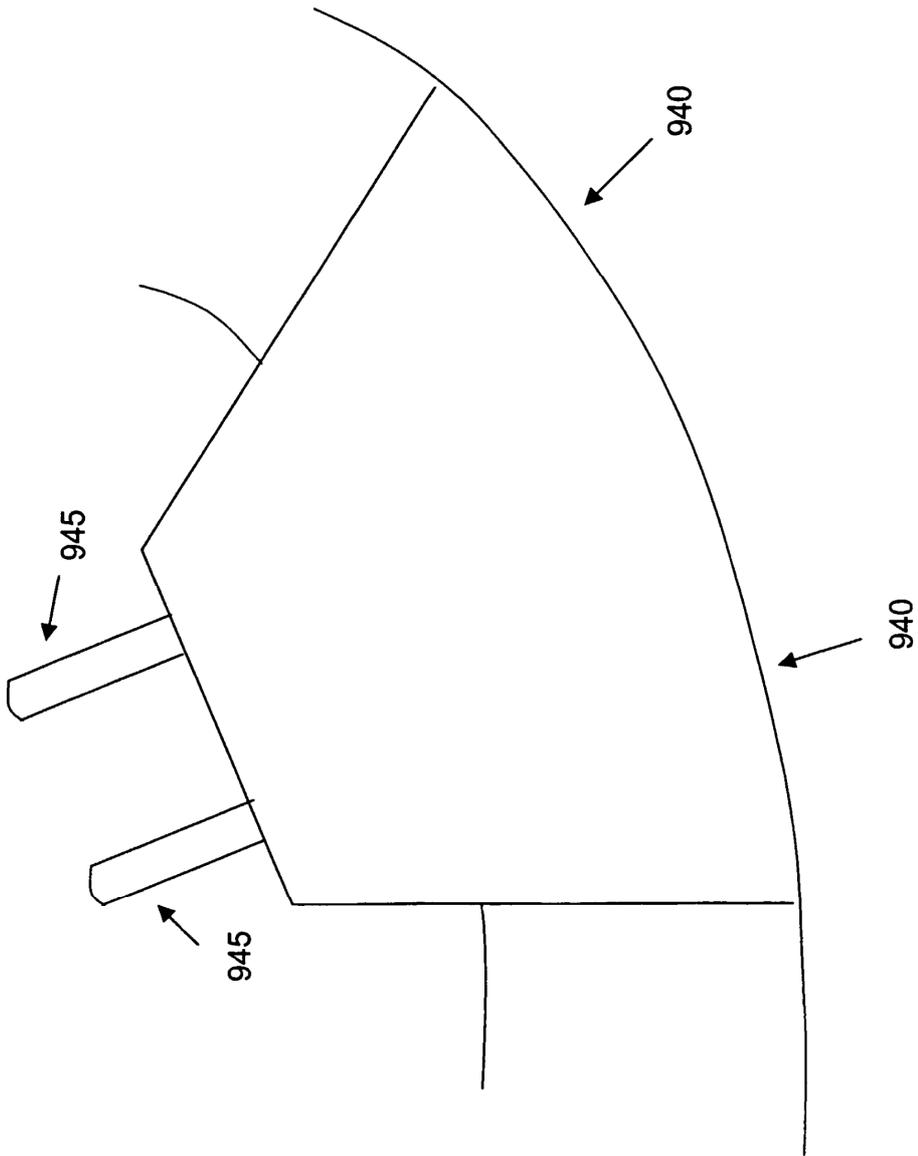


Figura 9D

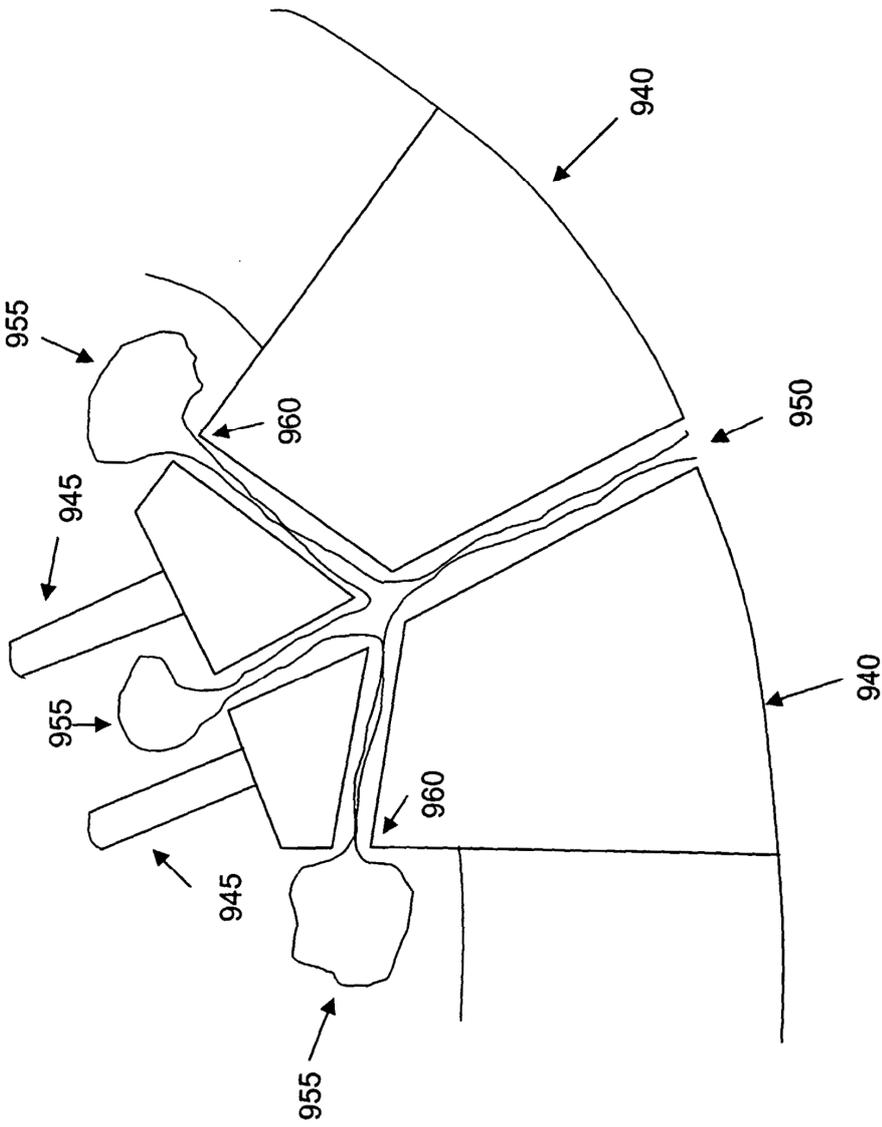


