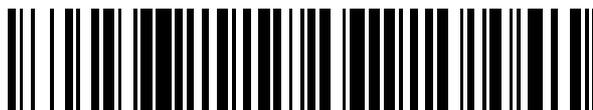


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 428**

51 Int. Cl.:

A61L 27/52 (2006.01)

A61F 2/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2004 E 04794020 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 1722717**

54 Título: **Hidrogeles que presentan superficies cargadas para la sustitución de cartílago**

30 Prioridad:

02.10.2003 US 677444
14.04.2004 US 562176 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2013

73 Titular/es:

MANSMANN, KEVIN A. (100.0%)
SUITE 310, 250 W. LANCASTER AVENUE
PAOLI, PA 19301, US

72 Inventor/es:

MANSMANN, KEVIN A.

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 427 428 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

Hidrogeles que presentan superficies cargadas para la sustitución de cartílago.

5 **Antecedentes de la invención**

Esta invención se refiere a implantes quirúrgicos para sustituir o reparar cartílago hialino, en articulaciones tales como rodillas, caderas, hombros, etc. Tal como se utiliza en la presente memoria, todas las referencias a implantes, cirugía, etc., se refieren a la implantación quirúrgica (incluyendo artroscópica) de un dispositivo en una articulación de mamífero.

Tal como se conoce en la técnica, los hidrogeles son materiales que son algo flexibles y elásticos, y no presentan estructuras cristalinas o rígidas. En la forma hidratada, contienen moléculas de agua, que pueden penetrar a través de una matriz (es decir, red tridimensional) de fibras reticuladas flexibles. En los animales, casi todos los tipos de tejidos blandos son hidrogeles, con matrices que se componen de colágeno (una proteína en haz que proporciona resistencia a la tracción) y filamentos de proteoglicanos (hebras proteicas extremadamente delgadas rodeadas por hialuronato, un polímero natural).

Debido a que los tejidos naturales son hidrogeles, se han realizado muchos esfuerzos para utilizar hidrogeles como materiales de cultivo celular. Aunque estos materiales presentan numerosas utilidades en laboratorio, la utilización de implantes de hidrogel para sustituir cartílago lesionado o enfermo, en cirugía en seres humanos, ha sido muy limitada, por varios motivos. Las únicas ventas de tales implantes de hidrogel que se conocen por el solicitante se producen en Europa, por una iniciativa comercial en la que participa Salumedica (una empresa europea) y Arthrex (una empresa americana). Se cree que esos implantes se limitan a "tapones" relativamente pequeños que se utilizan y se someten a prueba para ver si pueden reparar defectos del cartílago relativamente pequeños. Ese enfoque presenta inconvenientes que limitan su utilidad y eficacia, incluyendo notablemente problemas que implican bordes menores y desviaciones que conducen a superficies potencialmente abrasivas alrededor de la periferia de cualquier tapón insertado de este tipo rodeado por cartílago. Además, se cree que esos implantes se componen de poli(alcohol vinílico) (PVA), que no es tan resistente ni duradero como otros materiales de hidrogel conocidos.

Debe observarse otra distinción importante entre esos esfuerzos, y el enfoque descrito en la presente memoria. Esencialmente en todos los casos, los implantes descritos en la presente memoria se diseñarán para sustituir por completo la totalidad de un segmento de cartílago (tal como la totalidad del canal femoral, la meseta tibial o una superficie rotuliana), en vez de intentar insertar un pequeño tapón o disco de hidrogel sintético en un defecto que permanecerá rodeado por cartílago natural.

La mayor parte de los hidrogeles descritos en artículos científicos o médicos incluyen hidrogeles que se componen de colágeno, la proteína natural que proporciona la matriz que rodea y soporta las células en casi todos los tejidos blandos en los animales. Sin embargo, los hidrogeles de colágeno presentan problemas y limitaciones, si se utilizan en implantes para sustituir cartílago. Esos problemas incluyen: (1) el riesgo de que una proteína foránea provoque un rechazo de tejido, especialmente si la proteína procede de una fuente no humana tal como cuero (la fuente de la mayor parte del colágeno disponible para pruebas y utilización); (2) las fibras de colágeno normalmente se digieren, se reabsorben y se sustituyen en el plazo de un periodo de meses, como parte de los procesos de regeneración de tejido naturales; (3) son necesarios habitualmente productos químicos tóxicos para reticular las fibras de colágeno de manera que creen matrices; y, (4) el colágeno presenta menos resistencia y durabilidad que diversos tipos de polímeros sintéticos conocidos.

Por consiguiente, el solicitante ha evitado el colágeno y se ha centrado en su lugar en polímeros sintéticos para crear implantes diseñados para durar al menos 10 años (y preferentemente para el resto de la vida que le quede al paciente, especialmente en el caso de pacientes ancianos).

Aunque se utilizan determinados hidrogeles sintéticos (tal como poli(metacrilato de hidroxietilo)) para lentes de contacto y portadores de fármacos de liberación lenta, no son lo suficientemente resistentes ni duraderos como para sustituir el cartílago hialino. Se describen otros polímeros biocompatibles en patentes tales como las patentes US 3.822.238 (Blair *et al* 1974), 4.107.121 (Stoy 1978), 4.192.827 (Mueller *et al* 1980), 4.424.305 (Gould *et al* 1984), 4.427.808 (Stol *et al* 1984) y 4.563.490 (Stol *et al* 1986), y procedimientos de recubrimiento de capas de hidrogel sobre materiales de "sustrato" más duros en patentes tales como las patentes US 4.921.497 (Sulc *et al* 1990) y 5.688.855 (Stoy *et al* 1997).

Sin embargo, ninguno de ellos está utilizándose para sustituir cartílago hialino en articulaciones que soportan carga, tales como rodillas o caderas. En su lugar, las artroplastias de rodilla y cadera utilizan hoy en día componentes de plástico y metálicos rígidos. En un implante de rodilla típico, se sierra el hueso tibial (en la espinilla) por debajo de la rodilla, y se sustituye la totalidad del segmento superior de hueso por una pieza de aleación de titanio, con un recubrimiento de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE) sobre el cóndilo superior, para proporcionar la meseta tibial. También se sierra el extremo inferior del fémur (en el muslo), y se sustituye por una pieza de metal

duro que presenta "canales" redondeados compuesta por una aleación de cobalto-cromo. De manera similar, en una artroplastia de cadera, se corta la superficie de la cavidad acetabular del hueso pélvico y se pule, y se sustituye por una pieza de titanio con un recubrimiento de polietileno. También se sierra la cabeza superior del fémur, y se sustituye por una pieza de metal que presenta una superficie redondeada compuesta por cobalto-cromo.

Estas operaciones infligen un grave daño a los músculos, los tendones, los ligamentos, los huesos y los vasos sanguíneos, en y alrededor de una rodilla o cadera. Producen un intenso dolor, y puesto que infligen tal daño sobre los tejidos y la vasculatura, muchos ancianos nunca se recuperan totalmente de estas cirugías. Una cirugía menos invasiva, que utilice implantes flexibles más pequeños que podrían insertarse a través de incisiones más pequeñas, proporcionarían importantes ventajas, si tales implantes pudieran ser lo suficientemente resistentes.

Los problemas que hacen que los hidrogeles sean demasiado débiles y frágiles para su utilización en artroplastias de rodilla o cadera han surgido debido a que, en un hidrogel típico, las fibras que mantienen junto el gel captan sólo una pequeña parte del volumen (habitualmente menos de aproximadamente el 10%, y muchos hidrogeles contienen menos del 5% en volumen de fibras). Incluso en hidrogeles sintéticos relativamente densos y tenaces, los cordones poliméricos captan habitualmente sólo aproximadamente el 30% del volumen, mientras que el 70% restante es espacio "intersticial" (es decir, huecos dentro de la matriz fibrosa). Cuando se hidrata un gel, esos espacios intersticiales se llenan con moléculas de agua. Puesto que las moléculas de agua no pueden contribuir de ninguna manera significativa a la resistencia de un hidrogel, deben imponerse grandes cargas sobre las fibras que forman la matriz y mantienen juntas las moléculas de agua.

Los problemas de baja resistencia y durabilidad también se ven agravados por la falta de una estructura cristalina en un hidrogel. Si un material de hidrogel tuviera una estructura cristalina, con unidades de repetición en filas y columnas regulares que reforzarían la matriz, sería más resistente, pero no sería flexible ni elástico de manera adecuada. En su lugar, los hidrogeles utilizan largas cadenas moleculares orgánicas que no son rectilíneas, y en su lugar presentan estructuras en "zig-zag", habitualmente con ángulos de aproximadamente 110 grados entre enlaces adyacentes en cada átomo de carbono. Estas cadenas de polímero "en zig-zag" son útiles, puesto que permiten que las moléculas o bien se compriman o bien se estiren de manera elástica y mullida pero sin rotura, pero no pueden proporcionar el tipo de refuerzo o resistencia que se proporcionaría mediante redes cristalinas.

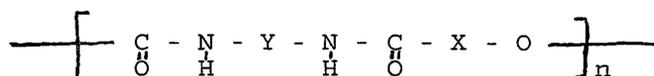
Las uniones de reticulación que conectan las moléculas de hidrogel entre sí también contribuyen a la elasticidad y flexibilidad de los geles. Estas uniones de reticulación no se producen a intervalos cerrados, o altas densidades. En su lugar, se producen de manera semialeatoria, de formas descritas habitualmente por distancias promedio entre enlaces de reticulación adyacentes. Un polímero de hidrogel típico presentará habitualmente grupos de reticulación separados entre sí en aproximadamente de 3 a 10 átomos, y proporcionará incluso más permeabilidad para las moléculas de agua, los grupos de reticulación se unen a menudo a cadenas laterales que presentan varios átomos de largo.

Debido a que se conoce bien la baja resistencia y durabilidad de los hidrogeles, y limita su utilidad, ha habido numerosos esfuerzos para crear hidrogeles más resistentes. Estos esfuerzos se clasifican generalmente en dos categorías. Un conjunto de esfuerzos implica la química de los cordones poliméricos que forman un hidrogel. En este momento, dos enfoques químicos para preparar hidrogeles relativamente resistentes, tenaces y duraderos implican: (1) mezclas de poliacrilonitrilo, tal como se describen en patentes tales como US 4.420.589 (Stoy 1983), 4.493.618 (Stoy *et al* 1990), 5.688.855 (Stoy *et al* 1997) y 6.593.451 (Stoy 2003); y (2) poliuretanos hidrófilos, descritos en documentos tales como la patente US 4.424.305 (Gould *et al* 1984) y Gorman *et al* 1998.

Los compuestos de poliacrilonitrilo han sido el objeto de la mayor parte de los esfuerzos de investigación hasta la fecha del solicitante de la presente memoria, porque ofrecen niveles prometedores de tenacidad y durabilidad, incluso cuando se formulan como hidrogeles permeables y lubricados.

Sin embargo, los compuestos de poliuretano también merecen una especial y cuidadosa atención, porque pueden formularse de varias maneras que crearán hidrogeles. Como breve introducción, la mayor parte de compuestos de poliuretano se crean mezclando una resina con un catalizador. La resina presenta la fórmula general HO-X-OH, en la que X es una variable que representa cualquier molécula orgánica; puesto que un grupo hidroxilo (-OH) acoplado a un átomo de carbono crea un alcohol, esta resina puede denominarse resina de alcohol. El catalizador presenta al menos un grupo cianato (O=C=N-). Para permitir la polimerización, la mayor parte de los catalizadores presentan al menos dos grupos cianato, que flanquean un átomo o grupo orgánico, representado por la variable Y en la fórmula O=C=N-Y-N=C=O.

Cuando los grupos cianato en un catalizador reaccionan con grupos alcohol en una resina, el resultado es un compuesto de poliuretano, que presenta una estructura de unión y enlace de repetición tal como sigue



en la que "n" representa el número promedio de unidades "monoméricas" que se unieron entre sí para formar las moléculas polimerizadas.

Deben observarse tres aspectos de estos reactivos de catalizador y resina:

(1) La variable "X", a la que contribuye la resina de alcohol, puede presentar cualquier estructura deseada, tal como una estructura de ramificación con múltiples grupos hidroxilo u otros grupos hidrófilos en las puntas de algunas o todas las ramificaciones. Si se utiliza una resina ramificada con múltiples grupos hidroxilo (tales resinas se denominan a menudo resinas de "poliol"), puede crear matrices moleculares con estructuras más complejas que pueden lograrse mediante resinas lineales. Además, una resina con constituyentes ramificados pueden presentar diversos tipos diferentes de grupos reactivos en las puntas de algunas de las ramificaciones, para permitir opciones todavía más controlables.

(2) La variable Y, a la que contribuye el catalizador de cianato, también pueden proporcionar cadenas laterales y/o grupos ramificados, permitiendo todavía más maneras de modificar y controlar la estructura, el contenido y el rendimiento de los materiales de poliuretano resultantes.

(3) Pueden mezclarse juntas combinaciones de diferentes resinas y/o diferentes catalizadores, para proporcionar incluso más opciones y rasgos de rendimiento controlables.

Utilizando estas y otras opciones, los investigadores y las empresas han desarrollado compuestos de poliuretano en una amplia clase de polímeros sumamente adaptables y útiles que pueden proporcionarse en una amplia variedad de estructuras y rasgos de rendimiento. Por tanto, los poliuretanos merecen una atención cuidadosa como hidrogeles candidatos para someterlos a prueba y evaluación tal como se describe en la presente memoria.

La otra clase de esfuerzo para crear hidrogeles más resistentes y más duraderos implica la utilización de fibras de refuerzo, incluidas dentro de un hidrogel. Se describen tales esfuerzos en artículos tales como Corkhill *et al* 1989, Blue *et al* 1991, Walquer *et al* 1991 y Ambrosio *et al* 1998. Sin embargo, ninguno de estos esfuerzos ha conducido a ningún implante de hidrogel satisfactorio para articulaciones que soportan carga tales como rodillas o caderas.

