

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 097**

51 Int. Cl.:

<b>A61F 2/28</b>	(2006.01)	<b>A61F 2/44</b>	(2006.01)
<b>A61F 2/38</b>	(2006.01)	<b>B29C 70/70</b>	(2006.01)
<b>A61F 2/08</b>	(2006.01)		
<b>A61L 27/16</b>	(2006.01)		
<b>A61L 27/18</b>	(2006.01)		
<b>A61L 27/52</b>	(2006.01)		
<b>A61L 27/56</b>	(2006.01)		
<b>A61L 27/54</b>	(2006.01)		
<b>A61F 2/30</b>	(2006.01)		
<b>A61B 17/16</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2014 PCT/US2014/035442**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014 WO14176493**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2014 E 14789087 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2988701**

54 Título: **Un implante no biodegradable multicomponente**

30 Prioridad:

**26.04.2013 US 201361816209 P**

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

**12.02.2018**

73 Titular/es:

**NEW YORK SOCIETY FOR THE RUPTURED AND  
CRIPPLED MAINTAINING THE HOSPITAL FOR  
SPECIAL SURGERY (100.0%)  
535 East 70th Street  
New York, NY 10021, US**

72 Inventor/es:

**MAHER, SUZANNE A.;  
CHEN, TONY;  
LIPMAN, JOSEPH D.;  
TORZILLI, PETER y  
WARREN, RUSSELL**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 654 097 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**

Un implante no biodegradable multicomponente

**5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a un implante multicomponente que comprende un hidrogel macizo, un hidrogel poroso y una base rígida porosa, adecuado para implantación en un mamífero, para tratar, reparar o reemplazar defectos y/o una lesión de tejido musculoesquelético.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los defectos del cartílago articular en las articulaciones son una fuente significativa de dolor, tienen una capacidad limitada de curación, y pueden causar el desarrollo de artrosis (Buckwalter y Mankin, 1998; Shelbourne y col, 2003).

15

Las opciones quirúrgicas para defectos de cartílago sintomáticos incluyen procedimientos paliativos, reparadores y restauradores (Cole y Lee, 2003). Sin embargo, el algoritmo de tratamiento y las indicaciones quirúrgicas para cada uno de estos procedimientos siguen evolucionando (Magnussen y col.), 2008; Bekkers y col, 2009). Se han desarrollado tratamientos alternativos usando implantes biodegradables concebidos para fomentar la formación de cartílago articular dentro del sitio del defecto. Sin embargo, estos implantes tienen propiedades mecánicas que son

20

cambiantes continuamente y, a menudo, inferiores a las del tejido nativo durante el proceso de regeneración (Mauck y col, 2002). Además, estos implantes dependen de una respuesta celular controlada y robusta con el fin de recrear un tejido organizado que se parezca a y funcione mecánicamente como el cartílago articular nativo, un objetivo que, hasta ahora, ha demostrado ser esquivo en el entorno biológico de la articulación defectuosa.

25

Otro procedimiento para tratar este problema clínico es usar implantes no biodegradables bien caracterizados capaces de resistir cargas mecánicas in vivo inmediatamente después de la implantación y mientras dure el proceso de regeneración. Las construcciones no degradables idealmente deben; (i) integrarse con el tejido adyacente; (ii) transmitir cargas de forma muy parecida al tejido nativo que el implante está concebido para reemplazar; (iii) transferir carga al hueso subyacente (para evitar la resorción ósea); (iv) resistir al desgaste; (v) no causar abrasión a

30

las superficies de cartílago opuestas; y (vi) permitir una fácil implantación y fijación a los tejidos circundantes.

El documento US2009017096 A1 divulga una matriz de hidrogel no biodegradable que contiene microesferas de un polímero biodegradable con el fin de tratar, reparar o reemplazar tejido biológico dañado. La matriz se inserta permanentemente en un defecto tisular para proporcionar soporte mecánico antes, durante y después del

35

crecimiento tisular hacia el interior.

Sin embargo, hasta la fecha, no se ha desarrollado un implante de este tipo que cumpla todos estos criterios.

**RESUMEN DE LA INVENCION**

40

La presente invención supera los problemas en la técnica proporcionando un implante novedoso para tratar, reparar y/o reemplazar un defecto y/o lesión en tejido biológico o el tejido biológico como un todo, más específicamente tejido musculoesquelético, que cumple los seis requisitos descritos anteriormente.