Figura 9E

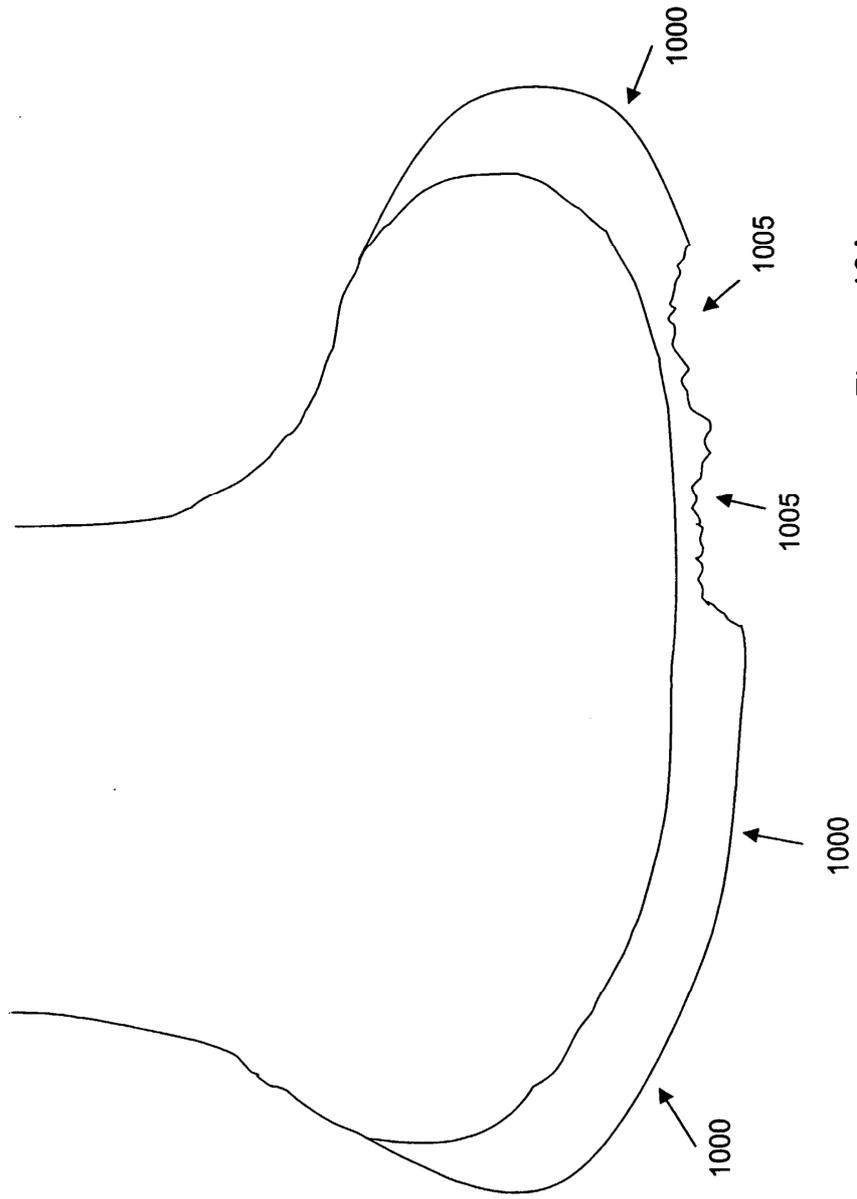