Una clase de hidrogeles reforzados con fibra merecen la atención de paso, pero no es relevante para ningún esfuerzo para sustituir cartilago en articulaciones. Los investigadores han intentado desarrollar hidrogeles reforzados con fibra para reparar o sustituir discos intervertebrales dañados. A diferencia del cartilago hialino en articulaciones, que presentan superficies lisas y deslizantes, se producen discos intervertebrales de un tipo completamente diferente de "fibrocartilago". No presentan superficies "de articulación" lisas y deslizantes, porque no deben permitir que se produzca ningún movimiento deslizante, entre huesos vertebrales. En efecto, una de sus funciones más cruciales es impedir y prohibir cualquier movimiento deslizante entre vértebras, porque cualquier movimiento deslizante transversal, en una columna vertebral, lesionaría e incluso posiblemente cizallaría (es decir, cortaría de manera transversal) la médula espinal. Por tanto, los discos intervertebrales evolucionaron con un tipo de cartilago que presenta largas fibras que se extienden hacia fuera desde las superficies planas de cada disco. Esas fibras se adentran bastante en los huesos vertebrales, para formar zonas de transición resistentes que impiden cualquier movimiento deslizante que podría pinzar o cizallar la médula espinal. En cambio, el cartilago hialino presenta una estructura totalmente diferente que fomenta activamente un movimiento deslizante suave, resbaladizo, lubricado.

Por tanto, los esfuerzos para desarrollar hidrogeles no deslizantes para la reparación vertebral (tal como las patentes US 4.911.718, Lee *et al* 1990 y 5.171.281, Parsons *et al* 1992) no son relevantes para los esfuerzos para sustituir cartilago deslizante en articulaciones. Por consiguiente, cualquier referencia en la presente memoria a cartilago, implantes o términos similares se limita a dispositivos que presentan al menos una superficie de articulación lisa (esto incluye cartilago hialino o "condilar", así como cartilago de menisco o rodete), y excluye implantes diseñados para la reparación vertebral.

Los implantes de superficies lisas compuestos por plásticos flexibles (normalmente caucho de silicona, en vez de hidrogeles) se utilizan a veces para sustituir cartilago en articulaciones que no resisten altas cargas, tal como en muñecas o dedos, y los implantes de hidrogel dados a conocer en la presente memoria pueden adaptarse para su utilización en tales articulaciones, si se desea. Sin embargo, las cargas, tensiones y el desgaste que se imponen sobre los dedos, las muñecas o articulaciones similares (incluyendo incluso hombros reparados quirúrgicamente) no se acercan a los niveles de carga, tensión y desgaste impuestos sobre el cartilago en rodillas y caderas. Por tanto, cualquier técnica anterior que se limite a implantes de hidrogel desarrollados para articulaciones con baja tensión (tales como muñecas o dedos) no se considera relevante para implantes de sustitución de cartilago en articulaciones tales como rodillas o caderas, que proporcionan restricciones de diseño y retos muy diferentes.

También debe observarse otra distinción. Cualquier utilización en la presente memoria de términos tales como matriz, malla, fibra, fibroso o filamento, pretende referirse a una matriz compuesta por fibras que se flexionará y doblará fácilmente, a las temperaturas ambiente o corporal. Esto se señala, porque el término "malla de fibra" se utiliza a veces para describir tipos de implantes completamente diferentes. Muchos implantes diseñados para anclarse a huesos presentan superficies de anclaje porosas, fomentan el crecimiento de tejido en los implantes (que

fomenta un anclaje más fuerte del implante a un hueso). Estas superficies porosas se componen a menudo de filamentos delgados de titanio u otro metal duro, comprimidos en su forma final mientras que el metal estaba lo suficientemente caliente como para ablandarse y casi fundirse. Puesto que los patrones formados por los filamentos de metal delgados pueden verse en las superficies de estos implantes, a menudo se hace referencia a que presentan superficies de "malla de fibra" (por ejemplo, la patente US 5.314.478, Oka *et al* 1994). Sin embargo, los implantes rígidos compuestos por metales muy duros, para fomentar el crecimiento de tejido óseo y el anclaje, son completamente diferentes de las matrices de hidrogel compuestas por filamentos similares a hebras flexibles. Por consiguiente, términos en la presente memoria tales como fibra, fibroso, matriz, malla, etc., se refieren a fibras que son fácilmente flexibles, y se doblan fácilmente, a las temperaturas corporales. Estos tipos de matrices, y procedimientos de fabricación de las mismas, se comentan a continuación.

Técnica más próxima conocida por el solicitante

La técnica conocida más próxima en este campo de investigación en la propia solicitud de patente publicada anterior del solicitante, publicada en noviembre de 2002 como el documento US 2002/173855 (que surge del documento de número de serie 10/071.930). Esa solicitud daba a conocer una versión previa de un implante que contenía algunos pero no todos los componentes ni las características dadas a conocer en la presente memoria. Brevemente, esa solicitud daba a conocer un implante flexible que presentaba los siguientes componentes:

- (1) una superficie de articulación compuesta por un hidrogel liso;
- (2) una malla de refuerzo interna, que se aproximaba pero no cubría ni rugosificaba la superficie del hidrogel;
- (3) una capa de superficie de contacto no plana, con múltiples perforaciones (también denominada capa de "gofre perforado"), que proporcionaba una superficie de contacto de refuerzo entre el material de gel blando y la capa de anclaje más dura; y,
- (4) una capa de anclaje porosa, que se coloca contra una superficie de hueso duro preparada de la que se ha retirado el cartílago, y que fomenta el crecimiento de tejido óseo en la capa de anclaje.

Ese ensamblaje todavía necesitaba trabajo sobre diversos aspectos (tales como, por ejemplo, el diseño detallado de un sistema de anclaje con suficiente resistencia y seguridad para impedir de manera fiable que falle, incluso 20 años o más después de la implantación, sin permitir que ninguno de los dispositivos de anclaje perturbe la lisura de una superficie de hidrogel que estaría alejada unos cuantos milímetros). No obstante, se consideró un avance sustancial en la técnica, así que se dio a conocer a varias empresas que fabricaban y vendían implantes de sustitución de cartílago, con la esperanza de que al menos una de esas empresas reconociera su potencial, e hicieran que sus especialistas y asesores lo desarrollasen para dar prototipos totalmente funcionales que se fabricarían y someterían a prueba en animales.

Aunque algunas de esas empresas expresaron su interés, todas ellas rechazaron proseguir con ello. Por tanto, el solicitante continuó realizando una investigación adicional en solitario, con limitada financiación mediante subvenciones de organizaciones regionales sin ánimo de lucro.

En el transcurso de ese trabajo, se crearon mejoras adicionales que han mejorado sustancialmente la utilidad, resistencia, durabilidad y practicidad del dispositivo completo. Por tanto, esta solicitud da a conocer un sistema más refinado, avanzado y completo, que incluye varias mejoras que no se describieron en la solicitud US publicada 2002/173855.

También puede encontrarse información adicional sobre los antecedentes y la técnica relevante en las patentes US 6.530.956 (Mansmann 2003), que se refiere a una matriz fibrosa reabsorbible que puede utilizarse para proteger células generadoras de cartílago trasplantadas tras haberse implantado en una articulación, y 6.629.997 (también de Mansmann 2003), que se refiere a hidrogeles reforzados en forma de cuña que pueden utilizarse como implantes de menisco o rodete. La patente '997 analiza implantes de menisco con malla de refuerzo, pero no daba a conocer nada sobre tratamientos de superficie químicos, densidades de carga negativas o medios de anclaje dados a conocer en la presente memoria. La patente de la matriz reabsorbible '956 contiene una figura 6 que merece la pena observar, y el texto que comienza bajo el encabezado, "membranas externas permeables de manera selectiva" en la columna 18. Ese pasaje describe lubricina y fosfolípidos tensioactivos (SAPL, *surface-active phospholipids*), así como otros componentes importantes del fluido sinovial, pero no dice nada sobre las cargas eléctricas o densidades de carga en las superficies de cartílago o lubricina, que se ha reconocido recientemente que son factores importantes, tal como se analiza a continuación en la sección "Descripción detallada".

Otra técnica anterior reciente puede encontrarse en las patentes US 6.626.945 y 6.632.246 (ambas de Simon *et al* 2003, cedidas a ChondroSite LLC). La patente '246 describe diversos tipos de tapones de anclaje laminados, que presentan tres capas distintas que se unen unas a otras, tal como se describe en la columna 16, líneas 1-35. Aunque estos implantes no intentan crear hidrogeles en absoluto, no obstante, representan un esfuerzo actual y en marcha en este campo, por un equipo de investigación completo, que implica compuestos de poliuretano, que se

mencionaron anteriormente (junto con materiales de PAN) al ofrecer polímeros sintéticos candidatos prometedores.

El extremo inferior (distal) en uno de los tapones de anclaje de Simon *et al*, que se insertará en el hueso y que se representa mediante el número de las leyendas 54 en la figura 1, se compone de un material similar al hueso relativamente duro, tal como una combinación de policarbonato-poliuretano a la que se hace referencia como "75-D", que presenta "un módulo elástico similar al hueso subcondral". Una capa intermedia, mostrada por el número de las leyendas 56 en la figura 1, se compone de una combinación de policarbonato-poliuretano a la que se hace referencia como "55-D", y presenta "propiedades similares al cartílago natural". La superficie superior (proximal), que proporcionará la superficie de articulación expuesta tras la implantación del tapón, se compone de "policarbonato-poliuretano 80-A o un recubrimiento de hidrogel termoplástico, que presenta propiedades similares a las del cartílago hialino." Tal como se establece en la columna 16, las diferentes capas de estos tapones laminados pueden mantenerse juntas mediante "adhesivos de poliuretano que contienen grupos isocianato no lixiviables".

Ese tipo propuesto de laminación, que implica pegar entre sí capas de diferentes materiales, no prevé (ni siquiera permite) que se incluyan mallas de refuerzo y se incorporen en las capas, de maneras que abarcarán los límites entre las capas. Una lectura completa de ambas patentes, complementada con búsquedas computerizadas de términos tales como fibra, fibroso, malla o matriz en las versiones en las que puede buscarse texto de ambas patentes que se publicaron en el sitio web de la Oficina de Patentes de los Estados Unidos, no revelaron ninguna mención ni sugerencia de ningún tipo de malla fibrosa de refuerzo, para reforzar o bien las propias capas individuales o bien las superficies de contacto entre esas capas. Además, todos los dibujos que dan a conocer tales capas indican claramente que las capas se pegarán entre sí utilizando lo que efectivamente serán superficies de contacto planas y llanas.

Las superficies de pegado o adhesión planas y llanas pueden ser adecuadas, para determinados tipos de polímeros muy resistentes (incluyendo poliuretano) que no se rellenarán e hincharán con agua para convertirse en hidrogeles. Sin embargo, las superficies de pegado o adhesión planas y llanas no son adecuadas para unir un material de hidrogel a un material de anclaje duro, en un implante quirúrgico que será necesario que presente una vida de diseño fiable de al menos 10 o preferentemente 20 años (o incluso más), en una rodilla u otra articulación que soporta carga. Incluso los materiales de hidrogel mejor conocidos simplemente no son lo suficientemente resistentes ni lo suficientemente duraderos como para proporcionar numerosos años o incluso décadas de servicio fiable a una articulación que soporta carga tal como una rodilla humana, si se pega simplemente una pieza de hidrogel formada previamente a la parte superior de una superficie de material más duro. Por consiguiente, los implantes de hidrogel de material compuesto reforzados con malla dados a conocer en la presente memoria son sustancialmente diferentes de, y no se sugieren por, un implante laminado pegado junto tal como enseñan las patentes US 6.626.945 y 6.632.246.

Por consiguiente, un objetivo de esta invención es dar a conocer un dispositivo de implante de hidrogel de material compuesto mejorado para la sustitución quirúrgica de cartílago hialino dañado o enfermo, que contiene al menos una superficie de articulación lisa y lubricada, y que presenta una malla de refuerzo flexible interna, y que presenta una superficie de anclaje porosa aunque flexible, que proporciona una unidad integrada que presenta mayor resistencia y durabilidad que cualquier implante flexible conocido anteriormente que presenta una superficie de articulación de hidrogel.

Otro objetivo de esta invención es dar a conocer un implante de material compuesto que presenta una superficie de articulación de hidrogel que se ha tratado químicamente de manera que la vuelve más lubricada y duradera, y que confiere a la superficie del hidrogel una densidad de carga negativa que simula la carga negativa en el cartílago natural.

Otro objetivo de esta invención es dar a conocer un implante quirúrgico que presenta un componente de hidrogel que encierra parcialmente una matriz fibrosa flexible, en el que la superficie de articulación del hidrogel está cubierta por una capa tratada mediante sulfonación u otros medios químicos, para proporcionar una superficie de articulación más lubricada y duradera que presenta una carga negativa.

Otro objetivo de esta invención es dar a conocer un implante de hidrogel reforzado con material compuesto con un sistema de anclaje mejorado, que comprende clavijas que pueden fijarse de manera segura en receptáculos de alojamiento que se han insertado de manera segura en rebajes preparados, en hueso duro, antes de la inserción del implante de hidrogel de material compuesto.

Otro objetivo de esta invención es dar a conocer un implante de hidrogel reforzado con material compuesto que presenta suficiente resistencia y durabilidad para su utilización en la sustitución de cartílago hialino en una superficie que soporta carga, sin requerir una capa de refuerzo interna que representa un peligro de dañar la parte de hidrogel del implante si el receptor experimenta una caída o un accidente que produce una carga instantánea muy alta.

Estos y otros objetivos de la invención resultarán más evidentes a través del siguiente sumario, los dibujos y la descripción de las formas de realización preferidas.