45

De este modo, una realización de la presente invención es un implante que comprende al menos tres componentes: un hidrogel o polímero macizo, un hidrogel o polímero poroso que puede rodear el hidrogel o polímero macizo (considerados conjuntamente como "el hidrogel", "capa de hidrogel" o "parte de hidrogel"); y una base rígida porosa. Otras realizaciones del implante pueden estar constituidas por múltiples secciones de hidrogel o polímero macizo dentro del hidrogel o polímero poroso, o capas de hidrogel o polímero macizo e hidrogel o polímero poroso. En toda

50

realización de la presente invención, el hidrogel o polímero poroso es adyacente al hidrogel o polímero macizo. La parte de hidrogel del implante puede estar integrada con una, o dos o más bases rígidas porosas. El hidrogel o hidrogeles macizos y la base o bases rígidas porosas resisten la carga articular, y el hidrogel o hidrogeles porosos y la base o bases rígidas porosas permiten la migración celular al interior y alrededor del implante.

55

El implante de la presente invención también puede comprender una interfase que maximiza la integración entre las dos capas muy diferentes - el hidrogel y la base rígida porosa. Esta interfase puede comprender una capa de hidrogel o polímero de viscosidad elevada o baja que se entrelaza en los micro- y macroporos y otras características de la base rígida porosa. Estas características geométricas tales como micro- y macroporos, así como agujeros, ahusamientos, y escalones son parte de, o se añaden a, la base rígida porosa, y facilitan la integración.

60

El implante de la presente invención también presenta características que permiten una facilidad de implantación. Una característica de este tipo es que la parte de hidrogel del implante puede deshidratarse antes que la implantación, de modo que el hidrogel disminuya de tamaño y/o cambie de forma, y tras la implantación y la rehidratación, el hidrogel aumenta de tamaño y/o recupera su forma. Otra característica de la parte de hidrogel del implante es que tras la deshidratación, el hidrogel se rigidifica de modo que el implante pueda insertarse en el defecto presionando el hidrogel sin que el hidrogel cambie de forma.

Otra característica del implante que facilita la implantación es que la base rígida porosa está ahusada en la parte inferior para proporcionar autoalineamiento del implante con el defecto o lesión.

El implante también puede comprender otros agentes que faciliten la migración, integración, regeneración, proliferación y crecimiento de células en el interior y alrededor de la composición del implante o parche, y/o la lesión o defecto, y/o promover la curación de la lesión o defecto, y/o con condrogenos y osteógenos, es decir, construyen, hacen crecer y producen cartílago y hueso, respectivamente.

Estos agentes, incluyen aunque sin limitarse a, citoquinas, quimioquinas, quimioatrayentes, antimicrobianos, antivirales, antiinflamatorios, proinflamatorios, moléculas regeneradoras de hueso o cartílago, células, componentes sanguíneos (por ejemplo, sangre completa y plaquetas) y combinaciones de los mismos.

Agentes que aumentan la resistencia y facilitan la unión también pueden estar incluidos en el implante.

Una realización adicional de la presente invención es un kit que comprende el implante, diversas herramientas para implantación, agentes suplementarios e instrucciones.

## 25 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Con el fin de ilustrar la invención, se representan en los dibujos ciertas realizaciones de la invención. Sin embargo, la invención no se limita a las disposiciones e instrumentos precisos de las realizaciones representadas en los dibujos.

La figura 1A es un esquema que ilustra el dispositivo después de la implantación en un defecto, donde el hidrogel está deshidratado. La figura 1B es un dibujo esquemático del implante usado para tratar, reparar o reemplazar defectos o lesión de cartílago o hueso, es decir, defecto osteocondral, que incluye un hidrogel macizo para resistir carga, una capa de hidrogel poroso para integración del cartílago y una base rígida porosa para integración del tejido y transmisión de cargas al hueso subyacente. La figura 1C es un esquema que ilustra el uso del implante para tratar, reparar o reemplazar defectos o una lesión de cartílago usando una base rígida porosa más pequeña. La figura 1D es un esquema que ilustra el uso del implante para tratar, reparar o reemplazar ligamentos (izquierda) y tendones (derecha). La figura 1E es un esquema que ilustra el uso del implante para tratar, reparar o reemplazar tejido de menisco. La figura 1F es un esquema que ilustra el uso del implante para tratar, reparar o reemplazar discos vertebrales.

La figura 2A ilustra un implante con una parte de hidrogel deshidratado y la figura 2B ilustra el implante con una parte de hidrogel rehidratado. El hidrogel deshidratado unido a la base porosa rígida es una forma trapezoidal. El hidrogel rehidratado es mayor que el defecto o lesión para crear un ajuste por presión con los bordes de la lesión o defecto.

