

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 411**

51 Int. Cl.:

A61F 2/44 (2006.01)

A61F 2/00 (2006.01)

A61F 2/30 (2006.01)

A61F 2/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2005** **E 05854653 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2015** **EP 1830754**

54 Título: **Implantes de núcleo espinal deshidratados con compresión radial**

30 Prioridad:

16.12.2004 US 636572 P

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

19.08.2015

73 Titular/es:

REPLICATION MEDICAL, INC. (100.0%)

7 Clark Drive

Cranbury, NJ 08512, US

72 Inventor/es:

PREWETT, ANN y

GONTARZ, GERALD

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 543 411 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

Implantes de núcleo espinal deshidratados con compresión radial

Antecedentes

Los implantes de núcleo espinal son conocidos. Por ejemplo, las patentes Estadounidenses Nos. 5.562.736 y 5.674.295 revelan un implante que tiene una funda de contención que rodea un núcleo central de hidrogel. Según se describe en la presente patente, se deshidrata un material de hidrogel, dando como resultado una cápsula de gel sustancialmente cilíndrica, inferior al tamaño requerido, que se introduce a continuación en la funda de contención, la cual se cierra entonces para evitar que el hidrogel se salga de los límites de la funda. El implante es entonces rehidratado y condicionado por una serie de cargas de compresión que confieren al cuerpo del núcleo una forma parcialmente aplanada u ovalada. El implante se introduce a continuación en un tubo de retención para mantener la forma ovalada hasta su implantación. Modos de realización alternativos incluyen un revestimiento exterior formado por implantación de iones, que causa la polimerización de la capa externa, y funciona como la funda de contención. La patente estadounidense N° 6.022.376 describe un implante realizado a partir de un núcleo central polimérico amorfo de hidrogel rodeado por una funda de contención. En un modo de realización, el polímero amorfo se vierte al interior de un extremo de la funda de contención en un estado no hidratado, y a continuación la funda se cierra. El implante se somete a masaje para aplanar y reducir el implante para prepararlo para su implantación. De manera alternativa, el polímero amorfo puede ser inyectado en la funda de contención. En un modo de realización, una funda de contención vacía se implanta en el espacio del disco y el polímero amorfo se inyecta a continuación en el interior de la funda de contención. En un modo de realización, el polímero amorfo se conforma en una pluralidad de "microchips" que han sido fabricados para tener una determinada forma. La patente Estadounidense N° 6.132.465 se dirige a un implante de núcleo que tiene un núcleo central de hidrogel en una funda de contención. El núcleo central de hidrogel se introduce en el interior de la funda de contención en estado deshidratado y en forma de cuña, y a continuación se implanta en la cavidad del núcleo. Se describe un paso de deshidratación final, en el que el núcleo central de hidrogel puede forzarse para que adquiera determinadas formas, es decir, puede ser "totalmente plano". La patente estadounidense N° 6.602.291 describe una prótesis de disco de núcleo espinal que está realizada con un núcleo central de hidrogel que tiene una primera forma en estado deshidratado. A continuación, se coloca en una funda de contención y se le vuelve a dar forma para que tenga una segunda forma en estado deshidratado. El núcleo central está configurado para la transición de la segunda forma a la primera forma en estado de hidratación. La segunda forma puede incluir una forma alargada definida por un extremo delantero, donde el núcleo central de hidrogel va disminuyendo gradualmente de la parte central al extremo delantero para facilitar la introducción a través de una apertura en el anillo. Se cree que se obtiene un atributo inherente de memoria de la forma vertiendo un material de hidrogel, suspendido en un disolvente, en el interior de un molde que tiene una forma correspondiente a la forma hidratada deseada. Después de un proceso de intercambio del disolvente, el núcleo central de hidrogel es deshidratado en un horno e introducido en una funda de contención. El implante se deshidrata a continuación y se somete a etapas de acondicionamiento por exposición a al menos tres cargas de compresión. Entonces se vuelve a dar forma al implante y se deshidrata, es decir, se coloca en un molde que tiene una forma alargada y a continuación se coloca en un horno para acelerar la deshidratación del núcleo central de hidrogel, lo que causa que el implante tenga una forma alargada. El implante puede estar comprimido mientras se está deshidratando. El implante se mantiene entonces en la forma deshidratada previa a la implantación. La patente Estadounidense N° 6.533.817 está dirigida a una prótesis de núcleo discal que incluye una prótesis de núcleo discal y un retenedor. Al contactar con un líquido de hidratación, el retenedor está configurado para permitir que el núcleo central de hidrogel se hidrate a partir del estado deshidratado, pero evita que el núcleo central se hidrate al estado hidratado final, es decir, la prótesis de núcleo del disco está limitada por el retenedor a un estado parcialmente hidratado. Tal como se describe en la presente patente, se forma un núcleo central de hidrogel y se coloca en el interior de una funda de contención. La prótesis del núcleo de disco a continuación se deshidrata, preferiblemente bajo compresión, dentro de un molde de compresión y todo el conjunto se coloca en un horno. A medida que el núcleo central se deshidrata, el molde de compresión fuerza el núcleo hacia una forma deshidratada deseada en estado deshidratado. El núcleo de disco deshidratado, se coloca entonces en estado deshidratado en el retenedor. El núcleo de disco empaquetado puede entonces ser expuesto a un líquido de hidratación en el que realiza la transición hacia el estado parcialmente hidratado. Una vez extraído del retenedor, el núcleo de disco, en el estado parcialmente hidratado, se implanta en el espacio del disco. La patente estadounidense 5.047.055 está dirigida a un núcleo de disco intervertebral de hidrogel. Tal como se describe en la presente patente, una prótesis de núcleo para un disco está compuesta por un material de hidrogel. El núcleo se realiza mezclando alcohol polivinílico con un disolvente calentando la mezcla y a continuación vertiéndola o inyectándola en un molde. El hidrogel conformado puede ser deshidratado para su implantación. También se describen otros materiales de hidrogel que pueden conformarse mediante moldeo por colada o torno de tallado. El volumen del núcleo se reduce en un 80% cuando se deshidrata y la rigidez del núcleo deshidratado ayuda a los cirujanos a manipular el núcleo durante una operación. La patente estadounidense N° 5.534.028 está dirigida a un núcleo de disco intervertebral de hidrogel con abombamiento lateral disminuido y describe ciertos procedimientos de tratamiento del hidrogel que son similares a los revelados en la patente estadounidense N° 5.047.055, por ejemplo, ver la discusión sobre la implantación en la columna 11, líneas 25-40.

Un defecto potencial de las piezas de sustitución de disco artificiales es su propensión a la extrusión del implante a través del anillo. El núcleo pulposo se mantiene en su lugar mediante el anillo in vivo. Sin embargo, el anillo debe estar comprimido para ganar acceso al espacio del disco enfermo o dañado. El defecto anular resultante proporciona una vía de menos resistencia a través de la cual un implante puede desplazarse bajo condiciones extremas de carga y/o de movimiento.

La probabilidad de que tenga lugar la extrusión puede verse aumentada por una relación deficiente de la sección transversal del implante con respecto al tamaño de la incisión anular. Entre más elevada es esta relación, menos probable es que se produzca la extrusión del implante. Por ejemplo, si un implante de 5 mm $\varnothing$ se coloca en el espacio del disco a través de una incisión de 5 mm $\varnothing$ la relación de la sección transversal con respecto a la incisión anular es de 1.0 y la extrusión es sumamente probable. Es, por lo tanto, ventajoso mantener esta relación tan elevada como sea posible, reduciendo el tamaño de la incisión. Esto puede favorecerse disminuyendo la sección transversal del implante que debe atravesar el anillo. En el diseño de implantes que van a ser utilizados con técnicas mínimamente invasivas, el área de la sección transversal del implante debería ser tan pequeña como sea posible. Aunque algunos de los implantes descritos anteriormente están deshidratados y conformados de cierta manera, a ninguno de ellos se les vuelve a dar forma o se deshidratan para forzar al implante a adoptar una forma que facilite la implantación y que sea sustancialmente diferente a la forma final, hidratada implantada. Por lo tanto, la huella original del implante puede mantenerse en forma de oblea, la cual puede tener un aspecto que disminuye a lo largo de un eje pero no del otro. De forma alternativa, puede efectuarse una contracción isotrópica a partir de la deshidratación que no altera la topología del implante. En el caso de una deshidratación simple, el área de la sección transversal es igual al área de la sección transversal hidratada dividida por la relación de expansión.

Además, la producción de obleas deshidratadas requiere la realización de accesorios del molde inflexibles realizados, por ejemplo, de acero inoxidable para igualar la carga a la vez que se limita el implante a una dimensión en particular. El vapor de agua debe ser transportado desde el implante en los accesorios de producción obleas para lograr la deshidratación. Debido a que el metal es habitualmente no poroso, esto da como resultado tiempos de secado largos, ya que la vía de transporte del vapor es larga.

Otro método de optimización de la sección transversal del implante para cirugía mínimamente invasiva es la hidratación parcial de un material de hidrogel que permite la manipulación del implante por parte del cirujano con o sin herramientas especializadas diseñadas para este propósito. Existen una serie de desventajas potenciales de la hidratación parcial o plastificación, tales como la incompatibilidad del plastificante utilizado con el método de esterilización, dificultad de retener la cantidad de plastificante requerida en el interior del paquete durante largos periodos y la posibilidad de que tenga lugar una deformación por fluencia durante el almacenaje.