Sumario de la invención

Según un aspecto de la presente invención, se resuelve el problema subyacente proporcionando un implante quirúrgico según la reivindicación 1. Según otro aspecto de la presente invención, se resuelve el problema subyacente proporcionando un procedimiento según la reivindicación 12. Pueden implementarse formas de realización ventajosas según las reivindicaciones dependientes.

Por tanto, se da a conocer un dispositivo de hidrogel para la implantación quirúrgica para sustituir cartílago hialino o de menisco dañado en una articulación de mamífero, con una combinación de refinamientos y mejoras con respecto a implantes propuestos anteriormente. Una mejora comprende una superficie de hidrogel que se ha tratado químicamente, mediante sulfonación u otros medios, para proporcionarle una carga eléctrica negativa que simula el cartílago natural y mejora sus interacciones con determinados componentes del fluido sinovial. Otra mejora comprende una superficie de anclaje porosa dotada de clavijas de anclaje que se bloquearán en su sitio cuando se presionen al interior de receptáculos que se han establecido y anclados en hueso duro, antes de la inserción del implante. Una tercera mejora comprende eliminar una capa de superficie de contacto de plástico no plana que representaba un riesgo de lacerar o perforar la capa de hidrogel, y sustituir esa capa de plástico por gradientes de transición entre la malla fibrosa y la capa de anclaje porosa. Estas mejoras, cuando se combinan en un único dispositivo unitario, pueden aumentar la resistencia y durabilidad de implantes de hidrogel de material compuesto hasta un nivel que permitirá su utilización como implantes relativamente pequeños y delgados aunque permanentes en articulaciones que requieren la sustitución de cartílago, incluyendo articulaciones que soportan carga tales como rodillas o caderas. Estos dispositivos de implante pueden ser flexibles, para permitir la inserción a través de tubos artroscópicos e incisiones mínimamente invasivas.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una representación en sección transversal de un implante de sustitución de cartílago dado a conocer en la presente memoria, que muestra un hidrogel que presenta una superficie tratada químicamente lisa y lubricada, una malla de refuerzo flexible bajo la superficie de articulación, y una capa de anclaje porosa que fomenta el crecimiento de tejido, y que presenta clavijas de anclaje que se bloquearán en su sitio cuando se presionen al interior de receptáculos que se han establecido en hueso duro antes de la inserción del implante.

La figura 2 es una vista en perspectiva de un implante condilar tal como se muestra en la figura 1, que también muestra los receptáculos que se anclarán en hueso duro.

La figura 3 representa dos implantes que se articularán uno contra otro, que muestran un implante de canal femoral unicompartimental situado por encima de un implante de meseta tibial que presenta una parte de cuña de menisco alrededor de su periferia externa.

La figura 4 representa el lado inferior de un implante de meseta tibial, que muestra una pluralidad de clavijas de anclaje en una disposición espaciada.

La figura 5 es una vista en corte transversal que deja ver el interior de un implante en forma de cuña tratado en superficie para sustituir un segmento de cartílago de menisco o rodete.

Descripción detallada

Tal como se resumió anteriormente, se dan a conocer implantes de hidrogel para sustituir cartílago dañado o enfermo en articulaciones de mamífero, que presentan mejoras que los hacen más resistentes, más lubricados y más duraderos que cualquier implante de hidrogel conocido anteriormente. Se cree que estos implantes presentan suficiente resistencia y durabilidad para su utilización en articulaciones que soportan carga tales como rodillas y caderas, y también pueden adaptarse (tal como mediante el dimensionamiento apropiado) para su utilización en otras articulaciones tales como hombros, muñecas, dedos, etc.

Las capas y zonas que comprende el implante 100 se muestran en una vista en corte que deja ver el interior en la figura 1. El implante 100 comprende un polímero hidrófilo que forma un hidrogel flexible cuando se satura con una disolución acuosa, tal como solución salina fisiológica. Se conocen varios polímeros sintéticos que presentan niveles de tenacidad y durabilidad que los hacen candidatos preferidos para la evaluación, incluyen determinados tipos de compuestos y derivados de poliacrilato (incluyendo compuestos de poliacrilonitrilo (PAN), considerados como una categoría de compuestos de poliacrilato), e hidrogeles de poliuretano. Tal como se describe a continuación, tales materiales candidatos deben fabricarse preferentemente y/o tratarse en superficie de maneras que les proporcionarán densidades de carga negativas, en sus superficies de articulación, que simularán la densidad de carga del cartílago natural y fomentarán interacciones beneficiosas con componentes cargados positivamente del fluido sinovial de mamífero.

El implante 100 presenta tres capas principales, que deben presentar preferentemente zonas de transición de tipo gradiente entre ellas, en vez de límites planos abruptos. La capa de superficie 110 presenta una superficie de

articulación completamente lisa y lubricada 112, que se ha tratado químicamente (tal como mediante sulfonación) de manera que se extiende hacia abajo hasta una profundidad o zona de transición representada por la línea de puntos 115. La capa interior 120 (y una parte de la capa de superficie 110) se refuerza con una malla fibrosa flexible 122, que puede presentar zonas de gradiente si se desea, tal como una zona de densidad relativamente baja 122A (para permitir una máxima permeabilidad para las moléculas de agua), una zona de densidad media 122B, y una zona de densidad pesada 122C que forma una superficie de contacto 125 con la capa de anclaje porosa 150. La capa de anclaje 150 entrará en contacto directamente con una superficie de hueso preparada tras la implantación, y que se compone de un material poroso que fomenta el crecimiento de tejido, para un anclaje más fuerte.

Clavijas de anclaje 170 se fijan de manera segura a la capa de anclaje 150. Tal como se ilustra en la figura 2, las clavijas de anclaje 170 se bloquearán en su sitio cuando se presionen al interior de receptáculos 180 de alojamiento, que están diseñados para insertarse y fijarse de manera segura (tal como mediante cementación, roscados, etc.) en rebajes que se perforarán o prepararán de otro modo en hueso duro que soportarán el implante. La inserción y la colocación de los receptáculos 180 de anclaje deben llevarse a cabo preferentemente antes de la inserción del implante 100 en la articulación, tal como se describe a continuación.

La figura 3 ilustra un implante unicompartmental para una articulación de rodilla, que comprende el implante de canal femoral 200 y el implante de meseta tibial 300. El implante femoral 200 presenta una superficie de articulación lisa 212, la capa de anclaje 250, y clavijas de anclaje 270. El implante tibial 300 presenta una superficie de articulación lisa 312, una cuña 330 de sustitución de menisco moldeado en la periferia externa (lateral) del implante, y clavijas de anclaje 370, con una distribución tal como se muestra en la figura 4.

Debido a que se ha presentado una realización previa de este mismo tipo general de implante (inventada por el mismo solicitante en la presente memoria) en el sitio web de la Oficina de Patentes de los Estados Unidos, como la solicitud de patente 2002/173855 (que surge del documento de número de serie 10/071.930), el análisis a continuación considerará las enseñanzas de esa solicitud como un punto de partida o "nivel inicial", y se centrará en las modificaciones y mejoras que se crearon tras presentarse esa solicitud.

TRATAMIENTO QUÍMICO DE SUPERFICIES DE HIDROGEL

Durante su investigación sobre polímeros candidatos que podrían utilizarse para producir implantes de hidrogel, el solicitante encontró varios artículos y patentes que analizan el poliacrilonitrilo (PAN). Se obtuvieron diversas patentes en ese campo en los años 1970 y 1980 por Otto Wichterle y Artur Stoy, en Praga. Aunque revisando los títulos y resúmenes de todas las patentes concedidas a esos inventores, el solicitante observó una mención del tratamiento con ácido sulfúrico de tubos de hidrogel, en la patente US 4.183.884 (1980).

Esa patente se refiere a cánulas y catéteres, que son tubos utilizados para drenar la filtración y los fluidos de una parte lesionada o reparada quirúrgicamente del cuerpo de un paciente, o para drenar la orina de la vejiga para un paciente que esté postrado en la cama y no pueda llegar al cuarto de baño. Cuando se componen de plásticos hidrófobos tales como poli(cloruro de vinilo), esos tipos de tubos producen comúnmente irritación, inflamación u otros problemas. Por tanto, Wichterle y Stoy desarrollaron un procedimiento de utilización de ácido sulfúrico para tratar tubos de acrilonitrilo, para hacer las superficies de los tubos más deslizantes y humectables, con la esperanza de que tales tubos fuesen útiles en medicina. Sin embargo, ninguno de los ejemplos describió ninguna utilización ni prueba médica real; en su lugar, todos los ejemplos y datos se limitaron a procedimientos de fabricación y luego de tratamiento químico de los tubos.

Debe reconocerse una diferencia crucial entre implantes de cartílago, frente a catéteres y cánulas. Debido a su naturaleza y utilización, no es necesario que los catéteres o las cánulas soporten algún rozamiento, abrasión u otra tensión sustancial o repetida. En su lugar, habitualmente se insertan mientras que un paciente está total o parcialmente anestesiado, y luego se utilizan para drenar filtración u orina, habitualmente durante sólo unas cuantas horas o días. Mientras están en su sitio, se tratan cuidadosa y suavemente, para evitar la lesión o irritación del tejido circundante. Esos tipos de tubos no necesitan, y no presentan, los niveles de resistencia, tenacidad y durabilidad que se requerirá para un implante de sustitución de cartílago que debe soportar compresión, desgaste y abrasión a lo largo de un periodo de décadas.

También debe reconocerse que los efectos típicos y esperados del tratamiento de una superficie sólida con ácido sulfúrico implican ataque químico, picadura y otras alteraciones corrosivas. Excepto por determinados tratamientos especializados diseñados para eliminar "incrustación" de acero u otros metales, un tratamiento que utiliza ácido sulfúrico (o cualquier otro ácido fuerte) casi siempre se vuelve una superficie tratada más rugosa, en vez de más lisa. Por tanto, no había ningún motivo para esperar o predecir que el tratamiento con ácido sulfúrico de la superficie de un hidrogel proporcionase una mejor superficie para un implante de sustitución de cartílago. Incluso si una superficie presentaba "humectabilidad" mejorada tras un tratamiento, los riesgos de picadura, ataque químico y corrosión (que no supondrían ninguna diferencia en un tubo de catéter o cánula, pero que serían cruciales en una superficie de cartílago de articulación) se consideraron muy altos.

A pesar de esas preocupaciones, el solicitante decidió probar tratamientos con ácido sulfúrico, para ver qué efectos

podrían presentarse en los polímeros que estaba sometiendo a prueba en ese momento, que eran poli(acrilonitrilo) (PAN), poli(alcohol vinílico) (PVA) y copolímeros de PVA/PVP que también contenían polivinilpirrolidona. El tribómetro que utilizó puede someter a prueba seis muestras de material durante cada serie de prueba, aislándose cada muestra en su propia placa poco profunda. No todas las series de prueba realizadas utilizaron las seis posiciones disponibles en la máquina, de modo que el solicitante decidió utilizar las posiciones vacantes para someter a prueba muestras que se habían tratado con ácido sulfúrico, utilizando concentraciones, temperaturas y periodos de incubación tal como se describe en la patente US 4.183.884. El solicitante obtuvo las muestras tratadas en superficie de Hymedix (Princeton, Nueva Jersey). Esa empresa ya no existe, pero una persona clave George Stoy (uno de los hijos de Artur Stoy, que realizó el trabajo previo con PAN) trabaja ahora con PragTech Inc. (Flemington, Nueva Jersey). Se cree que esos materiales (antes del tratamiento con ácido sulfúrico, que se llevó a cabo en los laboratorios del solicitante) se produjeron mediante procedimientos tales como los descritos en la patente US 6.593.451 (Stoy).

Para sorpresa del solicitante, los resultados de las pruebas de desgaste real, en polímeros de PAN tratados con azufre, fueron bastante buenos. Esos resultados se describen en los ejemplos, a continuación. Otros resultados de PVA o de copolímeros de PVA/PVP fueron menos impresionantes, y en el momento en que se dispuso de esos resultados, quedó claro que PAN era claramente un material más prometedor y duradero que PVA, o los copolímeros de PVA/PVP.

Las pruebas realizadas hasta la fecha se han centrado en pruebas de humedad y "tacto" (utilizando las yemas de los dedos), y en los tipos de pruebas de desgaste a largo plazo que pueden llevarse a cabo en un tribómetro. Los resultados de las pruebas realizadas hasta la fecha indican lo siguiente:

- (i) los hidrogeles de PVA o PAN pueden volverse sustancialmente más lubricados (este término implica una combinación de húmedo y deslizante), si se tratan mediante un reactivo donador de azufre, tal como ácido sulfúrico diluido;
- (ii) los polímeros o bien de PVA o bien de PAN presentarán sus tasas de desgaste reducidas, y sus vidas útiles extendidas, en pruebas del tipo con tribómetro, si se tratan adecuadamente mediante un reactivo donador de azufre, utilizando parámetros tales como los descritos en los ejemplos; y,
- (iii) los polímeros de PAN parecen ser más resistentes y más tenaces, y estar menos sujetos a desgaste y abrasión, que los polímeros de PVA, cuando se crean y utilizan de las maneras descritas en la presente memoria.

Dado que el azufre presenta diversos estados de oxidación o valencia (tal como se refleja en términos tales como sulfatos, sulfitos, sulfuros, sulfonas, etc.), los procesos o las reacciones que añaden átomos de azufre a una superficie de hidrogel se denominan en la presente memoria "sulfuración". Puesto que algunos compuestos donadores candidatos contienen grupos ácido sulfónico ($R-SO_3H$), puede utilizarse el término común "sulfonación"; sin embargo, debe reconocerse que pueden ser útiles otros reactivos que no presentan grupos ácido sulfónico, tales como sulfito o bisulfato de sodio, dióxido o trióxido de azufre, una mezcla denominada óleum (SO_3 disuelto en ácido sulfúrico), y otros reactivos conocidos por los expertos en la química del azufre (véase, por ejemplo, E.E. Gilbert, Sulfonation and Related Reactions (Interscience Publishers, Nueva York, 1965)).