Las figuras 3A y 3B son gráficos de la cuantificación de los cambios en la parte de hidrogel de un implante (hidrogel total, el hidrogel macizo y el borde de hidrogel poroso) de diámetro (figura 3A) y grosor (figura 3B) después de la deshidratación representados como la media y la desviación estándar.

Las figuras 4A y 4B son gráficos que muestran la cuantificación de los cambios en la parte de hidrogel de un implante, el hidrogel total y el macizo, de diámetro (figura 4A) y grosor (figura 4B) después de la deshidratación y 15 minutos, 1 hora, 2 horas, 6 horas y 4 días después de la rehidratación. Las diferencias en la velocidad de rehidratación entre el hidrogel macizo y la periferia o capa de hidrogel poroso pueden visualizarse en la región rayada de la figura 4A, con un espacio más grande entre el hidrogel total (hidrogel macizo e hidrogel periférico) y el macizo que indica una velocidad de rehidratación más rápida de la periferia porosa. Puede verse poca diferencia en el grosor del hidrogel durante la rehidratación.

La figura 5 es una vista post-implantación del dispositivo en un defecto creado en una tróclea de conejo. El hidrogel poroso en la periferia lleno de sangre y médula provenientes de hemorragia subcondral.

La figura 6A representa dibujos de muestras de configuraciones de la base rígida porosa. La figura 6B es una imagen de una base rígida porosa que muestra el escalón, los macroporos añadidos a la base, y los microporos por toda la base.

Las figuras 7A y 7B representan la base rígida porosa con un ahusamiento en la parte inferior de 3,8° de ahusamiento para facilitar el alineamiento durante la implantación. La figura 7A es la base completa y la figura 7B es un primer plano que muestra la ubicación del ahusamiento.

La figura 8A es un esquema de un ensayo para determinar el esfuerzo cortante interfacial a la rotura entre la base rígida porosa y el hidrogel. La figura 8B es un esquema de un ensayo para determinar el esfuerzo de tracción interfacial a la rotura entre la base rígida porosa y el hidrogel.

La figura 9 es un esquema de un proceso para fabricar la parte de hidrogel del implante.

Las figuras 10A y 10B ilustran procedimientos de fabricación de la parte de hidrogel de una realización del implante, de modo que la capa porosa sea uniforme alrededor del hidrogel macizo. La figura 10A muestra una plantilla de centrado usada en la presente invención para mantener la colocación constante de la región del núcleo central del hidrogel. La figura 10B muestra el uso de un troquel de corte concéntrico.

La figura 11 es un esquema de un procedimiento para ensamblar la capa de hidrogel completa con la base rígida porosa.

La figura 12 muestra lecturas del sensor de esfuerzo a partir de las mesetas tibiales de rodillas de cadáveres. Las lecturas se tomaron cuando estaban intactas, con un defecto, y reparadas con el dispositivo de la presente invención.

La figura 13A es una vista lateral de una herramienta de alineamiento de alambre de Kirschner. La figura 13B muestra que la herramienta de alineamiento tiene una curvatura superficial que coincide con la de la superficie del cartílago y la figura 13B muestra que la herramienta tiene una cánula a través de la cual se puede hacer en la que un alambre de Kirschner y colocarlo perpendicular a la superficie de cartílago articular, tal como se muestra en las figuras 13C y 13D.

Las figuras 14A y B ilustran un sistema para cortar y medir el grosor del cartílago. La figura 14A muestra el instrumento de marcado del cartílago que está canulado para encajar sobre el alambre de Kirschner. Las figuras 14B y C son vistas artroscópicas representativas del instrumento de marcado del cartílago en uso.

Las figuras 15A, 15B, 15C y 15D muestran vistas representativas de taladrado del defecto en una implantación en caballo artroscópica. La figura 15A muestra una fresa en media luna de 9 mm de diámetro canulada que está colocada sobre el alambre de Kirschner sobre la superficie del cartílago y se retira material. La figura 15B ilustra que el alambre de Kirschner es retirado a continuación y la figura 15C muestra que el material que queda en el defecto es retirado. La figura 15D muestra un instrumento de medición de 9 mm de diámetro usado para medir con más precisión la profundidad del defecto.