La patente estadounidense 6.264.695 B1 muestra un implante que se pliega o se enrolla para su inserción para lograr un estilo tipo "taco" o una forma aproximadamente cilíndrica (estilo "burrito").

La patente GB 2 395 130 A muestra una prótesis de disco intervertebral que incluye material hidrófilo pretensado que sufre un cambio en la forma o expansión ante la hidratación. La estructura seca es pretensada a lo largo del eje preferido de inserción logrando simplemente un disco emparejado.

La patente estadounidense US 2003/0195630 A1 representa una forma de aguja o clavo inicial del material para insertarlo en el interior del espacio del disco. El material insertado se expande tomando una forma esférica compresible y/o resiliente.

La patente estadounidense US 2004/0054413 A1 revela que se realiza una barra o tubo en forma de xerogel deshidratado que se corta posteriormente con la forma y tamaño requerido para la implantación en la cavidad del disco.

Resumen

Se proporciona un implante de núcleo espinal que incluye un hidrogel sustancialmente deshidratado, donde el implante tiene una primera y una segunda configuración, donde la primera configuración tiene lugar cuando el hidrogel se encuentra sustancialmente deshidratado, siendo dicha primera configuración sustancialmente en forma de barra, y siendo la segunda configuración sustancialmente elipsoide, en donde ante la hidratación del hidrogel sustancialmente deshidratado, el implante se transforma de la primera configuración a la segunda configuración. El hidrogel puede realizar una expansión anisotrópica. En otro modo de realización, el hidrogel puede realizar una expansión isotrópica. La configuración en forma de barra puede ser, por ejemplo, en forma de bote, en forma de puro, en forma de supositorio, en forma de torpedo o en forma de bala. Ambos extremos, o uno de los extremos, del implante en forma de barra puede ser redondeado o cónico. La configuración en forma de barra puede ser sustancialmente recta o puede ser curvada, por ejemplo, para adoptar una forma similar a un boomerang. La configuración elipsoide puede ser, por ejemplo, elíptica, circular, en forma de riñón o en forma de corazón. En un modo de realización, la configuración elipsoide puede lograrse mediante una combinación de dos o más piezas de

componentes que encajan entre sí. El implante de núcleo espinal puede además incluir al menos una malla de refuerzo que puede estar dispuesta en el interior en el implante. En otro modo de realización, la malla de refuerzo se encuentra dispuesta en el exterior. En otro modo de realización, el implante contiene al menos dos capas que están apiladas de forma axial, una sobre la otra. En un modo de realización, la longitud de la configuración en forma de barra es sustancialmente igual al eje mayor del elipsoide. En un modo de realización, el hidrogel es un copolímero de poliacrilonitrilo.

En otro aspecto, un implante de núcleo espinal de xerogel con compresión radial está sometido a termoformado posterior a la compresión para eliminar irregularidades no deseables de la superficie, y/o para volver a dar forma con una configuración final al implante de núcleo espinal de xerogel con compresión radial. El implante de núcleo espinal de xerogel con compresión radial se coloca en un molde y se somete a suficiente calor, eliminando de ese modo las imperfecciones de la superficie y/o volviendo a dar forma al implante de núcleo espinal de xerogel con compresión radial con una configuración deseada.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1A es una ilustración en una vista superior esquemática de un implante de núcleo espinal colocado en un cilindro compresible radialmente durante la deshidratación.

La FIG. 1B es una ilustración de corte transversal esquemática del implante de núcleo espinal colocado en un cilindro compresible mostrado en la FIG. 1 con vectores que ilustran la compresión radial ejercida por el cilindro compresible en el implante de núcleo espinal.

La FIG. 2 es una ilustración esquemática de un ejemplo de un dispositivo de tensionado acoplado a una placa tensora. Dos cilindros compresibles radialmente están acoplados a la placa. Un vector muestra la dirección de la fuerza de tracción en la placa.

La FIG. 3 es una imagen de tres elementos compresibles radialmente, en este caso, manguitos trenzados, acoplados a una placa tensora. Es evidente un abombamiento central en donde los implantes de núcleo espinal están contenidos respectivamente dentro de los manguitos.

La FIG. 4A es una vista en perspectiva desde la parte superior de un implante de núcleo espinal deshidratado, de acuerdo con la presente revelación, para adoptar una configuración en forma de barra alargada con extremos cónicos.

La FIG. 4B es una vista en perspectiva desde la parte superior de un implante de núcleo espinal que tiene una configuración de disco elipsoide después de la hidratación. El implante deshidratado mostrado en la FIG. 4A adopta la forma del implante hidratado al hidratarse.

La FIG. 5 es una imagen que representa una vista lateral del implante de núcleo espinal que se muestra en la FIG. 4B.

La FIG. 6 ilustra un elemento de compresión radial de tipo anillo.

La FIG. 7 es una ilustración esquemática de un implante de núcleo espinal en un depósito de presión que contiene un canal en comunicación con el implante.

Descripción detallada

Un implante de núcleo espinal ("SNI", por sus siglas en inglés) de acuerdo con la presente revelación está excepcionalmente adaptado para su implantación en el espacio del disco de un disco intervertebral enfermo o dañado, en virtud de su habilidad de lograr una configuración óptima para un implante sustancialmente deshidratado y su habilidad adicional de expandirse anisotrópicamente o isotrópicamente a una configuración hidratada que está adaptada y configurada para simular la función de un núcleo pulposo natural. Tal como se ha tratado anteriormente, una pequeña incisión en el anillo disminuye la posibilidad de que se produzca la extrusión de un SNI a través del área de incisión, y también reduce el riesgo de que el anillo restante sufra un traumatismo y quede potencialmente debilitado. Las técnicas descritas en la presente patente proporcionan un SNI que, es un estado sustancialmente deshidratado, tiene una sección transversal sustancialmente elipsoide relativamente estrecha, y es alargado en dirección axial, de manera que se manifiesta una configuración general sustancialmente en forma de barra. El SNI deshidratado encaja a través de una incisión mínimamente invasiva como resultado de su estructura de pequeña sección transversal y estable. El SNI tiene una capacidad sorprendente de expandirse anisotrópicamente o isotrópicamente desde la configuración de sección transversal pequeña a una configuración de disco sustancialmente elipsoide que llena al menos una mayoría del espacio del disco a medida que se hidrata. Tal como se utiliza en la presente patente, el término "disco" pretende incluir una estructura redonda, aplanada de dimensión

cilíndrica. En una deshidratación simple, el área de sección transversal es igual al área de sección transversal hidratada dividida por la relación de expansión. Induciendo la deformación congelada de acuerdo con la presente revelación, este valor puede ser dividido por cuatro y puede posibilitar una reducción adicional modificando la forma más cercana a una conformación circular, la manera más eficaz de empaquetar un volumen dado en una mínima sección transversal.

Determinadas propiedades de hidrogeles se utilizan en la presente patente para crear SNIs de acuerdo con la presente descripción. Muchos materiales pueden ser inducidos a mostrar una modificación de la forma modificando algún aspecto del material. Por ejemplo, una bola de nieve puede formarse a partir de copos de nieve y la bola de nieve mantendrá su forma de manera indefinida si se mantiene en el mismo ambiente. Una vez la temperatura aumenta, sin embargo, la bola de nieve regresa a su forma de agua líquida. Muchos polímeros de hidrogel se comportan de forma similar, que es como decir que pueden ser deformados, congelados en una forma deformada y pueden mantener esa forma de forma indefinida o hasta que, por ejemplo, un cambio en la temperatura causa que el polímero se "relaje" adoptando la forma que tenía originalmente previamente a la congelación. Esta propiedad se denomina a menudo memoria de forma o deformación "congelada" por parte de los expertos en el arte.

La temperatura a la que tiene lugar la deformación congelada es denominada temperatura de transición vítrea o T_g . A la T_g diversas propiedades de los polímeros tales como la densidad, entropía y elasticidad pueden cambiar bruscamente. Muchos polímeros pueden mezclarse con agentes que pueden tener un efecto drástico sobre la T_g del polímero. Los polímeros que absorben fluido son de particular interés y el agua es el agente modificador de la T_g preferido. Los hidrogeles que contienen menos de aproximadamente el cinco por ciento de agua pueden ser considerados deshidratados o xerogeles. La T_g de un xerogel cambiará a medida que absorba fluidos que contienen agua. Una vez que la T_g se vuelva inferior al ambiente, el ahora hidrogel parcialmente hidratado se convierte en flexible y puede deformarse elásticamente. Si el polímero se mantiene en un estado de deformación elástica mientras que la T_g se eleva por encima del ambiente, el polímero se mantendrá en estado deformado de forma indefinida. Esto puede lograrse bien bajando la temperatura ambiente (congelando) o devolviendo el polímero a su estado de xerogel, por tanto elevando la T_g .

Utilizando este método, los artículos de hidrogel pueden ser producidos con formas de xerogel que difieren ampliamente en comparación con las formas hidratadas. Esto es especialmente útil en casos tales como implantes médicos donde, a la hora de llevar una prótesis al interior del cuerpo humano, deben tomarse todo tipo de cuidados para reducir el trauma al paciente. Un implante que tiene la forma de un disco cilíndrico elipsoidal, por ejemplo, se vuelve a formar, de acuerdo a la presente invención, como una barra alargada cónica para facilitar una implantación mínimamente invasiva. Una vez que el implante se encuentra alojado en el interior y ha absorbido fluidos que contienen agua, volverá sustancialmente a la forma del disco y mantendrá esa forma indefinidamente. Tal como se utiliza en la presente patente, "sustancialmente" pretende significar cualquiera de los términos "aproximadamente", "casi" o "precisamente".