Cualquier grupo que contiene al menos un átomo de azufre y al menos un átomo de oxígeno puede denominarse grupo sulfato; por consiguiente, muchos pero no todos los donadores de azufre contribuirán con grupos sulfato a las superficies de hidrogel. Términos tales como resto o grupo terminal implican que un átomo o agrupación de átomos está ubicado en el extremo de una cadena o cadena lateral. Términos tales como reticulación o puente implican habitualmente que un átomo o agrupación de átomos está (o estará, tras producirse una reacción) ubicado dentro de una cadena de cierta clase, y no estará ubicado en el extremo de una cadena.

Tal como se conoce por los químicos orgánicos, los enlaces formados directamente entre azufre y carbono (o entre azufre y otros átomos distintos de oxígeno, tales como nitrógeno o fósforo) presentan diferentes fuerzas de enlace (y "capacidad de rotura") que los enlaces con un átomo de oxígeno entre el azufre y el carbono, nitrógeno, etc. Como regla general, no será necesario escudriñar cuidadosamente los donadores de azufre que crean uniones carbono-oxígeno-azufre, puesto que es probable que esas uniones indirectas estén en mayor riesgo de romperse (especialmente cuando entran en contacto con líquidos biológicos que contienen esterasas y otras enzimas) que otras estructuras de enlace que contienen azufre que pueden crearse por químicos expertos.

Puesto que el ácido sulfúrico (H_2SO_4 , o SO_4^{-2} en forma iónica) contiene un átomo de azufre que está completamente rodeado por cuatro átomos de oxígeno, en la mayoría de los casos creará enlaces carbono-oxígeno-azufre, cuando se utiliza para tratar un polímero orgánico. Por consiguiente, ahora que se ha descubierto que la sulfuración de (y las densidades de carga negativas en) superficies de hidrogel pueden volver las superficies de hidrogel más lubricadas y duraderas, es probable que este enfoque para tratar químicamente una superficie de hidrogel permita hidrogeles incluso más resistentes y más duraderos, si se utilizan otros reactivos donadores que no crearán enlaces indirectos (con átomos de oxígeno entre el átomo carbono y de azufre), y en su lugar enlazarán directamente el átomo de

azufre u otro átomo electronegativo a un átomo de carbono, nitrógeno, u otro átomo o grupo seleccionado en el polímero que esté tratándose. De manera similar, también pueden crearse hidrogeles que contienen enlaces carbono-azufre directos utilizando reactivos monoméricos que contienen azufre para formar un polímero de hidrogel; sin embargo, esto requerirá una evaluación cuidadosa de si sólo las capas de superficie deben incluir átomos de azufre, o si pueden incorporarse átomos de azufre en la totalidad del polímero sin reducir la resistencia, durabilidad, u otros rasgos deseados.

Algunos reactivos donadores de azufre (y algunos tipos de reactivos monoméricos con grupos o cadenas laterales que contienen azufre) pueden crear enlaces de reticulación o puentes que conectarán diferentes cadenas poliméricas u otras estructuras moleculares. Tales reactivos merecen una evaluación, debido a los altos números de enlaces de reticulación, en un material polimérico, pueden conferir una mayor resistencia, tenacidad y durabilidad a un polímero. Las reacciones de reticulación se utilizan ampliamente para proporcionar una mayor resistencia y durabilidad a diversos materiales. Como ilustración, la mayor parte de productos químicos de "curtido" que procesan pieles de animales para dar cuero tenaz y duradero realizan su trabajo creando enlaces de reticulación entre las fibras de colágeno en las pieles de animales.

Por consiguiente, los expertos en esta rama de la química reconocerán la capacidad de (i) monómeros polimerizables que contienen cadenas laterales con átomos de azufre u otros átomos electronegativos, y/o (ii) reactivos de tratamiento de hidrogeles que pueden donar azufre u otros átomos electronegativos, para crear superficies de hidrogel con mayor lubricidad y durabilidad, que en muchos casos incluirán superficies de hidrogel que presentan números aumentados de enlaces de reticulación.

Si se desea, pueden evaluarse agentes de tratamiento de superficie electronegativos que no contienen azufre para su utilización en la presente memoria. Por ejemplo, los reactivos que sustituyen átomos de halógeno por protones de hidrógeno, en un polímero, ofrecen buenos candidatos. Los enlaces entre protones de hidrógeno y átomos de carbono en un polímero no son fuertes, y la sustitución de de hidrógeno por otros átomos o restos puede conducir a menudo a polímeros más resistentes, más duraderos. Hidrogeles especialmente prometedores son aquéllos en los que algunos o todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por flúor. Este principio se describe en las patentes US 4.621.107 y 4.900.793 (Lagow *et al*), que dan a conocer elastómeros "perfluorados" en los que esencialmente todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por flúor. Los polímeros fluorados y perfluorados presentan mejor resistencia a la corrosión y el desgaste que los polímeros convencionales; por consiguiente, pueden evaluarse agentes de fluoración y reactivos de prepolímeros que contienen flúor en lugar de hidrógeno o cloro en al menos algunas ubicaciones, para su utilización tal como se describe en la presente memoria, y ofrecen candidatos prometedores para crear compuestos de hidrogel incluso más resistentes y más duraderos.

Alternativa o adicionalmente, pueden evaluarse monómeros que pueden incorporar (o agentes de tratamiento que pueden donar) átomos electronegativos bivalentes o multivalentes no sulfurosos (tales como nitrógeno o fósforo) en una superficie polimérica tratada, para su utilización en la presente memoria para conferir cargas negativas a una superficie de hidrogel, y/o para proporcionar una mayor resistencia a una superficie de hidrogel debido a reticulación u otros efectos.

La importancia de utilizar átomos electronegativos para crear cargas negativas en la superficie de un hidrogel se analiza con más detalle a continuación.

DENSIDADES DE CARGA NEGATIVAS EN CARTÍLAGO E HIDROGELES

Un factor importante que debe tenerse en cuenta, al evaluar los efectos de átomos electronegativos en una superficie de hidrogel, implica el hecho de que las superficies de cartílago natural presentan cargas eléctricas negativas. Tal como se describe en informes tales como Maroudas 1979, la "densidad de carga fija" (FCD, *fixed charge density*) del cartílago humano oscila entre aproximadamente -50 y -250 milimolar (mM), dependiendo de la edad de la persona, la ubicación del cartílago y el estado y la condición del cartílago.

Cuando se expresa en términos milimolares, la densidad de carga negativa puede medirse utilizando un vibrátomo para cortar el cartílago en secciones muy delgadas (tales como de 0,2 mm de grosor), luego pesando cada capa, y entonces equilibrando ese peso conocido de cartílago con una concentración conocida de iones sodio (Na^+) en una solución salina de baja concentración. La cantidad de iones Na^+ que se absorben por el cartílago, en el proceso de llevarlo a un estado eléctricamente neutro y no cargado, se utiliza para calcular la "densidad de carga fija". Entonces se ajusta esta densidad a un peso en húmedo convencional para cartílago, suponiendo determinados valores de equilibrio según se describe en Maroudas 1979.

Se ha desarrollado otra manera de medir valores de FCD, incluyendo maneras que expresan la densidad de carga en miliequivalentes (mEq) en vez de niveles milimolares, lo que puede indicar las concentraciones de proteoglicanos en cartílago. Mow y Hayes 1991 notificaron que el cartílago oscila habitualmente entre 0,05 y 0,3 mEq por gramo de peso húmedo de tejido de cartílago. Otros artículos que analizan la densidad de carga negativa del cartílago incluyen Maroudas *et al* 1969, Stanescu *et al* 1982 y 1986, Van Damme *et al* 1992, Buckwalter *et al* 2000 y Maniwa *et al* 2001. Todas estas fuentes notifican que el cartílago presenta una carga eléctrica negativa, que se cree que está

provocada principalmente por grupos sulfato y carboxilo en cadenas de sulfato de condroitina, grupos sulfato en cadenas de sulfato de queratano y grupos carboxilo en cadenas de hialuronato (los grupos hidroxilo en fibras de colágeno también pueden contribuir en algo a las cargas negativas en el cartílago). Varios de estos artículos también indican que una disminución en la densidad de carga indica que el cartílago presenta un problema que, si no se corrige, puede conducir a una degradación y pérdida del cartílago.

Se supone y se cree que las cargas superficiales negativas ayudan a que interactúen de manera útil las capas de cartílago en articulaciones sinoviales con determinados componentes cargados positivamente de los líquidos sinoviales. En particular, se cree que las "cabezas" de determinados componentes del fluido sinovial denominados "lubricina" presentan una carga positiva neta o localizada. Tal como se describe e ilustra en la patente US 6.530.956 (del mismo solicitante de la presente memoria), las moléculas de lubricina forman complejos moleculares con moléculas de fosfolípido tensioactivo (SAPL). Estos dos tipos de moléculas se alternan de ida y vuelta entre las formas libres (no asociadas) y complejos que se mantienen juntos por atracción iónica. Se supone que los complejos se forman en condiciones de reposo, cuando no están ejerciéndose fuerzas de compresión o cizallamiento sobre una articulación. Posteriormente, cuando se flexiona y se mueve una articulación (especialmente bajo compresión, tal como se produce en una rodilla cuando una persona comienza a andar), pueden separarse complejos de lubricina/SAPL, sin dañar ningún componente, de manera comparable a separar dos imanes relativamente débiles. Los componentes separados eventualmente se recombinarán, presumiblemente tras terminar la actividad y la articulación vuelve a un estado en reposo, volviendo a formarse de ese modo nuevos complejos, que estarán listos para repetir el ciclo cuando comience de nuevo la actividad.

Por consiguiente, se cree que una densidad de carga negativa, en una superficie de cartílago, puede ayudar a fomentar la formación, alineación y actividad apropiadas de los complejos de lubricina-SAPL, ayudando a garantizar que las "cabezas" de las moléculas de lubricina se alinearán de manera deseada, en una articulación que está en reposo.

A menos y hasta que las evidencias experimentales indiquen lo contrario, se supone y se cree que la densidad de carga eléctrica negativa en un implante de hidrogel sintético debe simular la densidad de carga eléctrica negativa en el cartílago natural, sano. Por consiguiente, a menos que las evidencias experimentales indiquen lo contrario, la densidad de carga en un implante de superficie de hidrogel debe presentar una densidad de carga fija dentro de un intervalo de aproximadamente -50 a aproximadamente -250 mM, medido mediante equilibración de sodio.

La densidad de carga en un polímero sintético puede alterarse y controlarse hasta cualquier nivel de interés, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Como ejemplo, si se desea una menor densidad de carga, puede tratarse una superficie de polímero con una menor concentración de un reactivo donador de azufre o similar, y puede reducirse el periodo de tratamiento. Alternativamente, si se desea una mayor densidad de carga, puede tratarse una superficie de polímero con periodos de tratamiento más largos, mediante tratamientos repetitivos, mediante una serie de tratamientos que utilizan reactivos más fuertes progresivamente, y/o utilizando reactivos prepoliméricos con mayores cantidades de grupos electronegativos.

Utilizando la maquinaria y los procedimientos dados a conocer en los ejemplos a continuación o conocidos por lo demás por los expertos en la materia, pueden someterse a prueba muestras de tales superficies de polímero tratadas que presentan un intervalo de densidades de carga para evaluar sus factores de desgaste, sus coeficientes de rozamiento, y cualquier otro parámetro de interés. Por medio de tales pruebas, que requerirán sólo experimentación de rutina, puede determinarse una densidad de carga óptima para cualquier tipo de polímero de interés (tal como poliacrilonitrilos o poliuretanos que se han sulfonado, fosforilado, o tratado de otro modo).

La optimización de etapas de tratamiento preferidas (que incluirán someter a prueba un intervalo de temperaturas, concentraciones, periodos de incubación, y otras condiciones para llevar a cabo un tratamiento, tras haberse elegido un conjunto de reactivos) para crear una capa de superficie mejorada dependerá del tipo particular de polímero que esté tratándose, y el reactivo donador de azufre u otro reactivo químico particular elegido para el tratamiento. Sin embargo, las pruebas de tales parámetros de tratamiento están dentro de la experiencia en la técnica, y pueden llevarse a cabo utilizando sólo experimentación de rutina, una vez que se entiende adecuadamente el objetivo de un tratamiento de superficie. Esto es especialmente cierto puesto que cualquier tratamiento de superficie de este tipo puede evaluarse comparando sus resultados a un tratamiento de sulfonación tal como se da a conocer en la presente memoria, que puede considerarse que proporciona un nivel de "referencia" en capas de superficie para implantes de cartílago de hidrogel.

Los ejemplos 3 y 4, a continuación, dan a conocer procedimientos preferidos para someter a prueba polímeros tratados en superficie candidatos, para evaluar los efectos de un tratamiento químico candidato sobre (i) la resistencia y durabilidad del polímero tratado resultante, y (ii) la capacidad de un polímero tratado para interactuar apropiadamente con fluido sinovial.

En el objeto de las pruebas, debe observarse que los solicitantes de la presente memoria sometieron a prueba diversos polímeros candidatos, utilizando dos fluidos diferentes. Uno de esos fluidos es fluido sinovial real, de vacas. Aunque ciertamente el fluido sinovial está disponible comercialmente, la única preparación disponible era

desmesuradamente cara, de modo que el solicitante y un asistente lo obtuvieron visitando un matadero, y utilizando una jeringa para aspirar fluido de las articulaciones del tobillo de reses recientemente sacrificadas. Pudieron obtenerse aproximadamente 5 ml de una articulación de tobillo típica. Antes de su utilización, se filtró dos veces el fluido a través de un filtro de 20 micrómetros, luego se añadió con agitación azida de sodio (un conservante) al 0,2% p/v. Se filtró de nuevo y se congeló a -20°C hasta su utilización.