Figura 10A

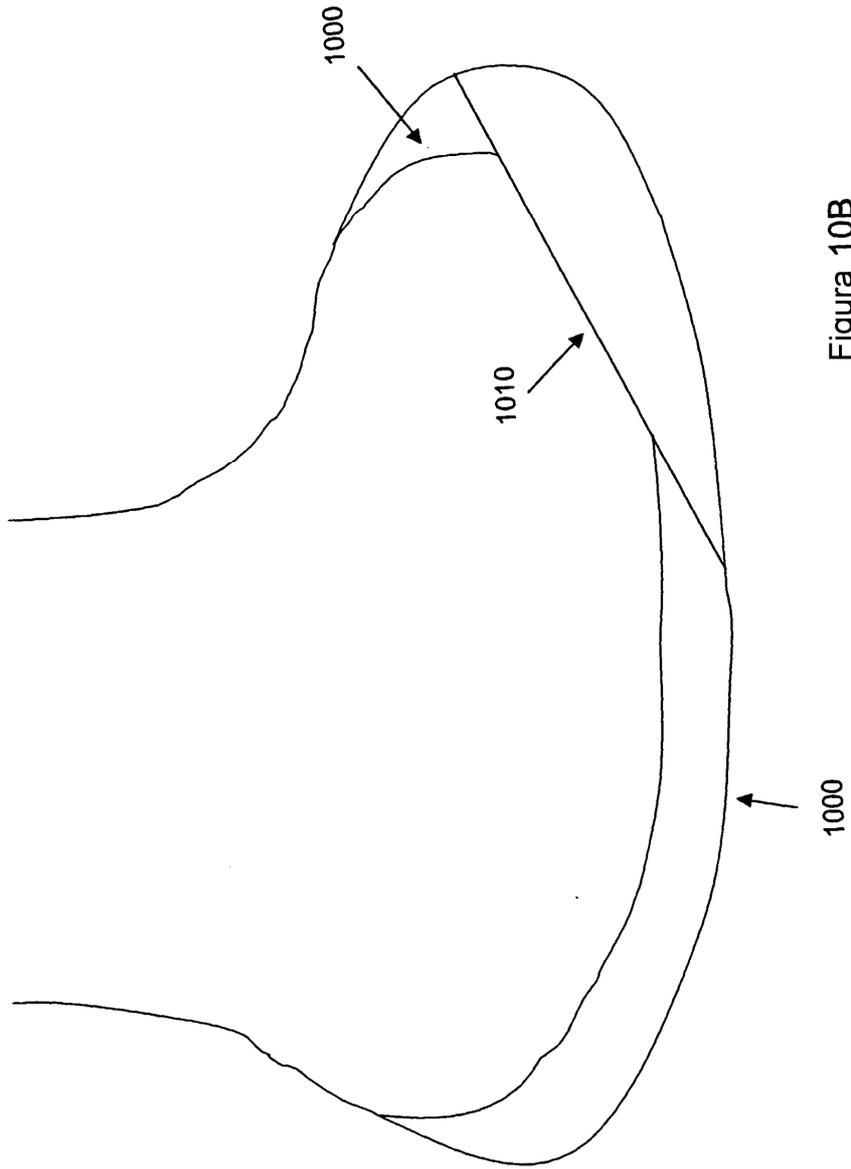


Figure 10B