Los polímeros adecuados para su uso en la fabricación de un SNI en la presente patente, pueden contener uno o más componentes poliméricos. Preferiblemente, tales polímeros están realizados de componentes poliméricos que tienen una cadena principal de C-C. Polímeros adecuados, tales como alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona o derivados de ácido poliacrílico o polimetacrílico, son más resistentes a la biodegradación que los polímeros con heteroátomos en sus cadenas principales, tales como los poliuretanos o poliésteres. Preferiblemente, al menos uno de los componentes poliméricos contiene tanto grupos hidrófilos como hidrofóbicos.

Una configuración polimérica preferida incluye dos fases poliméricas de diferente hidrofiliidad, donde la fase menos hidrófila tiene un mayor contenido de grupos hidrofóbicos y donde la fase más hidrófila tiene mayor contenido de grupos hidrófilos. La fase menos hidrófila es preferiblemente cristalina y la fase más hidrófila es preferiblemente amorfa, según puede establecerse a partir de difracción por rayos X.

Los grupos hidrofóbicos ventajosos son sustituyentes de nitrilo de cadena lateral en las posiciones 1, 3 en una cadena principal de polimetileno tales como poli(acrilonitrilo) o poli(metacrilonitrilo). La fase hidrófila puede contener preferiblemente una alta concentración de grupos iónicos. Los grupos hidrófilos preferidos son derivados de sales que incluyen ácido acrílico y/o ácido metacrílico, acrilamida, acrilamida N-sustituida, acrilamida y acrilamida N-sustituida, además de diversas combinaciones de los mismos. Una combinación particularmente preferida contiene aproximadamente dos tercios de ácido acrílico y sus sales (en base molar), siendo el resto una combinación de acrilamidas simples y acrilamidas N-sustituidas y acrilamidinas.

Al menos un componente polimérico es preferiblemente un copolímero multibloque con secuencias alternantes de grupos hidrófilos e hidrofóbicos. Tales secuencias son habitualmente capaces de separarse en dos fases poliméricas y formar hidrogeles fuertes reticulados físicamente. Tales copolímeros multibloque pueden ser, por ejemplo, productos de hidrólisis o aminólisis de poli(acrilonitrilo) o polimetacrilonitrilo y copolímeros de los mismos. Por razones de conveniencia, los polímeros y copolímeros que tienen al menos aproximadamente un 80% molar de unidades de acrilonitrilo y/o metacrilonitrilo en su composición pueden denominarse como "PAN". La hidrólisis y aminólisis de los PAN y los productos de los mismos se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses

Nos. 4.107.121; 4.331.783; 4.337.327; 4.369.294; 4.370.451; 4.379.874; 4.420.589; 4.943.618, y 5.252.692, cada una incorporada en la presente patente a modo de referencia en su totalidad respectivamente.

El SNI puede incluir al menos dos componentes poliméricos dispuestos como una red interpenetrante. En ese caso, un componente es esencialmente un polímero hidrofóbico capaz de formar una malla o andamio fibrilar cristalino reticulado. Ejemplos de tales polímeros son poliuretano, poliurea, PAN, politetrafluoroetileno, triacetato de celulosa y alcohol polivinílico. Los espacios entre las fibrillas pueden rellenarse con una fase continua de polímero hidrófilo con una red tri-dimensional física o covalente (es decir, un hidrogel tal como alcohol polivinílico o polivinilpirrolidona). Los hidrogeles más adecuados para esta función son los basados en derivados hidrófilos del ácido poliacrílico y polimetacrílico.

Un material preferido para el SNI es un compuesto sintético de tipo celular (o con dominios) con una fase continua formada por un polímero hidrofóbico o un polímero hidrófilo con un contenido en agua de bajo a medio que forma una estructura esponjosa de "célula cerrada", la cual proporciona un compuesto con buena resistencia y estabilidad en la forma. Ejemplos de polímeros adecuados son poliuretanos, poliureas, PAN, polidimetilsiloxanos (goma de silicona), y copolímeros acrílicos y metacrílicos multibloque sumamente cristalinos. El polímero debe ser suficientemente permeable al agua. Se conoce que incluso los polímeros claramente hidrofóbicos, tales como el goma de silicona, puede formar compuestos hinchables. Más preferiblemente, la fase continua está formada por un polímero hidrófilo fuerte con suficiente permeabilidad para el agua pero impermeable a solutos de alto peso molecular. Ejemplos de tales polímeros son hidrogeles sumamente cristalinos basados en poliuretanos segmentados, alcohol polivinílico o copolímeros de acrilonitrilo multibloque con derivados de ácido acrílico. Habitualmente, los polímeros adecuados para la fase continua en compuestos celulares tienen un contenido en agua en su estado completamente hidratado entre aproximadamente un 60% en peso y aproximadamente un 90% en peso, preferiblemente entre aproximadamente un 70% y aproximadamente un 85% en peso.

El segundo componente puede ser un polímero sumamente hidrófilo de un peso molecular suficientemente alto para evitar la permeabilidad del polímero hidrófilo durante la fase continua. Este componente está contenido en la matriz de la fase continua. Los polímeros hidrófilos atrapados (los así llamados de "bloque blando") puede ser polímeros solubles al agua de alto peso molecular, polímeros solubles al agua asociativos o hidrogeles sumamente hinchables que contienen, en su estado completamente hidratado, al menos aproximadamente un 95% de agua y hasta aproximadamente un 99,8% de agua. Tales hidrogeles son muy débiles mecánicamente. Sin embargo, no importa en compuestos en los que la función de tales polímeros es la regeneración de la presión osmótica más que soportar una carga, con una resistencia a la compresión en estado de hidratación completa en el rango de aproximadamente 0,01 MN/m² o menos.

Un sistema con células cerradas (o con dominios) que contiene polímeros ampliamente hinchables y solubles al agua puede formar compuestos con una presión de hinchamiento muy alta según se necesita para la función del SNI. Ejemplos de polímeros hidrófilos adecuados son la poliacrilamida de alto peso molecular, ácido poliacrílico, polivinilpirrolidona, óxido de polietileno, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno o ácido hialurónico; hidrogeles reticulados de forma covalente tales como los ésteres o las amidas hidrófilas de los ácidos poliacrílico o polimetacrílico; e hidrogeles reticulados físicamente, tales como hidrolisados o aminolisados de PAN.

Son particularmente adecuados los polímeros solubles al agua asociativos y capaces de formar soluciones sumamente viscosas o incluso geles físicos blandos. Se prefieren los polímeros asociativos que contienen grupos con carga negativa, tales como carboxilatos, grupos sulfónicos, grupos fosfato o grupos sulfato. Particularmente preferidos son los polímeros formados mediante hidrólisis y/o aminólisis de PAN a conversiones altas pero limitadas que dejan un determinado número de grupos de nitrilo (habitualmente, entre 5 y 25 % molar) sin reaccionar.

Los compuestos preferidos tienen tanto una fase continua como una fase dispersa formada por diferentes productos de hidrólisis o aminólisis de PAN. En este caso, ambos componentes son compatibles y sus bloques pueden participar en los mismos dominios cristalinos. Esto mejora el anclaje del componente más hidrófilo y evita su extracción o disociación. El tamaño de los dominios más hidrófilos puede variar ampliamente, desde nanómetros a milímetros, preferiblemente desde decenas de nanómetros a micras.

La relación entre la fase discreta continua (es decir, entre los componentes más hidrofóbicos y más hidrófilos) puede variar de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:100 en base a su peso seco, y una relación preferida se encuentra en un rango de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:20. Ejemplos de composiciones e implantes se describen en las patentes estadounidenses Nos. 6.264.695 y 6.726.721, ambas de las cuales se incorporan a la presente patente a modo de referencia en su totalidad. Un método preferido para realizar el compuesto se describe en la patente estadounidense N° 6.232.406, incorporada en la presente patente a modo de referencia en su totalidad.

El SNI puede consistir en una única capa o, en un modo de realización preferido, el SNI puede estar compuesto de al menos dos capas blandas sustancialmente paralelas (cuando el SNI se encuentra hidratado) de un hidrogel elásticamente deformable, y al menos una capa rígida, dicha capa rígida con menos compresibilidad que las capas

blandas, que se encuentra adyacente a las capas blandas, paralela a las mismas, y firmemente unida a ellas. En algunos modos de realización, las capas blandas tienen el mismo grosor y/o composición. En otros modos de realización, las capas blandas pueden tener diferentes grosores y/o composición. El SNI puede tener más de una capa rígida. Las capas rígidas pueden tener el mismo o diferente grosor y/o composición. En un modo de realización, el número de capas blandas es uno más que el número de capas rígidas, con, por ejemplo, al menos tres capas blandas. En un modo de realización preferido, está presente un elemento de refuerzo dispuesto en el interior. El elemento de refuerzo puede ser un tejido textil, lámina, red o malla y puede además tener una configuración que corresponda a la forma hidratada del SNI, por ejemplo, una configuración elipsoide plana cuando el SNI está hidratado. De manera alternativa, el elemento de refuerzo puede estar dispuesto en el exterior, por ejemplo, una funda que rodea todo o parte del SNI. El tejido textil, lámina, red, malla o funda puede ser construida a partir de materiales relativamente duraderos, incluyendo pero sin limitarse a una lámina de metal, fibras de metal, fibras poliméricas tales como polietileno, tereftalato, poliamida, poliuterano, poliureas, polímeros acrílicos y metacrílicos, politetrafluoroetileno expandido (Goretex), grafito, etc. Estos materiales pueden ser utilizados ya sea solos como en forma de un compuesto en combinación con elastómeros o hidrogeles. Especialmente ventajosas son los formatos mallas, tejidos, no tejidos, perforados o porosos de estos materiales que permitirán un anclaje sólido de la capa blanda.