El fluido sinovial no se utiliza ampliamente por los investigadores y las empresas que someten a prueba materiales candidatos para sustituir cartílago, por dos motivos. En primer lugar, es bastante caro. En segundo lugar, hace que las pruebas fiables lleven más tiempo, puesto que proporciona una lubricación extremadamente buena que tiende a enmascarar y ocultar las diferencias en el rendimiento entre materiales candidatos que están comparándose entre sí. Para evitar esos problemas, la mayor parte de los investigadores y las empresas utilizan suero sanguíneo de bovinos como líquido lubricante, en la mayor parte de las pruebas de este tipo.

Por consiguiente, para fines comparativos, el solicitante ejecutó diversas pruebas, utilizando suero sanguíneo de bovinos en algunas pruebas, y fluido sinovial en otras pruebas. Los resultados, proporcionados en la tabla 1, indicaron que: (i) los polímeros de poliacrilonitrilo (PAN) así como los polímeros de PVA/PVP ambos rindieron mejor, si se sulfonaban sus superficies; y, (ii) los polímeros de PAN tendieron a rendir mejor que los polímeros de PVA o los copolímeros de PVA/PVP. Además, las pruebas que utilizaron fluido sinovial generaron resultados más sistemáticos, mientras que las pruebas que utilizaron suero sanguíneo tendieron a proporcionar resultados más dispersos.

ELIMINACIÓN DE LA CAPA DE SUPERFICIE DE CONTACTO NO PLANA; SUSTITUCIÓN POR MALLA Y GRADIENTES DE CAPA DE ANCLAJE

Dos solicitudes de patente de utilidad anteriores presentadas por el mismo solicitante de la presente memoria (documentos con números de serie 10/011.933, presentado el 30 de noviembre de 2001 y publicado como la solicitud US 2002/173.855, y el documento de número de serie 10/071.930, presentado el 8 de febrero de 2002 y publicado como la solicitud US 2002/183.845) describieron una capa de "superficie de contacto no plana con múltiples perforaciones" (también denominada capa de "gofre perforado") como parte importante de un implante de hidrogel flexible del tipo descrito en la presente memoria, para sustituir cartílago hialino. Esas descripciones se basaron en modelado por ordenador, que mostró que una capa relativamente delgada de un plástico moldeado o material similar, que presenta numerosas protuberancias elevadas, cuadrados, u otras proyecciones de superficie, y que presenta las facetas de las protuberancias o los cuadrados perforadas mediante orificios, podía proporcionar una superficie de contacto mejorada, más resistente y más segura entre una capa de material de hidrogel blando y una capa de material más duro adecuado para anclarse a un hueso duro.

Brevemente, si la superficie de contacto entre dos materiales diferentes que presentan niveles de dureza y rigidez muy diferentes es meramente plana y llana, entonces cualquier fuerza de cizallamiento que trata de empujar y deslizar la capa de recubrimiento blanda fuera de la capa de soporte dura se "centrará" eficazmente en el límite plano y llano entre los materiales blando y duro, y representará un mayor riesgo de daño del implante.

Ese factor subyacente sigue siendo cierto y válido; sin embargo, el solicitante se dio cuenta de que, en un implante flexible que sólo presenta unos cuantos milímetros de grosor, una capa de plástico no plana, moldeada, con orificios cortados a través de las superficies más superiores de las protuberancias que se elevan por encima del plano de referencia de la capa de plástico, puede representar un grave riesgo de corte a través del material de hidrogel que se asienta directamente por encima de una de esas protuberancias de plástico. Este riesgo se vuelve incluso más grave si una persona con un implante de rodilla o cadera experimenta una caída u otro accidente que provoca una alta compresión instantánea (pico). Aunque pueden emprenderse etapas para reducir este riesgo (tales como hacer que la capa de material de plástico sea relativamente delgada y flexible, especialmente en las partes superiores de las protuberancias), tales etapas reducirán los beneficios de resistencia y refuerzo de la capa de refuerzo moldeada. Incluso si se emprenden tales etapas, seguirá habiendo cierto riesgo de corte a través de una capa de hidrogel de recubrimiento, de manera que podría perforar o lacerar la superficie lisa del implante, si una superficie de contacto de plástico moldeada con orificios cortados a través de la misma se inserta en un implante de hidrogel que sólo presenta unos cuantos milímetros de grosor.

Sin tomar ninguna posición sobre si tales niveles de riesgo podrían tolerarse al menos en algunas clases de implantes, el solicitante empezó a considerar como podría eliminarse la capa de plástico perforada moldeada, y sustituirse por un tipo diferente de componente o capa de refuerzo que no representase esos riesgos.

Un enfoque preferido reside en la utilización de gradientes, para impedir la formación o existencia de un límite severo o agudo entre un material de anclaje duro y una capa de recubrimiento de hidrogel. Tales gradientes pueden crearse y proporcionarse, tanto en: (i) la malla fibrosa flexible que reforzará la capa de material de hidrogel, y (ii) el material de anclaje poroso que presionará contra la superficie de hueso preparada, y fomentará el crecimiento de tejido.

Esto no afirma que tales gradientes sean necesarios ni esenciales para hacer que tales implantes sean totalmente funcionales. En su lugar, puede ser que un único tipo constante y densidad de malla de refuerzo pueda proporcionar

un refuerzo totalmente suficiente, sin la utilización de tales gradientes. Sin embargo, los gradientes pueden ofrecer determinadas ventajas (tales como menor impedancia a la permeabilidad al agua a través de las superficies más externas de una capa de gel) lo que puede permitir que un implante simule más estrechamente cartílago nativo y natural cerca de la superficie de articulación, a la vez que presenta resistencia, tenacidad y durabilidad mejoradas debido a los mayores niveles de refuerzo en las capas inferiores. Por tanto, los gradientes en los materiales de refuerzo merecen someterse a prueba y evaluación a medida que avance esta invención a través de los ensayos mecánicos y luego pruebas con animales que se requerirán antes de que puedan comenzar los ensayos clínicos con seres humanos.

Con respecto a una malla fibrosa flexible que reforzará el material de hidrogel en un implante, pueden crearse gradientes de cualquiera de varias maneras, y la selección de procedimientos y tipos de fibra preferidos para proporcionar un gradiente de este tipo, en una malla de refuerzo, dependerá de los procedimientos y tipo(s) de fibra que estén utilizándose para crear la malla. Por ejemplo, se cree que en un tipo "Techniweave" de operación (desarrollado y comercializado por una empresa llamada Techniweave (www.techniweave.com), una filial de Albany International), puede utilizarse un primer tipo de fibra que presenta un primer grosor y densidad seleccionados para formar la totalidad o la mayoría de una primera capa o zona, mientras que puede utilizarse un segundo tipo de fibra que presenta un segundo grosor y densidad seleccionados para formar una segunda capa o zona (o la mayoría de la misma).

Alternativamente, si se utiliza una operación de punción con aguja o similar, puede disponerse una primera capa de fibras que presenta un primer grosor seleccionado sobre una cinta transportadora a una primera densidad seleccionada, y puede disponerse una segunda capa de fibras que presenta un segundo grosor seleccionado sobre una cinta transportadora a una segunda densidad seleccionada. Posteriormente, puede comprimirse la estera bicapa y punzonarse con aguja o tratarse de otro modo.

Alternativa o adicionalmente, la utilización de fibras continuas en una capa de una malla, y fibras cortadas en una capa diferente de una malla, puede proporcionar gradientes mecánicos y de rendimiento del tipo anticipado en la presente memoria.

Éstos son ejemplos de enfoques conocidos por los expertos en la fabricación de tejidos o alfombras, y en el diseño y el funcionamiento de maquinaria de fabricación de alfombras y de manipulación de fibras. Además del procedimiento Techni-Weave mencionado anteriormente, cualquiera que esté interesado en cómo pueden fabricarse mallas tridimensionales a partir de fibras puede revisar fuentes publicadas que describen cómo se utilizan diversos tipos de estructuras de empenachado para fabricar una alfombra. Está disponible una introducción a los tipos de alfombra y ligamentos, que muestra dibujos en sección transversal de diversos tipos de disposiciones de pelo cortado y bucle continuo, a partir del sitio web de la Universidad de Nebraska, en <http://ianrpubs.unl.edu/homefurnish/g1316.htm>. Se conoce bien la información sobre cómo se utilizan diversas máquinas y procedimientos para crear esas estructuras dentro de la industria de las alfombras, y esos tipos de máquinas y procedimientos pueden adaptarse para crear mallas de fibra con dimensiones reducidas, para su utilización en implantes de sustitución de cartílago. Si se desea, pueden adaptarse diversos procedimientos y máquinas de este tipo de maneras que crearán gradientes de densidad y porosidad en las mallas resultantes.

También pueden crearse gradientes de porosidad en materiales más duros, para la superficie de anclaje de un implante (es decir, la superficie que presionará contra una superficie de hueso de la que se ha retirado el cartílago) mediante medios tales como los descritos anteriormente, o mediante otros medios diversos conocidos por los expertos en la materia. Como ejemplo, pueden mezclarse partículas granulares que se disolverán en un líquido seleccionado (tales como granos de sal o azúcar, que se disolverán en agua), y que pueden presentar diámetros variables si se desea, con gránulos o líquidos prepoliméricos, a concentraciones o razones que variarán dependiendo de su profundidad en una cavidad de moldeo. En este enfoque, puede colocarse una concentración controlada de granos solubles en el fondo de un molde, para crear una superficie de anclaje, mientras que pueden colocarse diferentes concentraciones de granos solubles en capas superiores del molde. Tras curarse el material de prepolímero para formar un polímero muy resistente, se utiliza un disolvente para retirar los granos, dejando tras de sí un gradiente de porosidad. Entonces se hace permear un prepolímero líquido, que formará un hidrogel, a través del polímero poroso más duro, y se cura para formar el hidrogel, que se reforzará mediante el polímero más resistente.

Como otro ejemplo de un enfoque que puede utilizarse, mezclas de fosfato de calcio similares a la hidroxiapatita, el mineral cristalino que forma el hueso duro, pueden recubrirse (tal como mediante "recubrimiento por pulverización catódica", que es más preciso e incluso que los procedimientos de chapado con líquidos) sobre diversos tipos de materiales porosos (tales como mallas de tamiz gruesas pero flexibles compuesta por hilos de metal muy delgados) que se han dotado por adelantado de gradientes de densidad.

Éstos son ejemplos, para fines ilustrativos, y los expertos que están especializados en el diseño y la fabricación de estos tipos de materiales reconocerán también otros enfoques.

Por consiguiente, pueden crearse gradientes de densidad y rigidez utilizando cualquiera de diversos medios, tanto

en (i) una malla flexible del tipo que se utilizará para reforzar un material de hidrogel, y (ii) un material poroso que fomentará el crecimiento de tejido, en una capa de anclaje.

5 Mediante la selección y utilización apropiadas de gradientes en ambos tipos de materiales, puede crearse una zona de transición no plana y gradual entre un material de hidrogel blando y una capa de anclaje más dura, en un implante tal como se describe en la presente memoria. Tales zonas de transición pueden eliminar la necesidad de una capa de superficie de contacto no plana compuesta por plástico moldeado y perforado, que representaría un riesgo de lacerar o perforar la capa de hidrogel en una persona que experimenta una caída u otro accidente.

10 Si se desea, pueden crearse la capa de anclaje y la malla de refuerzo en un hidrogel a partir de un único tipo de material, si el material está dotado de gradientes adecuados en densidad, grosores de los filamentos, u otros parámetros. Como ejemplo, una malla de refuerzo altamente flexible que no representaría ningún peligro de lacerar o perforar un hidrogel puede componerse de filamentos de hilo (o polímero) que son tan delgados que son difíciles de ver a simple vista. A medida que estos filamentos superdelgados aumentan en grosor, se vuelven más rígidos en función del área de la sección transversal (es decir, como una función al cuadrado del radio o el diámetro). En una o más zonas de transición, puede hacerse que los filamentos sean más gruesos, y pueden tejerse juntos de manera más densa. En el momento en que se alcanza la parte inferior del implante, la malla de filamentos puede ser lo suficientemente gruesa y densa como para que sea difícil de flexionar y doblar sin un esfuerzo sustancial. Este tipo de malla puede proporcionar una capa de anclaje, mientras que los filamentos más delgados serán mucho más flexibles y reforzarán el hidrogel, cerca de la superficie de articulación.

CLAVIJAS DE ANCLAJE Y RECEPTÁCULOS

25 Puede utilizarse cualquier procedimiento adecuado para anclar un implante, tal como se describe en la presente memoria, a una superficie de hueso preparada. Tras estudiar diversos factores, asuntos y documentos de la técnica anterior, el solicitante ha identificado y adaptado un determinado tipo de sistema de anclaje que se cree, por los motivos analizados a continuación, que ofrece un sistema candidato preferido para una evaluación inicial.

30 El sistema de anclaje que se da a conocer y se prefiere en la presente memoria, tal como se ilustra en las figuras 1 y 2, utiliza clavijas de anclaje 170 que están diseñadas para bloquearse en su sitio cuando se presionan al interior de receptáculos 180 de bloqueo. Los receptáculos 180 están diseñados para insertarse y fijarse (tal como mediante cementado, tornillos, ajuste a presión de una forma de cresta, etc., o dotando todo el receptáculo de una forma de superficie roscada externamente) en rebajes que se perforarán o se crearán de otro modo en el hueso duro que soportarán el implante, antes de la inserción del implante 100 en la articulación que está reparándose.