Las figuras 16A-E muestran una herramienta para implantar el dispositivo. La figura 16A es una vista de un tubo de suministro del implante. La figura 16B muestra una barra de inserción y la figura 16C muestra el tubo de suministro con la barra de inserción colocada dentro del tubo de suministro. La figura 16D es una vista del sistema de suministro que dispone el implante en el interior del defecto y la figura 16E es una vista del implante después de haber sido colocado en el interior del defecto.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

### Definiciones

Los términos usados en esta memoria descriptiva generalmente tienen sus significados ordinarios en la técnica, dentro del contexto de esta invención y el contexto específico en el que se usa cada término. Ciertos términos se describen a continuación, o en otra parte de la memoria descriptiva, para proporcionar una guía adicional al facultativo al describir los procedimientos de la invención y cómo usarlos. Además, se apreciará que lo mismo se puede decir de más de una manera. En consecuencia, se pueden usar el lenguaje alternativo y sinónimos para uno o más de los términos descritos en el presente documento, y no se debe dar importancia especial a si un término se elabora o se describe en el presente documento. Se proporcionan sinónimos para ciertos términos. Un recital de uno o más sinónimos no excluye el uso de los otros sinónimos. El uso de ejemplos en cualquier parte de la memoria descriptiva, que incluyen ejemplos de los términos descritos en el presente documento, es solo ilustrativo, y de ninguna manera limita el alcance y el significado de la invención o cualquier término indicado como ejemplo. Del mismo modo, la invención no está limitada a sus realizaciones preferidas.

Los términos "alrededor de" o "aproximadamente" significan dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular como se ha determinado por un experto habitual en la materia, que dependerá en parte de cómo se mide o determina el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición, es decir, el grado de precisión requerido para un propósito particular, tal como una formulación farmacéutica. Por ejemplo, "alrededor de" puede significar 1 o más de 1 de desviación estándar, conforme a la práctica de la técnica. Como alternativa, "aproximadamente" puede significar un intervalo de hasta el 20%, preferentemente hasta el 10%, más preferentemente hasta el 5%, y más preferentemente todavía hasta el 1% de un valor dado. De manera alternativa, en particular con respecto a los sistemas o procesos biológicos, el término pueden significar un orden de magnitud de un valor preferentemente comprendido en 5 veces y más preferentemente, comprendido en 2 veces. En los casos en los que se describen valores particulares en la solicitud y las reivindicaciones, a menos que se exprese lo contrario, la expresión "alrededor de" significa que se debe asumir que el valor se encuentra comprendido en un intervalo de error

aceptable para el valor particular.

Los términos "implante", "dispositivo" y "construcción" se usan indistintamente a lo largo de esta solicitud y significan cualquier material insertado o injertado en el cuerpo que mantenga el soporte y el contorno del tejido.

5

El término "poroso", tal como se usa en la solicitud, significa que tiene poros, que se definen como una abertura diminuta.

10 El término "microporos", tal como se usa en la solicitud, significa poros con un diámetro de menos de aproximadamente 1 mm, y el término "microporoso" significa que tiene microporos o poros con un diámetro menor de aproximadamente 1 mm.

15 El término "macroporos", tal como se usa en la solicitud, significa poros con un diámetro mayor de aproximadamente 1 mm, y el término "macroporoso" significa que tiene macroporos o poros con un diámetro mayor de aproximadamente 1 mm.

El término "interconectado", tal como se usa en la solicitud, significa que tiene conexiones internas o continuidad entre partes o elementos.

20 El término "rígido", tal como se usa en la solicitud, significa un material poroso que tiene un módulo elástico que es aproximadamente al menos 20 veces mayor que el hidrogel o polímero con el que tiene una interfase. Esta diferencia de veces mínima se determinó a partir de los módulos elásticos medidos previamente para cartílago (varía de 7,01 MPa a 40 MPa) (Deneweth y col., 2012; Radin y col., 1970) y hueso (785 a 1.115 MPa) (Radin y col., 1970; Choi y col., 1990). En algunas realizaciones, la base rígida porosa puede tener un módulo elástico mayor que el  
25 hueso.

30 El término "sujeto", tal como se usa en esta solicitud, significa un animal con un sistema inmunitario tal como aves y mamíferos. Los mamíferos incluyen caninos, felinos, roedores, bovinos, equinos, porcinos, ovinos y primates. Las aves incluyen, aunque sin limitarse a, aves de corral, aves cantoras y aves rapaces. Por lo tanto, la invención se puede usar en medicina veterinaria, por ejemplo, para tratar animales de compañía, animales de granja, animales de laboratorio en parques zoológicos y animales salvajes. La invención es particularmente deseable para aplicaciones médicas humanas.