Se revelan métodos de fabricación de los SNI en, por ejemplo, las patentes estadounidenses Nos. 6.264.695 y 6.726.721. Ejemplos de copolímeros que forman hidrogeles particularmente adecuados se preparan mediante una hidrólisis alcalina parcial del poliacrilonitrilo ("HPAN") en presencia de tiocianato de sodio (NaSCN). El producto de la hidrólisis resultante es un copolímero acrílico multibloque, que contiene bloques hidrófilos e hidrofóbicos alternantes. Los bloques hidrófilos contienen ácido acrílico, acrilamidina, y acrilamida. En un modo de realización, por ejemplo, un polímero hidrolizado PAN (denominado en la presente patente como HPAN I) (46±1% de conversión de hidrólisis) con la siguiente composición: unidades de acrilonitrilo ~53-55%, unidades de ácido acrílico ~22-24%, unidades de acrilamida ~17-19%, unidades de acrilamidina ~4-6%, según se determina mediante ¹³C RMN, se disuelve en un disolvente adecuado tal como una solución al ~55% de tiocianato de sodio en agua para formar una solución viscosa. La solución viscosa se vierte en un molde poroso que tiene, por ejemplo, una forma cilíndrica. A continuación la solución puede ser fundida con el disolvente, por ejemplo, mediante intercambio de disolvente (por ejemplo, agua por NaSCN). Los poros deberían ser lo suficientemente pequeños como para no permitir que el polímero se esparza o se filtre al exterior del molde.

Si se desean capas adicionales, por ejemplo, se coloca entonces una capa más rígida en la parte superior de la solución HPAN viscosa. La capa más rígida puede ser un hidrogel preformado, tal como otro polímero PAN hidrosilado, denominado en la presente patente como HPAN II (28±1% de conversión de hidrólisis), con la siguiente composición: unidades de acrilonitrilo ~71-73%, unidades de ácido acrílico ~13-15%, unidades de acrilamida ~10-12%, unidades de acrilamidina ~2-4%, según se determina mediante ¹³C RMN, disuelto en ~55% NaSCN que se sometió a disolución y colada (solvent cast), se lavó, secó y cortó en una forma adecuada para ajustar la solución de HPAN I en el molde. En ciertos modos de realización, la capa de HPAN II puede incluir un elemento de refuerzo que se incluyó durante el proceso de disolución y colada (solvent casting). En otros modos de realización, el elemento de refuerzo puede ser colocado en la solución viscosa en el molde previamente a la colocación de la capa más rígida pre-formada en el molde.

Después de que la capa más rígida se coloca sobre la solución viscosa, si se desea, se añade una solución polimérica viscosa adicional al molde, hasta que se logra el grosor deseado. Y si se desea, otra capa de hidrogel seco preformado, con o sin elemento de refuerzo, se coloca sobre la solución viscosa seguido de otra capa de solución polimérica viscosa. El proceso puede repetirse hasta se forme que cualquier número deseado de capas. El orden de las capas puede alterarse para adecuarse a cada aplicación en particular. Después de que se aplica la última capa, el molde se cierra y se coloca en agua para el intercambio de disolvente. Por ejemplo, la solución de tiocianato de sodio se esparce y se sustituye con agua, causando que la solución viscosa se coagule. En el caso de capas sucesivas de HPAN I y HPAN II, las capas se adhieren entre sí sin necesidad de ningún adhesivo. En determinados modos de realización, la interfaz entre las capas de HPAN I y las capas de HPAN II están turbias por la mezcla de los polímeros durante el proceso de fabricación, lo que lleva a una transición gradual de capa a capa. En otros modos de realización, los adhesivos tales como poliuretanos o cianoacrilatos se utilizan para unir las capas entre sí.

Al completarse el proceso de extracción de intercambio de disolvente el SNI se hidrata en su grado más completo (~90% contenido de agua en equilibrio (EWC, por sus siglas en inglés)). En este estado completamente hidratado el SNI se deforma fácilmente bajo cargas modestas, y la temperatura de transición vítrea (T_g) del hidrogel, por ejemplo, HPAN I o HPAN II, se encuentra muy por debajo de la temperatura ambiente. Este es el estado "relajado" del SNI, estado al cual regresará después de una carga por debajo del nivel crítico. El nivel crítico es el punto en el cual tiene lugar la deformación permanente y se trata en mayor detalle más adelante. De acuerdo con la presente invención, el SNI completamente hidratado se deforma para adoptar una segunda forma deseable y la temperatura del SNI se baja por debajo de su T_g (cerca del punto de congelación del agua). Se diría que dicho SNI está en un estado de "deformación congelada" y mantendría esa forma deformada indefinidamente. Una vez que el SNI se calienta por encima de su T_g , sin embargo, el SNI recobraría su configuración original memorizada.

La T_g del hidrogel aumentará a medida que el contenido en agua disminuya. Esta característica es explotada elevando simultáneamente la T_g a la vez que se deforma el SNI para que adopte la forma deseada. En otras palabras, a medida que el SNI se deshidrata va congelando la posición de las cadenas poliméricas. Para volver a conseguir la forma original del SNI, la T_g puede reducirse mediante hidratación.

Para obtener una forma de barra preferida con una forma elipsoide para la sección transversal con el propósito de su implantación, por ejemplo, en forma de supositorio, bala, cilindro cónico, etc., a partir de, por ejemplo, un SNI de huella elíptica o circular, de forma ventajosa la deformación se mantiene radial, sustancialmente paralela a el eje elíptico o diámetro mayor. Esto se logra colocando el implante dentro de un elemento radialmente compresible, para ejercer una compresión circunferencial sustancialmente equilátera sobre un objeto, por ejemplo, un SNI, contenido en el de elemento. Elementos compresibles radialmente adecuados incluyen, por ejemplo, un manguito flexible tal como una funda trenzada, una bobina flexible, diafragma tipo iris, un anillo compresible, etc. En un modo de realización preferido, el elemento compresible radialmente es poroso o semipermeable de manera que el agua, bien en forma líquida o como vapor, atraviesa la membrana. El elemento compresible puede estar realizado de un material elástico tal como un tejido de goma o neopreno que se ha transformado en poroso mediante cualquier técnica conocida para los expertos en el arte, o una malla tejida o no tejida o trenzada. El elemento compresible puede estar también realizado de un metal flexible, que tenga la suficiente porosidad para permitir que el agua salga del implante. El elemento compresible necesita, sin embargo, ser suficientemente rígido para ser capaz de ejercer suficiente fuerza de compresión cuando se aplica tensión, tal como se describe más adelante, para comprimir el SNI, es decir, no debería ser tan elástico que se deforme sin ser capaz de ejercer la suficiente fuerza de compresión.

Durante su operación, el elemento compresible radialmente ejerce una compresión circunferencial sustancialmente equilátera sobre el implante, disminuyendo de forma sustancialmente uniforme en el diámetro mientras que mantiene el contacto con el implante. La naturaleza porosa preferida del elemento compresible permite que el agua salga del implante hacia el entorno circundante, de manera que el implante puede volverse deshidratado. En un modo de realización, el manguito compresible radialmente se estira a lo largo, lo que causa que el diámetro interior disminuya. Ver Figuras 1A, 1B, 2 y 3. La Figura 1A muestra un cilindro compresible radialmente que contiene un implante de núcleo espinal 3. La figura 1B representa vectores de fuerza de compresión radial (flechas) ejercida por el cilindro compresible radialmente 1 en el SNI 3. La Figura 2 representa un diagrama esquemático de una placa tensora 10 y un dispositivo tensor 11 que incluye un soporte fijo 5 que tiene retenedores cilíndricos 7 compresible radialmente que se acoplan a los cilindros compresibles radialmente. Un soporte móvil 9 se acopla con los cilindros compresibles radialmente en un extremo distal a través de los retenedores 7. El soporte móvil 9 comunica con el dispositivo tensor 11 que ejerce una fuerza de tracción en el soporte móvil 9 en la dirección de la flecha del vector. La Figura 3 representa otro modo de realización de una placa tensora en donde el cilindro compresible radialmente 1' es un trenzado. El cilindro compresible radialmente 1' se sujeta al soporte fijo 5' mediante barras retenedoras 13. El cilindro compresible radialmente 1' se encuentra sujeto a un elemento tensor móvil 15 mediante barras retenedoras 13'. Las barras retenedoras 13 y 13' se sujetan al soporte fijo y al elemento tensor móvil 15, respectivamente, mediante pernos 17. El brazo 19 hace de comunicación entre el elemento tensor móvil 15 y un dispositivo tensor (no se muestra). El elemento tensor móvil 15 se mantiene sustancialmente en el mismo plano que el soporte fijo 5' mediante la guía 21. La Figura 4A representa un SNI 50 en forma de bala deshidratado y comprimido radialmente después del tratamiento descrito en la presente patente. Cuando el SNI 50 deshidratado se hidrata, se expande y se convierte en un SNI 52 hidratado y en forma de disco, como se muestra en la Figura 4B. La figura 5 representa una vista lateral del SNI 52. En otro modo de realización, un elemento de bobina compresible radialmente se utiliza para ejercer una compresión radial disminuyendo el diámetro interior de la bobina. Por ejemplo, fijando el extremo interno de la bobina y tirando del extremo más exterior de la bobina, el diámetro de la bobina se ve disminuido, ejerciendo por tanto una fuerza de compresión equilátera en la circunferencia del implante. El ancho de la bobina puede variar pero es ventajosamente más larga que la longitud alargada final del implante deshidratado comprimido. En otro modo de realización ilustrado en la figura 6, el elemento compresible radialmente es un anillo 61 creado alrededor del implante 3 que está ajustado y que se ha hecho disminuir en su diámetro tensionando una cuerda 63 que o bien constituye el anillo o está acoplado al anillo. Ambos extremos, o un extremo, de la cuerda 63 en la Figura 6 puede ajustarse para ejercer una fuerza compresiva radialmente sobre el objeto contenido en el anillo. El anillo puede estar realizado de una única hebra, o de un tejido textil lo suficientemente ancho para cubrir la longitud del implante cuando es comprimido y deshidratado. En un modo de realización, una configuración a modo de nudo similar a un lazo puede ser utilizada para ejercer radialmente una fuerza de compresión. De manera alternativa, una configuración tipo cordón de zapato puede ser utilizada para ejercer radialmente una fuerza de compresión. En otro modo de realización, el elemento compresible radialmente es un diafragma tipo iris que tiene una apertura compresible utilizada para ejercer compresión radial sobre el implante. Los métodos de fabricación de tales diafragmas se conocen bien. Las hojas del iris deberían ser suficientemente gruesas para cubrir el implante deshidratado alargado después de la compresión radial. En un modo de realización, varios diafragmas tipo iris se colocan coaxialmente adyacentes entre sí, para formar una apertura comprimible extendida. Una pequeña cantidad de espacio entre cada uno de ellos permite que el agua se disipe a la atmósfera. La disminución en el diámetro proporcionada por los modos de realización anteriormente descritos es responsable de aplicar la carga de manera homogénea a lo largo de la circunferencia exterior del SNI.