35 Para entender los beneficios y las limitaciones de este sistema de anclaje, debe compararse con otros sistemas de anclaje que se han propuesto recientemente en la técnica, tales como los sistemas dados a conocer en las patentes US 6.626.945 y 6.632.246 (ambas de Simon *et al* 2003), analizadas brevemente en la sección de Antecedentes de la presente memoria. Tal como se ilustra en la figura 10 en cada una de esas patentes, y tal como se describe bajo los encabezados secundarios "Procedimiento 1" a "Procedimiento 4" que preceden a los ejemplos en ambas patentes, los componentes de "clavija" de Simon *et al* o bien se mecanizan o bien se moldean a partir de un "poliuretano biocompatible" con una dureza similar al hueso subcondral. Aparentemente deben insertarse, presumiblemente mediante golpes de suaves a firmes y ajuste forzado, directamente en orificios dimensionados adecuadamente que se han perforado, amolado o mecanizado de otro modo en el hueso del paciente, aparentemente sin la utilización de ningún cemento u otro material circundante. Una vez en su sitio, las crestas alrededor de las superficies de las clavijas presumiblemente las mantendrán en su sitio, incluidas en el hueso, presumiblemente durante años o incluso décadas. Aunque la cirugía todavía está progresando, se extiende un "polímero fluido" que presenta una dureza diferente, a lo largo la superficie que está reparándose, y ciertamente se pegará a las puntas u hombros expuestos de las clavijas, de manera ciertamente satisfactoria y duradera.

50 El sistema desarrollado y dado a conocer por el solicitante en la presente memoria funciona de manera diferente. Durante una primera etapa preparativa, se establecerán las ubicaciones de los receptáculos 180 de bloqueo, con la ayuda de una o más plantillas, guía de herramienta, equipos de navegación computerizados, o dispositivos comparables que ya se conocen en la técnica, o que pueden desarrollarse por expertos que trabajan en esta etapa particular en el procedimiento quirúrgico. Los orificios apropiados pueden perforarse, mecanizarse, o crearse de otro modo en el hueso, y los receptáculos pueden emplazarse en los mismos, con la asistencia (si se desea) de cemento, pasadores de anclaje, u otros medios. Sólo como un ejemplo, puede utilizarse un cemento que no se endurecerá durante más de una hora, para permitir que las clavijas del implante se inserten en los receptáculos antes de que el cemento se endurezca totalmente y se establezca su alineación final exacta.

60 Si se desea, pueden proporcionarse medios para permitir que las clavijas se retiren de los receptáculos, si y cuando surja la necesidad, mediante medios que pueden incluir destruir deliberadamente el resto del implante (permitiendo que se sustituya completamente por un nuevo implante, sin requerir ninguna alteración de cualquier clase en los receptáculos de anclaje que permanezcan incluidos en el hueso). Tales medios de retirada pueden incluir, por ejemplo, un mecanismo giratorio (con roscas de tipo tornillo, un denominado ajuste de "bayoneta", etc.) al que sólo puede accederse desde la parte superior de la clavija, yendo a través de la capa de hidrogel del implante. Medios de

retirada alternativos podrían incluir, por ejemplo, insertar un dispositivo de tipo taco en una ranura entre las dos mitades de una clavija, para expandir los segmentos de clavija de manera que los bloquee en su sitio, requiriendo que se retire el taco antes de que pueda retirarse la clavija.

5 Todavía pueden desarrollarse otros medios que pueden impedir de forma fiable un desacoplamiento accidental, pero que pueden retirarse por un cirujano si debe sustituirse la parte de hidrogel de un implante, si se desea. Por ejemplo, en vez de insertar una cuña de tipo taco en una clavija partida, puede insertarse un adhesivo de tipo pasta que se curará para dar un material endurecido, en el receptáculo, justo antes de que se inserten las clavijas, en una cantidad que garantizará que se llenarán los huecos en las clavijas partidas (tal como se ilustra en la figura 2) por el material blando. La pasta se endurecerá entonces tras completarse la cirugía, mientras que la articulación está todavía inmovilizada, de manera que bloquea eficazmente las clavijas en su sitio.

10 Otro factor que debe observarse es que el diámetro externo (y la circunferencia) de un receptáculo, tal como se ilustra, es sustancialmente mayor que el diámetro (y la circunferencia) de una clavija. Esto permite receptáculos más anchos para proporcionar áreas de "superficie de agarre" más grandes y más resistentes que clavijas delgadas, que deben ser lo suficientemente finas como para permitir que un implante flexible se enrolle al menos parcialmente, durante la inserción, para una inserción artroscópica.

15 Si se utiliza este enfoque, también es posible acoplar las clavijas de anclaje a un implante mediante medios flexibles, para permitir un mejor plegado y una inserción artroscópica más fácil, sin sacrificar la resistencia y fiabilidad. Como ejemplo, si se utilizan polímeros resistentes que presentan suficiente resistencia a la tracción, cada clavija 170 puede unirse a la capa de anclaje a hueso 150 por medio de un dispositivo abisagrado o solapa, para permitir que la clavija se haga girar hacia una posición más plana, paralela o al menos más próxima la capa de anclaje 150, durante la inserción. Si se utiliza este diseño, pueden proporcionarse bisagras o solapas en diferentes clavijas en el implante 100 con diferentes ubicaciones y orientaciones direccionales, si se desea, de modo que todas las clavijas se reforzarán entre sí y, actuando en conjunto, impiden cualquier desplazamiento transversal de la capa de anclaje en una dirección cualquiera, durante la fase recuperación inicial mientras está creciendo tejido en la capa de anclaje porosa.

20 Alternativamente, si se desea, la capa de anclaje 150 puede dotarse de "dispositivos de unión de clavijas" más pequeños, para una inserción artroscópica más fácil y más compacta, y las clavijas de longitud completa 170 pueden fijarse, de una vez, a los dispositivos de unión más pequeños, tras haberse emplazado los receptáculos de clavija en el hueso subyacente, y tras haberse insertado el implante 100 en la articulación y que está preparándose para bloquearse permanentemente en su sitio insertando las clavijas fijadas en los receptáculos.

25 Se cree que este sistema de implantación y anclaje proporciona diversas ventajas con respecto al sistema anterior descrito e ilustrado en la solicitud US 2002/173855. En esa realización anterior, se sugirió que la parte superior del conjunto (incluyendo la capa de hidrogel y la capa de "gofre perforado") podría fijarse a una "rejilla de anclaje", indicada por el número de las leyendas 200 de la figura 1 en la solicitud US 2002/173855. Sin embargo, resultaron evidentes varios posibles problemas con ese enfoque, durante esfuerzos adicionales que siguieron a la presentación de esa solicitud previa. Esos posibles problemas incluyeron:

30 (1) debido a su diseño original, tal como se ilustra en la solicitud US 2002/173855, podría ser difícil adaptar ese tipo de rejilla para la colocación sólida y segura en determinados tipos de implantes, tales como para sustituir canales femorales, debido a la longitud y la extensa curvatura de un canal femoral;

35 (2) la utilización de una rejilla de anclaje, y la necesidad de desarrollar un procedimiento para sujetar el resto del implante a la rejilla de manera que resistiera durante décadas en una articulación que está sometida a tensiones y cargas frecuentes, podría representar un riesgo de crear uno o más tipos de irregularidades (tal como montículos, protuberancias, crestas, etc.) en la superficie del hidrogel del implante; y, cualquiera de tales irregularidades, incluso si sólo son menores, podría conducir a un grave daño de cualquiera o todos los implantes de hidrogel en una articulación, a lo largo de un periodo de años; y

40 (3) como regla general, cualquier acto de ensamblaje de diferentes componentes entre sí para dar una unidad, durante una operación de implantación que requiera el ensamblaje "in situ" de diferentes partes en el interior de una articulación tal como una rodilla, crea cierto nivel inevitable de riesgo de que las partes se ensamblen y unan entre sí, durante la operación, podrían eventualmente soltarse o llegar a separarse y desmontarse, tras años de cargas y tensiones repetidas. Por tanto, si pueden emprenderse etapas para evitar que haya que ensamblar tales componentes durante la cirugía, puede minimizarse el riesgo de que tales componentes pudieran soltarse o llegar a desprenderse, años después.

45 Por consiguiente, el solicitante continuó trabajando en el diseño del sistema de anclaje, y desarrolló el diseño dado a conocer anteriormente y en los dibujos, que se cree que ofrece diversas ventajas para al menos algunos y probablemente la mayor parte de los candidatos utilizados en articulaciones que soportan carga.

50

55

60

65

TRATAMIENTO DE SUPERFICIE DE IMPLANTES DE MENISCO O RODETE EN FORMA DE CUÑA

Además de crear implantes “condilares”, que se anclarán a superficies de hueso duro, pueden utilizarse los tratamientos de superficie dados a conocer en la presente memoria (utilizando agentes tales como ácido sulfúrico diluido) para crear implantes mejorados para sustituir cartílago de menisco (en articulaciones de rodilla) y cartílago de rodete (en articulaciones de cadera y hombro). En vez de cubrir una superficie de hueso redondeada, estos segmentos de cartílago en forma de arco especializados presentan secciones transversales similares a una cuña. Se anclan a tejido blando alrededor de su periferia, y a zonas limitadas de hueso (tales como la tuberosidad tibial) mediante extensiones fibrosas que aparecen de sus “puntas arqueadas”.

Las etapas químicas u otras para tratar la superficie de un implante de menisco o rodete, para proporcionarle superficies superior y/o inferior más lubricadas y una densidad de carga negativa que simula al cartílago natural, pueden adaptarse directamente de los procedimientos dados a conocer anteriormente, para tratar implantes condilares.

La figura 5 ilustra un implante de menisco 10, que contiene un polímero 20 de hidrogel indicado mediante punteado. El implante de menisco 10 presenta una forma similar a un arco o de media luna, comparable a una garra curvada, con un borde o superficie inferior 22, y una superficie de reborde o periférica 24. La capa de superficie tratada (o “piel”) del implante de menisco se muestra mediante una línea gruesa, indicada mediante el número de las leyendas 26 en el segmento en vista en corte que deja ver el interior en la parte inferior del dibujo. La malla de refuerzo 40 comprende dos clases de fibras largas. Los filamentos periféricos (o de anclaje) 42 se extienden fuera del implante 10, alrededor de la superficie de reborde 24, que no es necesario que sea lisa porque no es una superficie de articulación; también se conocen cinco refuerzos 50 de anclaje, ubicados alrededor de la periferia de la malla 40. Los filamentos 44 de malla penetrantes entran y pasan a través del polímero 20 de hidrogel. Debido a la estructura tridimensional tejida, tricotada u otra de la malla, un único filamento largo en la malla 40 podría proporcionar un filamento 42 periférico/de anclaje en una ubicación, y un filamento penetrante 44 en otra ubicación.

Los filamentos fibrosos 46 son visibles en la parte de vista en perspectiva del dibujo, porque la capa delgada de material de hidrogel que cubre los filamentos fibrosos 46 es esencialmente clara y transparente, debido a su alto contenido en agua. Sin embargo, esas fibras no deben exponerse preferentemente en ninguna de las superficies de articulación superior o inferior del implante 10, porque su presencia en una superficie de articulación generaría niveles elevados o riesgos de rugosidad y abrasión. Por consiguiente, los filamentos 46 se muestran únicamente para ilustración, para indicar que la malla se extiende por la totalidad y refuerza esencialmente todo el componente de hidrogel, distinto a la capa de superficie tratada 26.

Ejemplos

Ejemplo 1: muestras de pva y pva/pvp

Se suministró PVA granular (calidad 71-30, con un peso molecular promedio de aproximadamente 140 kilodalton) sin coste por DuPont. Se obtuvo PVP (peso molecular promedio de aproximadamente 40 kd) de Sigma Chemical. Cuando se sometieron a prueba los copolímeros de PVA/PVP, contenían una razón del 99% de PVA y el 1% de PVP, en peso. En cualquier caso, se utilizó un peso de polímero total del 10% p/v en agua destilada y desionizada. Se agitó la mezcla durante 20 minutos, tiempo en el que la disolución pareció ser completamente uniforme y constante. Se calentó hasta 85°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agitó de nuevo durante 20 minutos.

Se vertió una alícuota de esta disolución en un molde plano, poco profundo que se mantuvo entonces en un incubador ventilado caliente a 37°C hasta que se hubo eliminado esencialmente toda el agua, dejando una lámina polimérica con un grosor de aproximadamente 1,75 a 2 mm. Esto llevó habitualmente de aproximadamente 4 a 5 días.

Se utilizó un punzón para retirar las muestras circulares, habitualmente con diámetros de 0,67, 1,5 o 1,625 pulgadas, dependiendo de las pruebas que se hubieran planificado. Antes de las pruebas, se hidrataron totalmente estas muestras y se hincharon con una disolución acuosa de solución salina tamponada con fosfato (PBS), durante de 1,5 a 2 días.

También se formaron varias muestras de PVA/PVP utilizando un procedimiento alternativo. Tras incubación durante la noche a 85°C tal como se describió anteriormente, se enfrió una disolución de PVA/PVP hasta temperatura ambiente y luego se vertió entre portaobjetos de vidrio que se separaron en sus extremos mediante espaciadores con igual grosor. Esto estableció un grosor constante. Entonces se congelaron las muestras a -20°C durante 20 horas, luego se descongelaron hasta temperatura ambiente durante 4 horas. Se repitió este ciclo 6 veces, para obtener una lámina de hidrogel, que entonces se cortó en muestras para las pruebas, utilizando un punzón. Los polímeros formados mediante este procedimiento presentaban grosores más constantes y uniformes; sin embargo, no eran tan resistentes ni duraderos como los polímeros formados mediante deshidratación completa a lo largo de un periodo de varios días.