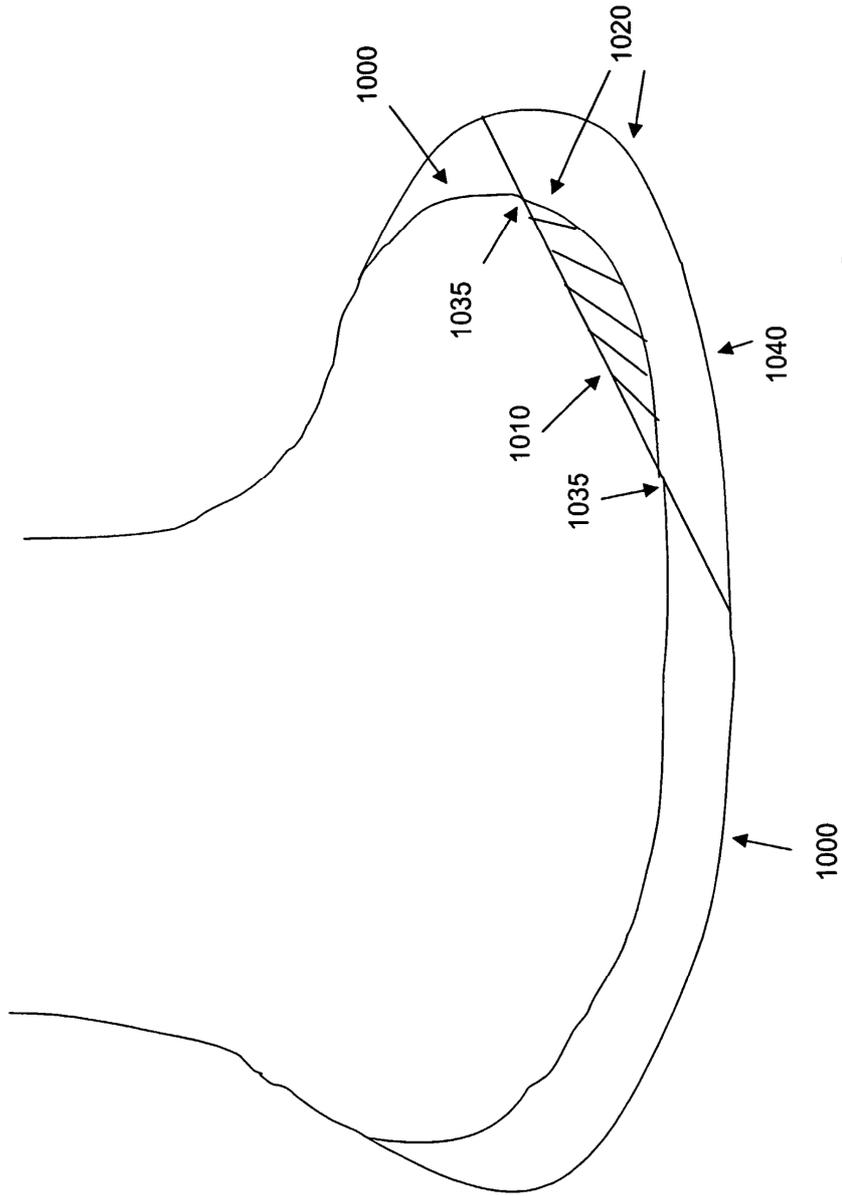


Figura 10C

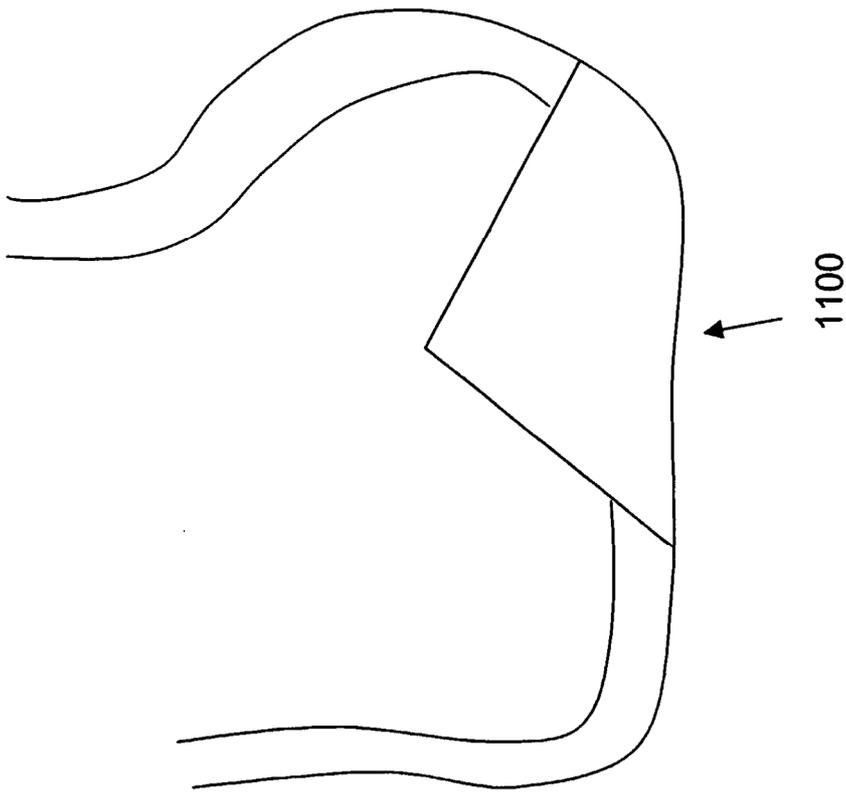