Tal como se ha mencionado anteriormente, el elemento compresible es un manguito flexible. Los materiales que constituyen el manguito y la forma del manguito utilizado para aplicar la carga radial al SIN, pueden variar y son importantes para el proceso. En un modo de realización preferido, el manguito debe ser realizado de un material considerablemente inelástico tal como el PET, nylon, hilo de metal, etc.; debe estar compuesto de fibras relativamente pequeñas; y el entramado polimérico debe ser ajustado en términos de número de fibras por filamento. La urdimbre de los hilos eléctricos estándar, por ejemplo, está compuesta de fibras de nylon monofilamento de diámetro grande. Aunque que éstas muestran un buen rendimiento a la hora de aplicar una fuerza radial, el entramado está tan suelto que las capas externas de un hidrogel, por ejemplo HPAN I extruden hacia el interior del entramado, lo que produce una terminación rugosa de la superficie. Un manguito de tereftalato de polietileno (PET) de alta calidad con fibras multifilamento pequeñas presenta un entramado más ajustado y deja una superficie mucho más suave. Un tejido textil con una alta densidad de hilos, por ejemplo, una funda con mallas de poliéster trenzado Easy Cut™, disponible de McMasster-Carr Supply Company, realizada, por ejemplo, de PET, es de mayor preferencia. Existe, sin embargo, un elemento de intercambio en términos de la relación de expansión versus el diámetro que debe ser considerado cuando se elija un elemento de manguito compresible adecuado. El tejido textil puede ser tejido o no tejido también. El entramado de las fibras permite que el agua salga del implante y se introduzca en el ambiente circundante durante la compresión y deshidratación. Consideraciones similares implican la elección de materiales que constituyen las realizaciones de la bobina y del anillo descritas anteriormente. La bobina puede estar compuesta de una membrana sólida, aunque porosa o semipermeable de, por ejemplo, goma, neopreno o similar, o puede ser una malla de tejido no-tejido o tejido. El diafragma tipo iris debe tener hojas que sean suficientemente rígidas para ejercer suficiente fuerza sobre el implante sin doblarse. Son adecuados metales, por ejemplo, acero inoxidable, bronce, níquel, titanio y similares, o materiales poliméricos, por ejemplo, nylon, polietileno, tereftalato de polietileno y similares. La selección de estos y otros materiales adecuados se encuentra bien establecida dentro de la actividad de rutina en el arte.

Las dimensiones del elemento compresible son importantes, pero pueden ser adaptadas modificando el tiempo de tensión o secado. Las dimensiones también dependen del tamaño final/ sección transversal deseada, siendo la norma general que los diámetros más pequeños producen SNI más redondeados, mientras que diámetros más grandes producen una sección transversal del SNI más cuadrada.

El elemento compresible se carga de tensión mediante cualquier dispositivo tensor conocido para un experto en el arte, por ejemplo, un cilindro neumático, resortes, pesos, poleas, etc. La tensión en el elemento compresible puede ser controlada de forma precisa regulando la presión dentro del dispositivo tensor, traduciéndola en una carga constante y radial controlada sobre el SNI. En el caso de un elemento de manguito compresible, una vez que el SNI se carga en el interior del elemento compresible y el elemento compresible se tensa, ocurren tres cosas: el SNI se deshidrata, el SNI se deforma, el elemento compresible se extiende. Variando la tensión sobre el elemento compresible, la longitud del SNI puede extenderse, disminuyendo por tanto el eje menor y la altura. Esto puede ser controlado también, hasta cierto punto, por la velocidad de deshidratación (temperatura, presión y humedad), en donde un mayor tiempo de deshidratación produce una mayor longitud del SNI y vice versa.

Existen dos cuestiones de interés con respecto al tiempo de secado y a la tensión del elemento compresible que deben ser consideradas. La primera es la deformación por fluencia, que puede aparecer si el tiempo de deshidratación se extiende durante un tiempo injustificadamente largo (durante varios días). La segunda es la deformación permanente que puede tener lugar si se aplica una tensión excesiva al implante. Ambas cuestiones ocurren únicamente en extremos críticos que deben ser evitados. La deformación permanente puede ocurrir en el implante de hidrogel si los dominios de bloque blando del polímero se desplazan hacia un punto en el que no pueden reorientarse para retomar la configuración del entramado original, es decir, la forma memorizada. Esto puede pasar, por ejemplo, o bien deformando la forma original de una forma tan extrema que muchos de los enlaces que mantienen los bloques blandos en su lugar se rompen, o bien calentando el implante lo suficientemente por encima de la T_g para causar que los dominios de bloque blando asuman permanente o irrevocablemente una nueva configuración lejos de la estructura originalmente contemplada, lo que genera un cambio no deseable en la forma. Por tanto, el punto de fusión del bloque blando no debe excederse. El punto de fusión del bloque blando puede variar en base a la cantidad de contenido en gua. Tales puntos de fusión deben ser determinados mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en el arte. Por ejemplo, a un 18% de hidratación del HPAN I, la deformación permanente se manifiesta a las temperaturas por encima de 105°C.

El accesorio que tensiona el elemento compresible puede ser cualquier elemento tensor conocido por los expertos en el arte. Por ejemplo, un dispositivo tensor accionado por un cilindro neumático que está conectado a mordazas que sujetan los extremos del elemento compresible, por ejemplo, un manguito. Elementos neumáticos o hidráulicos pueden ser de preferencia sobre los resortes, en gran medida por la habilidad de los elementos neumáticos o hidráulicos de aplicar una carga constante sobre distancias relativamente grandes en comparación con los resortes. Debido a que puede existir cierta variabilidad en el lugar en el que un elemento se sujeta, la velocidad de secado del SNI o la relación de la altura con respecto al diámetro durante la deshidratación, puede emplearse un estribo de montaje 5 para repartir homogéneamente la tensión aplicada entre dos o más elementos compresibles. En este modo de realización (ver, por ejemplo, las Figuras 2 y 3), un componente importante del accesorio tensor es el regulador de aire comprimido. La presión aplicada al cilindro neumático es proporcional a la tensión que recibe el

elemento compresible, por ejemplo, manguito, bobina, anillo, etc. independientemente de su longitud. Cada tamaño de SNI requiere un ajuste de presión diferente. La cantidad de presión requerida puede estar en un rango de aproximadamente 40 a aproximadamente 175 libras por pulgada cuadrada en un pistón de 1,25" en el caso de un SNI realizado de hidrogeles HPAN I/HPAN II. Una representación esquemática de un dispositivo tensor que incorpora el elemento de manguito compresible se ilustra en la Figura 2. Debe entenderse que cualquier dispositivo tensor, por ejemplo, dispositivos neumáticos, dispositivos hidráulicos, resortes, palancas, poleas, etc. pueden ser utilizados por los expertos en el arte.