También se sometió a prueba un tercer procedimiento de preparación, en el que se utilizó una combinación de deshidratación parcial y congelación-descongelación. Este procedimiento implicó verter una cantidad del líquido polimérico en un molde poco profundo, hasta un nivel indicado por una marca a una altura fijada, y luego deshidratar el polímero a 37°C hasta que el nivel del material restante hubo disminuido hasta la altura de una marca inferior. Esta deshidratación parcial estuvo seguida entonces por varios ciclos de congelación-descongelación. Se mostró que los materiales resultantes presentaban niveles intermedios de resistencia y durabilidad, entre las muestras totalmente deshidratadas y las muestras congeladas-descongeladas, y este procedimiento ofreció un buen control sobre el grosor del hidrogel resultante.

Las etapas que se utilizaron para sulfonar cualquiera de las muestras de PVA/PVP descritas anteriormente se adaptaron a partir de los procedimientos dados a conocer en la patente US 4.183.884 (Wichterle y Stoy, 1980), tal como sigue. Se preparó una disolución de ácido sulfúrico al 60%, y se calentó hasta 50°C con agitación. Si iban a sulfonarse ambas superficies de una muestra de PVA/PVP, se dejó caer la muestra en la disolución de ácido sulfúrico al 60%, durante 2,5 minutos. Entonces se retiró la muestra, se aclaró con agua destilada, se sumergió brevemente en una disolución alcalina suave (NH₄OH) para extinguir totalmente cualquier cantidad de ácido restante, y luego se aclaró de nuevo.

Se encontraron problemas cuando se sometieron a prueba en el tribómetro las muestras tratadas en ambos lados, puesto que los altos niveles de deslizamiento en ambos lados de una muestra interfirieron en la fijación segura dentro de la máquina. Por tanto, pruebas posteriores utilizaron muestras que se sulfonaron sólo en un lado. Esto puede realizarse de diversas maneras, tales como colocando una lámina de polímero cortada a medida en el fondo de un bandeja o placa poco profunda, de manera que se provoque que los bordes de la lámina de polímero formen labios alrededor de los lados de la placa. Entonces se vierte una cantidad de ácido sulfúrico al 60% en la parte superior de la capa de polímero, en una cantidad que no provoque que se derrame la disolución ácida por los bordes de la lámina polimérica. Se retira por vertido la disolución de ácido tras 2,5 minutos, entonces se aclara la muestra, se extingue y se aclara de nuevo tal como se describió anteriormente. Entonces se cortan muestras para las pruebas de la región interior de la lámina que se trató.

En el momento en que el solicitante y su asistente estuvieron listos para ejecutar un conjunto completo de pruebas con PVA/PVP sulfonado, de modo que pudiera compararse con PVA/PVP no sulfonado, había resultado claro para ellos que los polímeros de poliacrilonitrilo estaban proporcionando hidrogeles más resistentes y más duraderos, que los polímeros de PVA o PVA/PVP. Por tanto, no se llevó a cabo un conjunto completo de pruebas comparativas (tal como se describe a continuación) con PVA/PVP sulfonado.

Ejemplo 2: muestras de poliacrilonitrilo

La empresa PragTech (Flemington, Nueva Jersey) proporcionó láminas de muestra de poliacrilonitrilo, de 2,55 a 2,6 mm de grosor. Estas láminas eran de un tipo designado como "Qpan" por Pragtech. Los detalles exactos del procedimiento utilizado para fabricar la clase "Qpan" de PAN están patentados, y pueden estar cubiertos por una o más solicitudes de patente actualmente pendientes (incluyendo las solicitudes US 09/383.020 y 10/193.578, ambas de Stoy *et al* y a las que puede accederse en el sitio web de la Oficina de Patentes de los Estados Unidos). Se dan a conocer procedimientos para fabricar poliacrilonitrilo en diversas patentes que pueden localizarse buscando "Stoy" como inventor, en la base de datos de patentes US (www.uspto.gov). Tales patentes US van del documento 4.107.121 ("lonogenic hydrophilic water-insoluble gels from partially hydrolyzed acrilonitrile polymers...") al documento 6.593.451 ("Method of processing polyacrilonitrile"), e incluyen 14 patentes adicionales entre esas dos. Las patentes US 3.895.169 y 4.183.884 también merecen una mención, porque se refieren a la sulfonación de capas de superficie de polímeros de PAN.

Se cortaron muestras circulares del polímero Qpan a partir de las láminas de Pragtech por medio de un punzón. Se sulfonaron estas muestras mediante los mismos procedimientos dados a conocer anteriormente para los polímeros de PVA/PVP.

Ejemplo 3: pruebas de normalización en tribómetro

Antes de que pudiera utilizarse el tribómetro (fabricado por AMTI, www.amtiweb.com, y conectado a un ordenador de escritorio que utiliza el software AMTI) para someter a prueba los hidrogeles, había que normalizarlo, lo que es comparable a calibrarlo. Esto se realiza utilizando los procedimientos expuestos en la norma ASTM protocolo F732 ("Standard Test Method for Wear Testing of Polymer Materials Used in Total Joint Prostheses" (procedimiento de prueba convencional para las pruebas de desgaste de materiales poliméricos utilizado en prótesis de articulación totales)).

Brevemente, se utiliza la máquina del tribómetro para frotar pasadores que presentan superficies de caras planas, lisas compuestos por un tipo conocido de plástico, denominado "polietileno de peso molecular ultra alto" (UHMWPE, *ultrahigh-molecular-weight polyethylene*), contra discos lisos compuestos por una aleación de cobalto-cromo muy dura (suministrada por Biomet Inc., www.biomet.com). Antes de las pruebas, se empaparon previamente los

pasadores (que presentaban diámetros de 0,5 pulgadas para las pruebas de normalización) en agua destilada durante un mes, para minimizar la absorción de fluidos durante la prueba. Se aplicó una carga de 253 Newton a los pasadores, para generar una tensión de contacto promedio de 3,54 megapascales (MPa). Se programó el tribómetro para mover la mesa, que soportaba los discos, en una trayectoria de desgaste circular que presentaba un perímetro de 50 mm. La frecuencia del ciclo de desgaste fue de 1 hercio (es decir, 1 ciclo por segundo), proporcionando una velocidad de deslizamiento de 50 mm/s.

Cuando se está listo para empezar una prueba, se hacen descender los pasadores sobre los discos, hasta que se ejerce una cantidad conocida de fuerza (expresada en Newton) sobre los pasadores. Basándose en el área superficial de los pasadores, esto genera una cantidad controlable de presión (expresada en megapascales, MPa) sobre las superficies de UHMWPE en las partes inferiores de los pasadores. Puede comprobarse la relación entre fuerza y presión para determinar la precisión utilizando película sensible a la presión, tal como la película "Pressurex" de Fuji.

Se diluyó suero de ternero bovino recién nacido (ICN Biomedicals) hasta el 50% (en volumen) con agua destilada y se utilizó como lubricante. Tal como se especifica por las normas ASTM, el lubricante contenía azida de sodio al 0,2% y etileno-diamina-tetraacetato (EDTA) 20 milimolar, como conservantes. Se mantuvo la temperatura del lubricante a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ en la totalidad del periodo de prueba, utilizando una unidad de control de temperatura con recirculación. Se realizó la prueba durante 2 millones de ciclos, ascendiendo a una longitud de trayectoria de desgaste de 100 km (aproximadamente 62 millas).

Tras 2 millones de ciclos, el plástico de UHMWPE en los extremos de los pasadores presentaba una pérdida de peso promedio de 24,57 mg. Esto se convierte en una tasa de desgaste promedio de $12,82 \pm 1,33 \text{ mm}^3$ por millón de ciclos (media \pm desviación estándar), y un "factor de desgaste" calculado de $10,1 \pm 1,05 \times 10^{-7} \text{ mm}^3$ por Newtonmetro.

Estos valores se correlacionan bien y fueron próximos a las tasas de desgaste y factores de desgaste de pruebas notificadas por otros investigadores, que utilizaron UHMWPE. Por consiguiente, estas pruebas de normalización confirmaron que el tribómetro de AMTI estaba funcionando y que se calibró apropiadamente.

Ejemplo 4: pruebas de desgaste de hidrogeles

Se realizaron pruebas de hidrogeles o bien en suero bovino fetal al 100%, o bien el fluido sinovial al 100%. Antes de la utilización en las pruebas de desgaste, se añadió azida de sodio al 0,2% como agente antibacteriano, y se filtró el lubricante dos veces a través de un filtro de 20 micrómetros. Se empararon las muestras de hidrogel, tras unirse a los pasadores y los discos, en el lubricante durante al menos dos horas antes del inicio de cualquier prueba. Se mantuvieron las temperaturas de todos los lubricantes a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ en la totalidad del periodo de prueba.

La máquina puede someter a prueba hasta 6 muestras de una vez, utilizando cada una su propio pasador. Se tomaron las muestras de hidrogel fijadas a los pasadores y los discos de la misma lámina de material, para garantizar que presentaban el mismo grosor. Se fija una muestra de hidrogel "superior" a la parte inferior de cada pasador utilizado, utilizando un adhesivo de cianoacrilato, mientras que se unieron muestras de hidrogel "inferiores" firmemente a discos de acero inoxidable (de 1,7 pulgadas de diámetro) con la ayuda de accesorios acrílicos. Estos accesorios también proporcionan una bandeja poco profunda, que mantiene el lubricante a una profundidad que cubrirá y bañará ambas muestras de hidrogel en la totalidad de una prueba. Tal como se mencionó anteriormente, se trataron las muestras que se sulfonaron sólo en un lado, para permitir que el lado no tratado proporcione una mejor adhesión a los pasadores.

Cuando estuvieron listos la máquina y un conjunto de muestras, se eligió un nivel de fuerza (que oscilaba habitualmente entre 100 y 170 Newton) para esa prueba. Cuando se aplicó una fuerza de 150 Newton a seis pasadores, generó una presión de contacto promedio de 2,9 megapascales (MPa), lo que se encuentra dentro de los niveles de tensión fisiológica normales que son típicos en una articulación de adulto.

Cuando comienza la prueba, la plataforma que soporta los discos de acero inoxidable y las muestras inferiores comienza a moverse en un movimiento programado. Mientras que las pruebas de normalización utilizaron un movimiento circular, las pruebas de desgaste de hidrogeles utilizaron un movimiento alternativo en línea recta, de 30 mm de longitud. Se aumentó la frecuencia de ciclo a 1,67 hercios, que mantuvo la velocidad de deslizamiento en 50 mm/s, que es la recomendación de la norma ASTM F732. Si se continuó con una prueba durante 1 millón de ciclos, la distancia de deslizamiento total fue de 30 kilómetros (aproximadamente 18 millas).

En una prueba típica, se sometieron a prueba muestras durante hasta medio millón de ciclos, con inspecciones visuales ocasionales a intervalos que dependían de la cantidad de fuerza que estuviera utilizándose para esa prueba. Por ejemplo, en una prueba inicial de PAN sulfonado que utilizaba fluido sinovial como lubricante, no se detectó un desgaste visible tras 487.000 ciclos, a una fuerza de prueba de 100 Newton; por tanto, se sometieron a prueba nuevas piezas de material a fuerzas crecientes de 125 Newton, luego 150 Newton, luego 175 Newton. Las pruebas a 175 Newton dieron a conocer un desgaste visible tras 120.000 ciclos.

Quando se sometieron a prueba hidrogeles de PVA o PVA/PVP no sulfonados, utilizando lubricación con fluido sinovial, se observó un desgaste visible tras sólo 4000 ciclos, con una carga de 80 Newton.

5 Cuando se sometieron a prueba hidrogeles de PVA o PVA/PVP sulfonados, utilizando lubricación con fluido sinovial, las muestras mostraron un desgaste visible significativo tras 2000 ciclos con una carga de 175 Newton.

10 Cuando se sometió a prueba una muestra de PAN no sulfonado en fluido sinovial, el hidrogel sólo sobrevivió más de 10.000 ciclos. Este desgaste excesivo se atribuyó a un mayor coeficiente de rozamiento para la muestra no sulfonada.

15 Cuando se sometió a prueba PAN sulfonado en fluido sinovial, el gel sobrevivió a 487.000 ciclos a 100 Newton, sólo con un pequeño arañazo visible, aparentemente debido a un fragmento de pegamento minúsculo que quedó expuesto. Hubo que detener las pruebas debido al fallo del pegamento que sujetaba el gel al disco base.

Se terminaron pruebas posteriores de PAN sulfonado a cargas de 125 Newton a los 195.000 ciclos, debido al fallo de la fijación con pegamento. Sin embargo, no hubo desgaste visible en la superficie de articulación.

20 En el momento en que se finalizaron estas pruebas, quedó claro que: (i) los polímeros de poliacrilonitrilo proporcionaban hidrogeles más duraderos que los polímeros de poli(alcohol vinílico); y (ii) la sulfonación de la superficie del polímero aumentaba la lubricidad (deslizamiento) de cualquier tipo de polímero, y puede proporcionar una mejora útil para implantes de sustitución de cartílago.

Ejemplo 5: pruebas del coeficiente de rozamiento

25 Además de las pruebas de desgaste descritas anteriormente, se determinaron los valores del coeficiente de rozamiento para varias muestras de hidrogel. Se midieron estos valores mientras se articulaba una muestra contra el mismo tipo de material, utilizando o bien suero sanguíneo de bovinos o bien fluido sinovial de bovinos como lubricante, y utilizando diversas cargas de fuerza y presión. Se proporcionan esos valores en la tabla 1.