Figura 11A

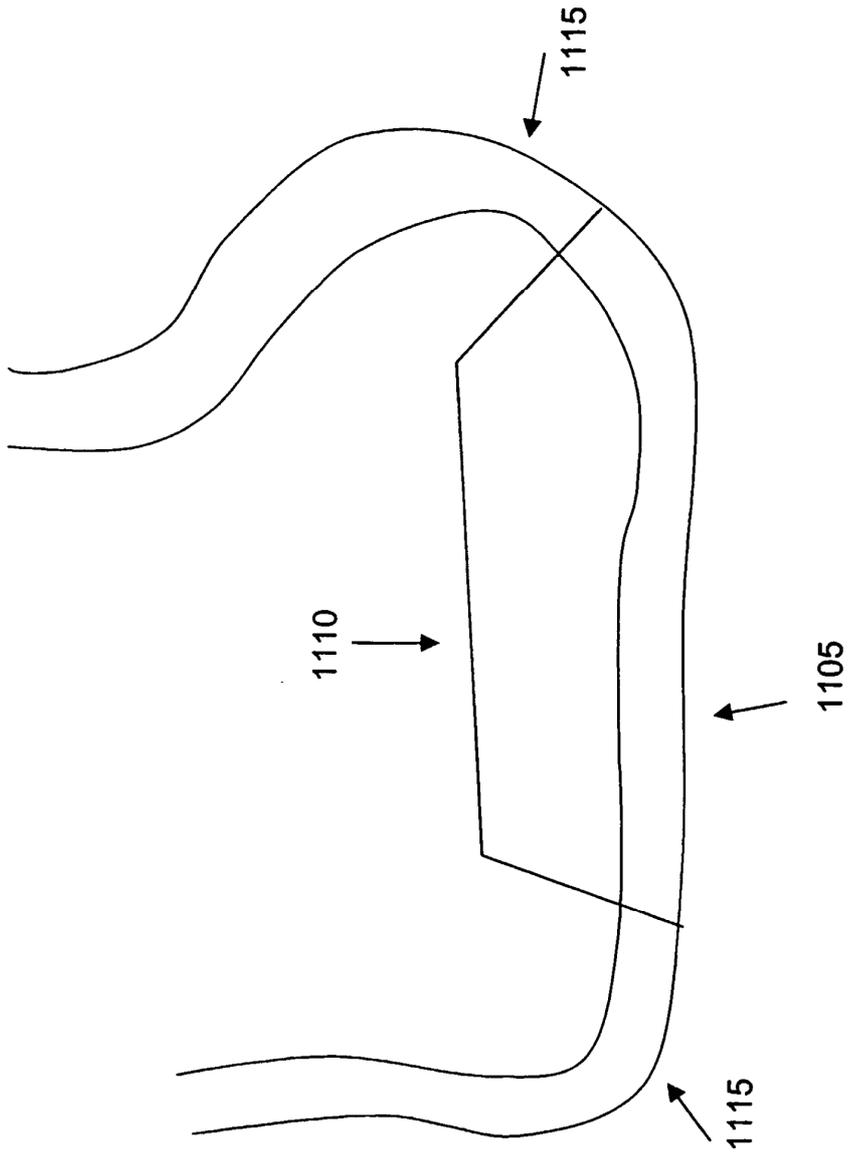


Figura 11B