En otro modo de realización para ejercer una fuerza de compresión radialmente de forma sustancialmente uniforme, se coloca un SNI en el interior de una cámara de presión que contiene al menos un canal sellado herméticamente comunicado con el implante, donde el canal sellado proporciona una salida de la humedad del implante. La presión es ejercida por el gas en la cámara de presión para ejercer una compresión circunferencial sustancialmente equilátera sobre el implante. El canal sellado también permite que el implante se alargue axialmente a través del mismo. El SNI puede, de forma opcional, estar sustancialmente sellado dentro de una membrana que puede o no ser permeable al gas de trabajo. Al menos un canal está unido a la membrana y está sometido a una presión inferior a la del gas de trabajo. El gas de trabajo puede simplemente ser la presión atmosférica (con el canal mantenido al vacío), o puede ser cualquier gas comprimido. El gas de trabajo ejerce presión homogéneamente sobre la superficie de la membrana que carga el SNI en el interior. El vapor de agua se transporta al exterior de la membrana ya sea a través del capilar o directamente a través de la membrana. El canal sellado puede ser utilizado como una guía para crear la forma de la sección transversal y el diámetro del extremo del SNI deshidratado y comprimido. Dos canales sellados pueden ser colocados distalmente en cada extremo del eje o diámetro mayor del SNI para proporcionar un alargamiento más uniforme del implante a medida que se deshidrata y se comprime. La Figura 7 ilustra de manera esquemática un depósito de presión 71 con un canal sellado 73 comunicado con un SNI 3.

En general y en un modo de realización preferido, la mayor parte del proceso de deshidratación debería ocurrir a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, 18 a 36 horas). El SNI puede ser monitorizado para determinar el grado de deshidratación y el periodo de tiempo ajustado en consecuencia. La humedad relativa, circulación de aire, presión de aire y temperatura ambiente deben estar controlados durante este periodo. Las condiciones especialmente preferidas son aproximadamente 21°C a un 50% de humedad relativa bajo un flujo de aire moderado. Una vez que el SNI ha alcanzado un $<\sim 30\%$ de contenido en agua, puede ser forzado a secarse a temperatura elevada, por ejemplo, de aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 105°C durante habitualmente menos de 24 horas para eliminar rápidamente el agua restante. Al igual que anteriormente, el estado de deshidratación puede ser monitorizado para determinar si se necesitan mayores o menores cantidades de tiempo. Cuando el SNI está completamente deshidratado, el implante se encuentra bastante rígido en su estado de deformación congelada. De manera alternativa, un ligero grado de hidratación proporciona algo de flexibilidad al implante. Entre menos deshidratado, más flexible. Se contempla en la presente patente que la expresión "sustancialmente deshidratado" abarca, preferiblemente, de aproximadamente un 12% o menos, hasta aproximadamente un 30% de agua en peso del implante.

Al completarse la deshidratación forzada, el SNI es extremadamente estable en términos de vida útil en almacenamiento, siempre que se mantenga seco. Incluso una breve exposición a la humedad durante el proceso de esterilización no debería tener efectos significativos. Las temperaturas por encima de los 80°C deben evitarse durante periodos prolongados, ya que esto puede situar el implante por encima de su T_g si ha absorbido alguna pequeña cantidad de vapor de agua.

Se contempla que el implante deshidratado tenga una configuración sustancialmente en forma de barra. Tal como se ha mencionado anteriormente, la configuración en forma de barra puede ser, por ejemplo, en forma de bote, en forma de puro, en forma de supositorio, en forma de torpedo, en forma de bala, etc. Ambos extremos, o un extremo, del implante con forma de barra puede ser redondeado o cónico. La configuración en forma de barra puede ser sustancialmente curvada, por ejemplo, para adoptar una forma similar a un semicírculo o boomerang o una forma contorneada. Tales modificaciones de la forma pueden ser implementadas mediante conformación, moldeado o curvado del implante con forma de barra durante el proceso de deshidratación. La configuración final puede ser determinada en base a cada caso, dependiendo de la configuración del defecto en el espacio del disco. La configuración de disco elipsoide del implante hidratado puede, en modos de realización preferidos, ser elíptica, con forma de corazón, con forma de riñón o circular. La altura del disco elipsoide puede encontrarse en un rango, por ejemplo, de 3mm a 18mm. Las Figuras 4A, 4B y 5 representan imágenes de un SNI 50 con forma de barra deshidratado comprimido radialmente, que tiene extremos redondeados para su implantación y, después de la hidratación, un SNI 52 elíptico hidratado expandido. En un modo de realización, la configuración elipsoide puede lograrse mediante una combinación de dos o más piezas de componentes que encajan entre sí. En ese caso, los correspondientes SNI deshidratados se introducen secuencialmente, de manera que al hidratarse encajen entre sí para rellenar, o rellenar sustancialmente, el espacio del disco.

Las irregularidades de la superficie pueden estar presentes en un implante comprimido deshidratado que fue comprimido tal como se ha descrito anteriormente mediante un elemento compresible radialmente en virtud, por ejemplo, de cierta extrusión del hidrogel a través de los poros o a través de los espacios intersticiales del elemento.

Por ejemplo, un manguito compresible con tejido o no-tejido puede tener espacios intersticiales que permiten que el hidrogel extruda en el mismo bajo una fuerza de compresión. Además, después de la compresión radial, según se describe anteriormente, las dimensiones del implante pueden ser diferentes de las dimensiones finales deseadas por el especialista. Ambas situaciones pueden arreglarse mediante termoformado del SNI posterior a la compresión. En este aspecto, un SNI deshidratado y comprimido se coloca dentro de un molde que puede estar, de forma ventajosa, precalentado a aproximadamente 70-150°C, pero más preferiblemente, cerca del punto de fusión del polímero, por ejemplo, aproximadamente 105°C. Debe ponerse mucho cuidado para evitar someter el SNI a un exceso de calor que ocasione que el hidrogel exceda su punto crítico, y causando por tanto la deformación permanente del SNI. Si la temperatura es elevada, el SNI debe ser rápidamente extraído del molde para evitar la deformación permanente. El molde es trabajado hasta obtener las dimensiones finales deseadas del SNI de xerogel, y elimina esencialmente la rugosidad de la superficie hasta dejar una superficie sustancialmente lisa, lo que resulta menos abrasivo para el tejido circundante cuando se encuentra implantado. Si se desea, y se el implante de xerogel se comprime mediante un elemento compresible radialmente o mediante compresión con gas, pero no ha logrado, por ejemplo, una configuración ideal similar a una barra lo bastante recta, o si los extremos no son lo suficientemente redondeados o de otro modo cónicos, el termoformado posterior a la compresión puede ser utilizado para realizar un ajuste preciso de la forma, además de eliminar cualquier irregularidad de la superficie que pueda estar presente. El termoformado posterior a la compresión puede además ser utilizado para curvar un SNI hasta obtener una configuración deseada, por ejemplo, una forma de boomerang.

Un SNI comprimido y deshidratado de acuerdo con la revelación de la presente patente puede contener un agente medicinal. La expresión "agente medicinal" se utiliza en su sentido más amplio e incluye cualquier sustancia o mezcla de sustancias que pueden tener cualquier uso clínico. Debe entenderse que el término agente medicinal abarca cualquier fármaco, incluyendo hormonas, anticuerpos, péptidos terapéuticos, etc., o un agente diagnóstico tal como un colorante liberable que no tenga actividad biológica per se. Por tanto, en su aspecto más amplio, un método de administración en la presente patente puede definirse como la liberación de cualquier sustancia que pueda o no mostrar actividad biológica.

Ejemplos de agentes medicinales que pueden ser utilizados incluyen agentes anticancerígenos, analgésicos, anestésicos, agentes antiinflamatorios, factores de crecimiento, antimicrobianos, y materiales radiopacos. Tales agentes medicinales son bien conocidos para los expertos en el arte. Los agentes medicinales pueden estar en forma de una sustancia seca en solución acuosa, de solución alcohólica o partículas, microcristales, microesferas o liposomas. Una extensa relación de diversos agentes medicinales se revela en Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10ª ed. 2001, o en Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21 ed. (2005). Tal como se utiliza en la presente patente, el término "antimicrobiano" pretende abarcar cualquier agente farmacéuticamente aceptable que sea sustancialmente tóxico para un patógeno. Por consiguiente, "antimicrobiano" incluye antisépticos, antibacterianos, antibióticos, antivirales, antifúngicos y similares. Entre los materiales radiopacos se incluyen agentes no liberables que vuelven visible el SNI en cualquier técnica conocida de toma de imágenes, tal como las radiografías de rayos X, la imagen de resonancia magnética, tomografía asistida por ordenador y similares. El material radiopaco puede ser cualquier material radiopaco conocido en el arte para permitir la visualización de un implante, y puede ser, por ejemplo, hilo de metal o escamas realizadas a partir de un material biocompatible, tal como el titanio, tantalio, acero inoxidable, o nitinol; o sales metálicas (tales como compuestos de bario).

Los agentes medicinales pueden ser incorporados en el SNI en diversos puntos del proceso de fabricación. Por ejemplo, un agente medicinal adecuado puede mezclarse con una solución polimérica de hidrogel antes de que se someta a disolución y colada. De manera alternativa, un agente medicinal adecuado puede disolverse en una solución de disolución y colada y a continuación difundirse en el hidrogel, según los principios cinéticos habituales. Si el SNI se deshidrata a continuación, el agente medicinal se acumula en los intersticios del hidrogel.