30 TABLA 1
COEFICIENTES DE ROZAMIENTO PARA MUESTRAS DE HIDROGEL

MATERIAL	LÍQUIDO Y CARGA	COEF. DE ROZAMIENTO
PVA/PVP no sulfonado (99:1)	Suero sanguíneo, 80 Newton	0,09 -0,12
PVA/PVP no sulfonado (99:1)	Sinovial, 80 Newton	0,06 -0,08
Poliacrilonitrilo no sulfonado	Sinovial, 175 Newton	0,01 -0,16 (promedio de 0,07)
Poliacrilonitrilo sulfonado	Sinovial, 80 o 100 Newton	0,01 -0,03
Poliacrilonitrilo sulfonado	Sinovial, 125 Newton	0,04 -0,05
Poliacrilonitrilo sulfonado	Sinovial, 175 Newton	0,02 - 0,11 (promedio de 0,03)

35 Por tanto, se han mostrado y descrito dispositivos de implante nuevos y útiles para reparar o sustituir cartílago dañado o enfermo, y nuevos procedimientos para implantar quirúrgicamente tales dispositivos. Aunque se ha ejemplificado esta invención para fines de ilustración y descripción mediante referencia a determinadas formas de realización específicas, resultará evidente a los expertos en la materia que son posibles diversas modificaciones, alteraciones y equivalentes de los ejemplos ilustrados.

40 **Bibliografía**

Ambrosio, L., *et al*, "Composite hydrogels for implants," Proc Inst Mech Eng [H] 212: 93-9 (1998)

45 Blue, M.A., *et al*, "In vivo results of hydrogel composite pericardial substitutes," ASAIO Trans 37: M152-3 (1991)

Buckwalter, J.A., *et al*, Orthopaedic Basic Science: Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System (2ª edición, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2000)

50 Corkhill, P.H., *et al*, "Synthetic hydrogels. VI. Hydrogel composites as wound dressings and implant materials," Biomaterials 10: 3-10 (1989)

- Gorman, S.P., *et al*, "Characterization and assessment of a novel poly(ethylene oxide)/polyurethane composite hydrogel (Aquavene) as a urethral stent biomaterial," *J Biomed Mater Res* 39: 642-9 (1998)
- 5 Maniwa, S., *et al*, "Alteration of collagen network and negative charge of articular cartilage surface in the early stage of experimental osteoarthritis," *Arch Orthop Trauma Surg.* 121: 181-5 (2001)
- Maroudas, A., *et al*, "The correlation of fixed negative charge with glycosaminoglycan content of human articular cartilage," *Biochim Biophys Acta* 177: 492-500 (1969)
- 10 Mow, V.C. y Hayes, W.C., *Basic Orthopaedic Biomechanics* (2ª edición, Lippincott-Raven, 1991)
- Stanescu, R., *et al*, "The negative charge of articular cartilage surfaces: An electron microscopic study using cationized ferritin," *J Bone Joint Surg Am* 64: 388-98 (1982)
- 15 Stanescu, R., *et al*, "The negative charge of articular cartilage surfaces," *Arthritis Rheum* 29: 573 (1986)
- Van Damme, M.P., "The measurement of negative charge content in cartilage using a colloid titration technique," *Anal Biochem* 204: 250-7 (1992)
- 20 Walker, A.S., *et al*, "Performance of a hydrogel composite pericardial substitute after long-term implant studies," *ASAIO J* 38: M550-4 (1992)
- 25 Wang, N., *et al*, "A heterogeneously structured composite based on poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres and poly(vinyl alcohol) hydrogel nanoparticles for long-term protein drug delivery," *Pharm Res* 16: 1430-5 (1999)

REIVINDICACIONES

- 5 1. Implante quirúrgico (100) para sustituir cartílago en una articulación de mamífero, que comprende un material de hidrogel que contiene un polímero sintético, estando dicho implante quirúrgico (100) caracterizado porque presenta al menos una superficie lisa y lubricada (112) con una densidad de carga eléctrica negativa que favorece las interacciones lubricadas con fluido sinovial de mamífero.
- 10 2. Implante quirúrgico (100) según la reivindicación 1, en el que una matriz (122) de refuerzo fibrosa flexible está insertada dentro de al menos una parte del material de hidrogel.
3. Implante quirúrgico (100) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la superficie lisa y lubricada (112) presenta una densidad de carga eléctrica negativa dentro de un intervalo comprendido entre aproximadamente -50 y aproximadamente -250 milimolar, cuando se mide mediante equilibración de sodio.
- 15 4. Implante quirúrgico (100) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la superficie lisa y lubricada (112) contiene átomos de azufre.
5. Implante quirúrgico (100) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la superficie lisa y lubricada (112) contiene átomos de flúor.
- 20 6. Implante quirúrgico (100) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la superficie lisa y lubricada (112) ha sido tratada con un reactivo químico que crea enlaces de reticulación entre moléculas poliméricas.
- 25 7. Implante quirúrgico (100) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el implante presenta una superficie de anclaje provista de medios para anclar el implante a una superficie de hueso preparada.
8. Implante quirúrgico (100) según la reivindicación 7, en el que los medios para anclar el implante a una superficie de hueso preparada comprende unas clavijas (170) que están diseñadas para encajar dentro de unos receptáculos (180) de alojamiento que pueden insertarse en una superficie de hueso preparada antes de la inserción del implante quirúrgico (100) en una articulación.
- 30 9. Implante quirúrgico (100) según la reivindicación 7, en el que al menos una parte de la superficie de anclaje comprende un material (150) poroso que favorece el crecimiento de tejido tras la implantación quirúrgica.
- 35 10. Implante quirúrgico según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el implante (100) presenta dos superficies lisas y lubricadas, y está dimensionado y diseñado para sustituir tejido del menisco o rodete.
- 40 11. Implante quirúrgico según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el polímero sintético se selecciona de entre el grupo constituido por compuestos y derivados de poliacrilonitrilo y poliuretano.
- 45 12. Procedimiento para fabricar un implante quirúrgico no reabsorbible (100) para sustituir cartílago en una articulación de mamífero, estando dicho procedimiento caracterizado porque comprende las siguientes etapas:
- a. crear un material de hidrogel que presenta al menos una superficie lisa (112) para articulación tras la implantación quirúrgica, y
- b. someter al menos una superficie lisa del material de hidrogel a un tratamiento químico que imparte una carga eléctrica negativa a la superficie lisa (112), de manera que cree una densidad de carga que favorezca las interacciones lubricadas entre la superficie lisa (112) y el fluido sinovial de mamífero.
- 50 13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el tratamiento químico crea una densidad de carga eléctrica negativa sobre la superficie lisa dentro de un intervalo comprendido entre aproximadamente -50 y aproximadamente -250 milimolar, cuando se mide mediante equilibración de sodio.
- 55 14. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que una matriz de refuerzo fibrosa se extiende a través de al menos una parte del material de hidrogel.
- 60 15. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el material de hidrogel está formado a partir de un polímero sintético seleccionado de entre el grupo constituido por compuestos y derivados de poliacrilonitrilo y poliuretano.

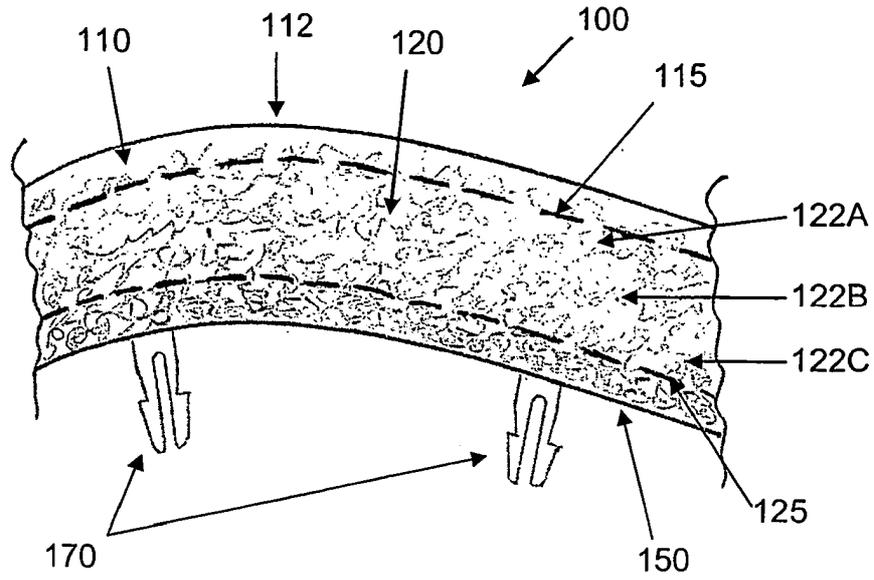


Fig. 1

Fig. 2

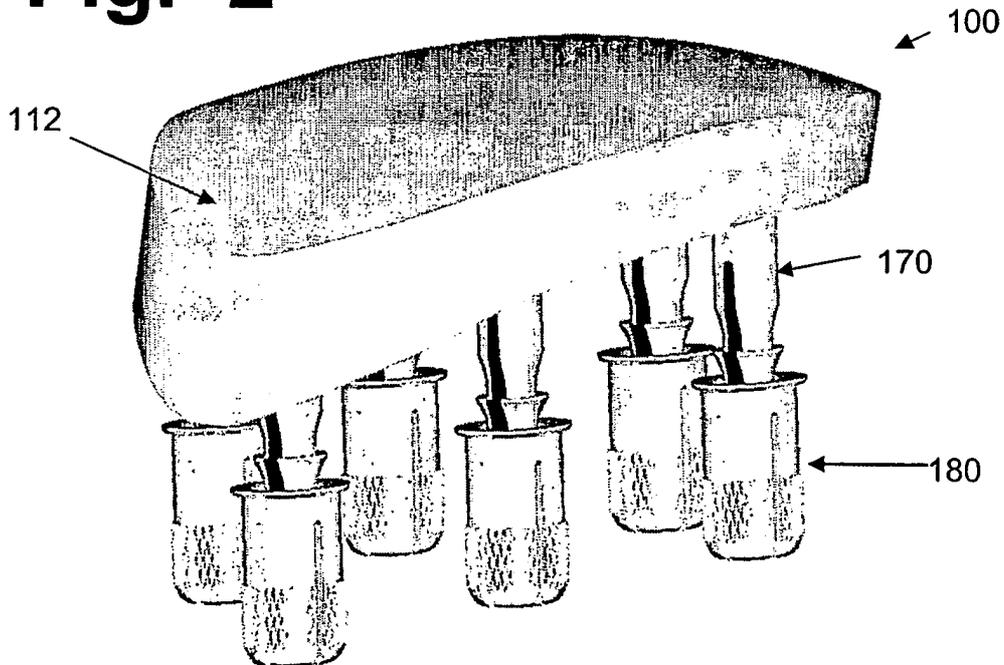


Fig. 3

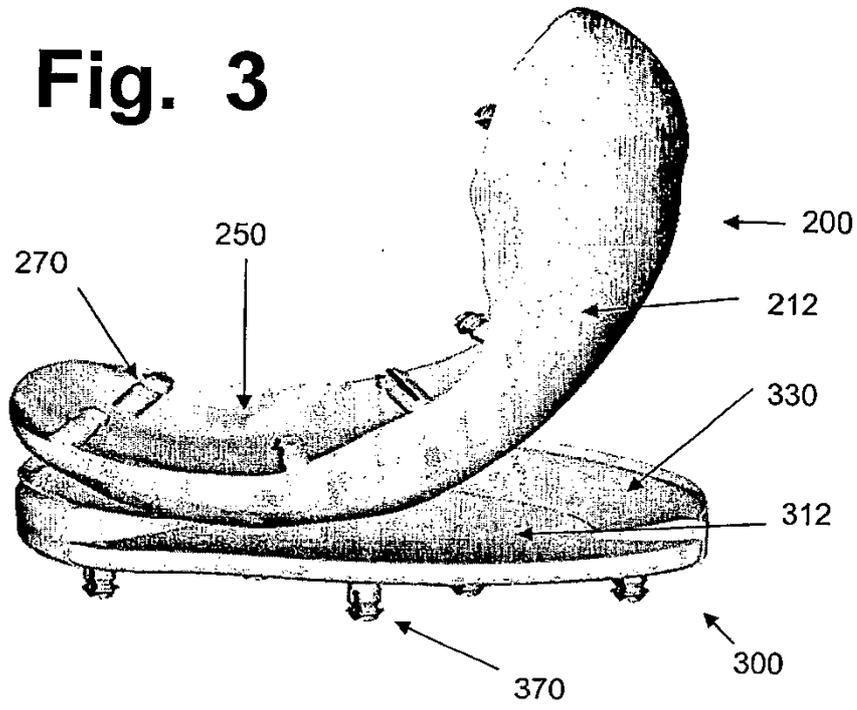


Fig. 4

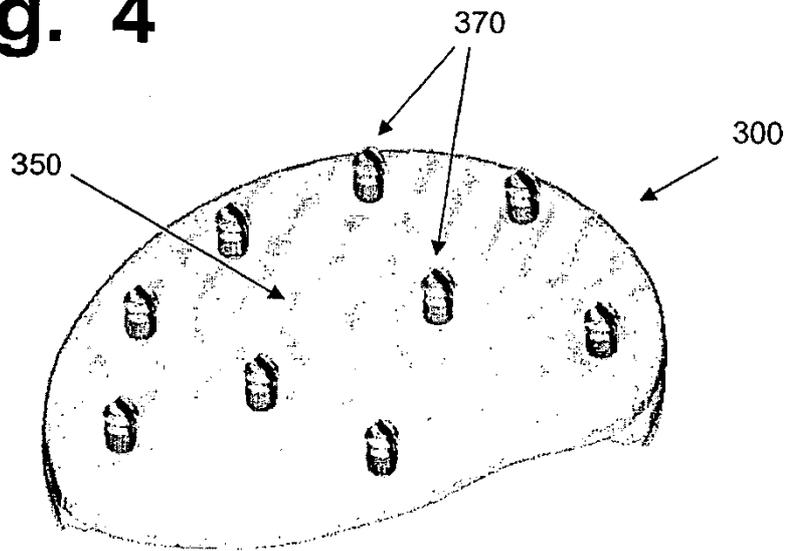


Fig. 5