Un SNI deshidratado y comprimido de acuerdo a la revelación de la presente invención, puede ser esterilizado mediante cualquier medio convencional adecuado, por ejemplo, óxido de etileno, irradiación, etc. y empaquetarse para su distribución. Resulta de utilidad para los profesionales médicos un kit que contiene el SNI esterilizado y un prospecto que describe el SNI, junto con instrucciones. El SNI comprimido radialmente puede ser implantado en la parte posterior o en la parte anterior, dependiendo de la indicación, en el espacio del disco, haciendo una pequeña incisión en el anillo que corresponde en tamaño a la longitud del eje radial (o menos, por ejemplo, una mitad de la longitud del eje radial) del SNI. En un modo de realización preferido, se realiza una incisión en el anillo que es menor que el diámetro de la sección transversal del implante deshidratado, por ejemplo, aproximadamente una mitad del diámetro del implante en forma de barra deshidratado. Un extremo redondeado o cónico del implante se introduce en la incisión, y el propio implante actúa como dispositivo para dilatar la incisión hasta las dimensiones de la sección transversal del SNI. De esta manera, la longitud de la incisión se minimiza, y directamente se ajusta su tamaño eficazmente a la sección transversal. Después de atravesar el anillo, el SNI se introduce en el espacio del disco en el que se hidrata mediante absorción del fluido presente en el espacio del disco. Ver las Figuras 4A, 4B y 5. En un modo de realización preferido, el SNI está configurado para expandirse (cuando no está limitado por las placas de los extremos de las vértebras adyacentes) hasta una altura que es mayor del espacio del disco en aproximadamente un 5% a un 20% o mayor. Se contempla que, en un modo de realización, puede introducirse un SNI de tipo

boomerang comprimido radialmente que facilita, de manera ventajosa, el posicionamiento del SNI en el espacio del disco, proporcionando una forma del SNI que se adapte parcialmente al interior curvado del espacio del disco. Después de la inserción, el anillo puede sellarse mediante cualquier medio conocido para los expertos en el arte.

- 5 Los siguientes ejemplos se incluyen con el propósito de ilustrar ciertos aspectos de los modos de realización preferidos descritos en la presente patente. Por consiguiente, los ejemplos no han de interpretarse como limitativos de ningún aspecto del objeto revelado en la presente invención.

Ejemplo I

- 10 Un hidrolizado de poli(acrilonitrilo) disuelto en un disolvente acuoso se vertió en un molde con una cavidad cilíndrica de 25 mm de diámetro y 15 mm de alto. Tras solidificarse dentro del molde, el ejemplar moldeado por colado mantiene las dimensiones de la cavidad del molde bajo ciertas condiciones de hinchamiento. La T_g del ejemplar se encuentra bastante por debajo de la temperatura ambiente. El ejemplar se coloca en un manguito de un trenzado de tereftalato de poli(etileno) entrelazado que tiene 150 mm de longitud y 5 mm de diámetro. Los extremos del trenzado se sujetan fuertemente y se tensan aplicando una carga de tracción constante de 250 newtons en los extremos del trenzado. La carga de tracción se convierte a carga radial en el ejemplar, lo que causa que el ejemplar se deforme elásticamente. Simultáneamente, el ejemplar se expone a un flujo suave de menos del 75% de humedad relativa a aproximadamente 70°F, generando que el ejemplar se deshidrate lentamente. Doce horas después de la exposición al aire, la T_g del ejemplar se ha elevado por encima de la temperatura ambiente. El ejemplar se extrajo del trenzado tensionado y se mantuvo en su forma deformada.

Ejemplo II

- 20 Pueden lograrse resultados similares a los especificados en el Ejemplo I elevando la temperatura del xerogel por encima de la T_g , deformando el xerogel y bajando la temperatura a menos de la T_g . Se moldeó por colada un xerogel sustancialmente deshidratado de poli(acrilonitrilo) a partir de una solución acuosa en una esfera de 10 mm de diámetro y se solidificó. Después de extraer el molde, se secó hasta contener menos del 2% de agua en peso. El xerogel se calentó entonces a 105°C y se comprimió bajo una carga de 200 Newtons durante 180 segundos. El xerogel resultante resultó en forma de barra, con un eje mayor de 10 mm y una altura de 1,5 mm. El xerogel se hidrata hasta adoptar una forma esférica de 10 mm de diámetro a un 90% de contenido en agua.

- 30 Debe entenderse que los ejemplos y modos de realización de la invención proporcionados en la presente patente son modos de realización preferidos. Diversas modificaciones pueden realizarse a estos ejemplos y realizaciones sin apartarse del alcance de la invención que se define en las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, los expertos en el arte pueden prever polímeros y/o hidrogeles adicionales que pueden ser deshidratados y conformados de acuerdo a las técnicas descritas en la presente patente. De forma similar, las formas de los SNI descritos en la presente patente se presentan a modo de ejemplo, y cualquier forma adecuada del SNI hidratado puede ser sometida a las técnicas descritas en la presente patente para crear un SNI sustancialmente deshidratado con una forma óptima para su introducción mínimamente invasiva en el espacio del disco. Los expertos en el arte pueden prever elementos compresibles radialmente adicionales para ejercer una compresión radial sustancialmente uniforme sobre el implante, que no se exponen en la presente patente. Además, los parámetros del proceso tales como la temperatura, humedad, presión, tiempo y concentración pueden modificarse, de acuerdo con técnicas convencionales, por parte de los expertos en el arte para optimizar los resultados.

REIVINDICACIONES

1. Implante de núcleo espinal (3) que comprende un hidrogel, donde el implante (3) tiene al menos una primera y una segunda configuración, donde la primera configuración ocurre cuando el hidrogel está sustancialmente deshidratado, siendo la segunda configuración un disco sustancialmente elipsoide, en donde tras la hidratación del hidrogel sustancialmente deshidratado, el implante (3) se transforma de la primera configuración a la segunda configuración, **caracterizado porque** la primera configuración es sustancialmente una forma de barra comprimida radialmente.
2. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 en donde el hidrogel es capaz de una expansión anisotrópica.
3. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 en donde el hidrogel es capaz de una expansión isotrópica.
4. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 en donde la configuración sustancialmente en forma de barra se selecciona del grupo que consiste en forma de bote, forma de puro, forma de supositorio, forma de torpedo y forma bala.
5. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 en donde ambos extremos del implante con forma de barra son redondeados o cónicos.
6. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 en donde un extremo del implante con forma de barra es redondeado o cónico.
7. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 en donde la configuración en forma de barra es sustancialmente recta.
8. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 en donde la configuración en forma de barra es curvada en forma similar a un boomerang.
9. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 en donde la configuración elipsoide (52) se selecciona del grupo que consiste en elíptica, circular, en forma de riñón y en forma de corazón.
10. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 en donde el implante (3) comprende dos o más piezas de componentes que encajan entre sí y forman la configuración elipsoide.
11. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 que además comprende al menos un elemento de refuerzo que está dispuesto en el interior del implante (3).
12. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 que además comprende al menos un elemento de refuerzo que está dispuesto en el exterior del implante (3).
13. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 en donde el implante (3) contiene al menos dos capas que están apiladas axialmente, una encima de la otra.
14. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 en donde la longitud de la configuración en forma de barra es sustancialmente igual al eje mayor del elipsoide.
15. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 en donde el hidrogel es un copolímero de poliacrilonitrilo.
16. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 en donde la segunda configuración llena sustancialmente el espacio de un disco vertebral.
17. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 en donde la segunda configuración está adaptada para expandirse hasta una altura que es mayor que la altura del espacio de un disco vertebral.
18. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 en donde la primera configuración es sustancialmente rígida.
19. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 en donde la primera configuración es flexible.
20. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 que además comprende un agente medicinal.

21. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 20 en donde el agente medicinal es un antimicrobiano.
22. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 20 en donde el agente medicinal es un material radiopaco.
23. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 en donde la primera configuración tiene menos volumen que la segunda configuración.
- 5 24. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 1 en donde el área de la sección transversal de la primera configuración es menor de aproximadamente el 50% de la segunda configuración.
25. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 24 en donde el área de la sección transversal de la primera configuración es menor de aproximadamente el 33% de la segunda configuración.
- 10 26. Implante de núcleo espinal (3) según la reivindicación 25 en donde el área de la sección transversal de la primera configuración es menor de aproximadamente el 25% de la segunda configuración.

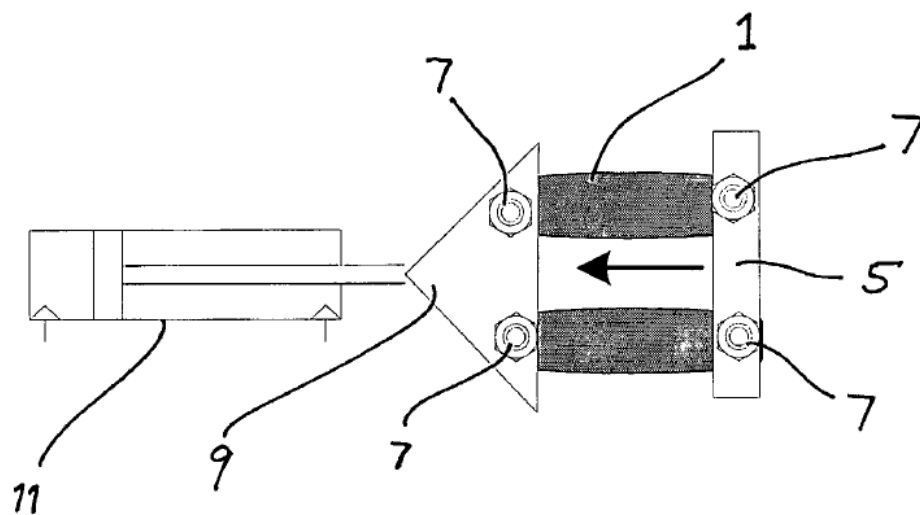
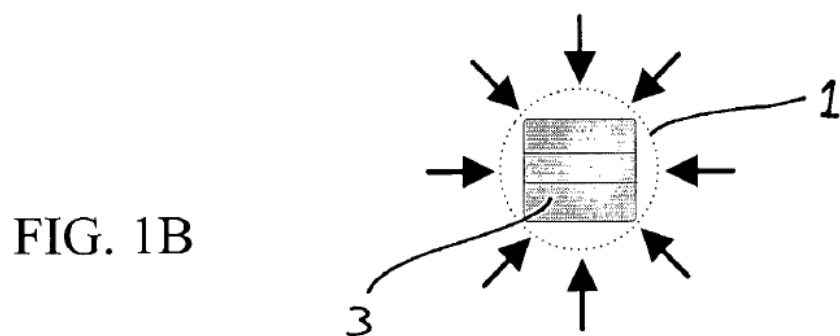
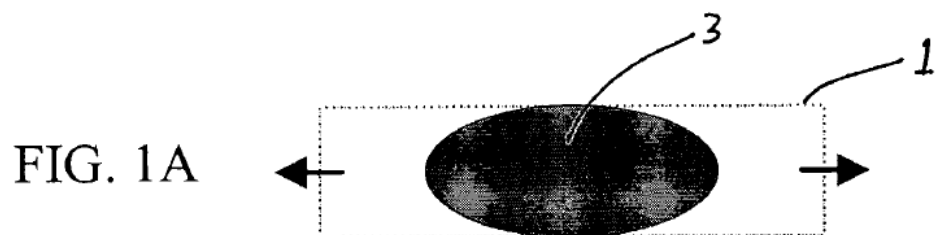
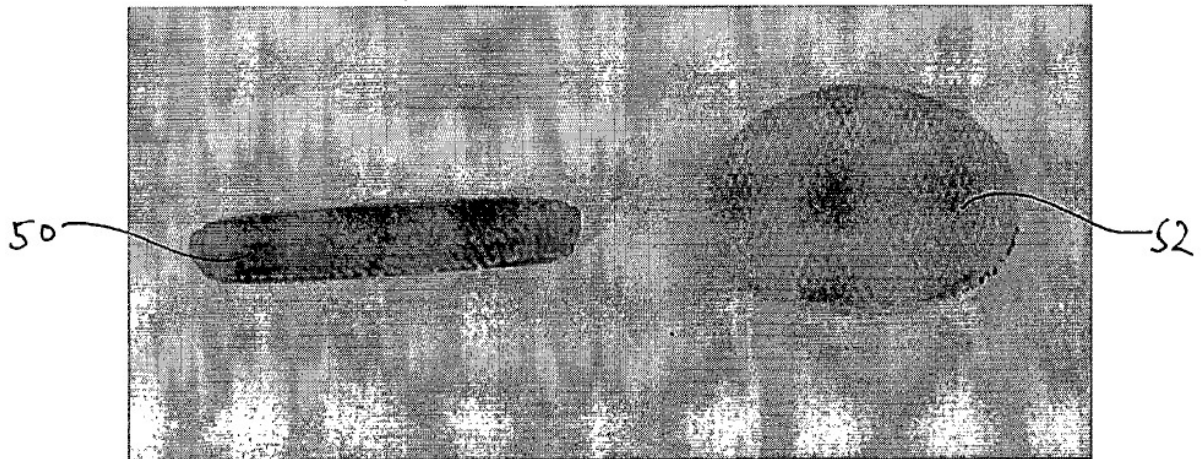
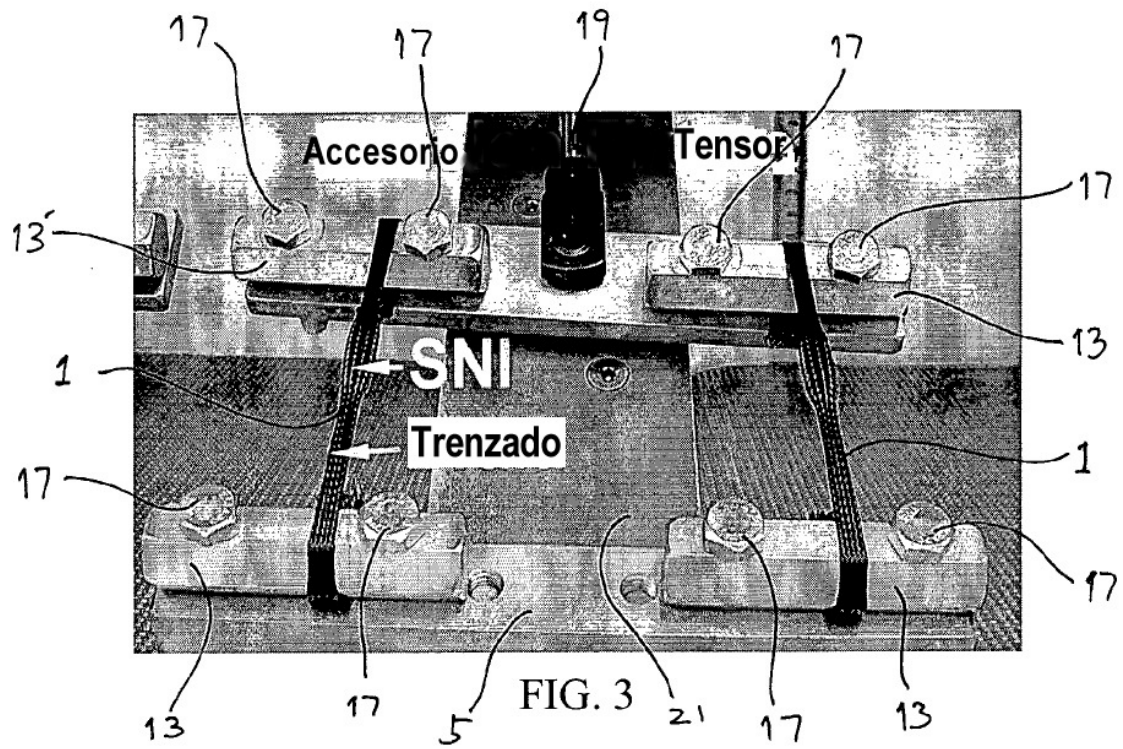


FIG. 2



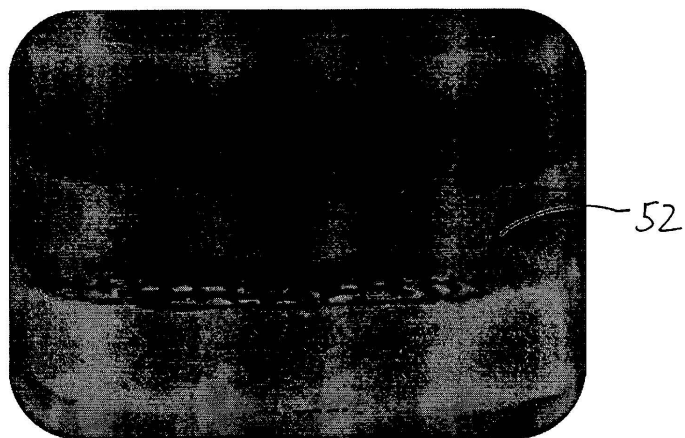


FIG. 5

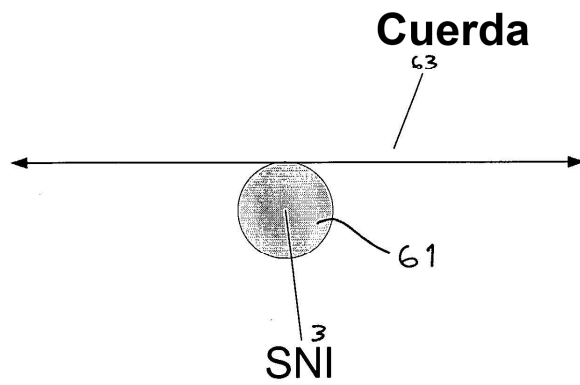


FIG. 6

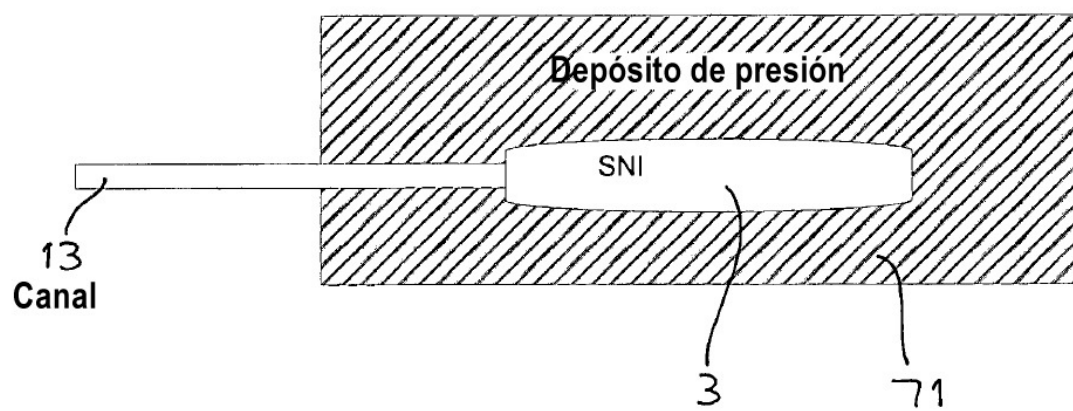


FIG. 7