35 La expresión "que lo necesita" sería un sujeto que se sabe o se sospecha que tiene una lesión o defecto en tejido biológico que incluye, aunque sin limitarse a, tejidos musculoesqueléticos, arterias y vasos sanguíneos y órganos. El tejido musculoesquelético incluye, aunque sin limitarse a, cartílago, hueso, tendón, ligamentos, menisco, articulación temporomandibular y los discos de la columna, pero se puede adaptar a cualquier tejido que esté compuesto por dos tipos de tejidos, por ejemplo, hueso y cartílago. La presente invención es particularmente adecuada para seres humanos con defectos o lesiones osteocondrales.  
40

Los términos "tratar", "tratamiento", y similares se refieren a un medio para ralentizar, mitigar, mejorar o aliviar al menos uno de los síntomas del defecto o lesión o revertir el defecto o lesión después de su aparición.

45 El término "reparar" y similares se refieren a cualquier corrección, refuerzo, reacondicionamiento, remedio, compensación, consolidación, renovación, reparación, remiendo, o similares que restauran la función. Por consiguiente, el término "reparar" también puede significar corregir, reforzar, reacondicionar, remediar, compensar, consolidar, renovar, reparar, remendar o restaurar de otro modo la función.

50 El término "reemplazar", "reemplazo", y similares se refieren a un medio para sustituir o asumir el lugar de tejido defectuoso o lesionado.

55 El término "defecto" y similares se refieren a una tara o problema físico en una estructura, o sistema, especialmente uno que le impide funcionar correctamente, o una anomalía médica. Los defectos pueden incluir, aunque sin limitarse a, heridas, úlceras, quemaduras, defectos naturales, como defectos de nacimiento y cualquier otro defecto del tejido biológico, incluyendo piel, hueso, cartílago, músculo, tendón, ligamento, menisco, articulación temporomandibular, arterias y vasos sanguíneos y órganos.

60 El término "lesión" y similares se refieren a una herida o trauma; daño o perjuicio; generalmente se aplica al daño infligido en el cuerpo por una fuerza externa.

El término "protuberante" tal como se usa en la solicitud significa menos que o igual a aproximadamente 1 mm por encima del tejido adyacente, con aproximadamente 0,5 mm por encima del tejido adyacente siendo preferido, y aproximadamente 0,3 mm por encima del tejido adyacente siendo el más preferido.

5 El término "polímero" significa una gran molécula compuesta por unidades estructurales repetitivas a menudo conectadas por enlaces químicos covalentes. Los polímeros pueden ser naturales o sintéticos. Los "polímeros biodegradables" son aquellos que pueden ser degradados por organismos vivos o moléculas producidas por organismos vivos tales como enzimas y otras proteínas, y los "polímeros no biodegradables" no pueden ser degradados por dichas enzimas o proteínas. El polímero no biodegradable, tal como se usa en el presente  
10 documento, significa cualquier polímero que tenga propiedades mecánicas que puedan controlarse por separado variando la concentración de polímero y/o el procedimiento de polimerización, tal como congelación/descongelación.

Los "polímeros degradables" incluyen polímeros biodegradables así como polímeros que pueden degradarse usando otros procedimientos, tales como aunque sin limitarse a erosión ácido/base, solubilización y fusión.

15 Los "polímeros no degradables" no pueden ser degradados por nada.

El término "hidrogel" significa una red polimérica natural o sintética degradable o no degradable que es hidrófila y puede absorber una gran cantidad de agua. El hidrogel, tal como se usa en el presente documento, significa  
20 cualquier hidrogel que tenga propiedades mecánicas que se puedan controlar por separado variando las concentraciones de polímero y agua y/o el procedimiento de gelificación, tal como congelación/descongelación.

Los términos "polimerización" y "gelificación" y similares se refieren a un medio para polimerizar, solidificar, gelificar, interconectar, integrar, y similares para formar redes tridimensionales de polímero o hidrogel.

25 El término "biocompatible", tal como se usa en la solicitud, significa capaz de coexistencia con tejidos u organismos vivos sin causar daño.

La expresión "matriz extracelular", tal como se usa en la solicitud, significa la sustancia de un tejido fuera de y entre  
30 las células.

El término "resto", tal como se usa en la solicitud, significa parte de una composición que exhibe un conjunto particular de características químicas y farmacológicas. "Restos biológicos" son aquellos que se derivan de organismos vivos o mediante ingeniería de proteínas. "Restos químicos" no se derivan de organismos vivos.

35 El término "agente", tal como se usa en el presente documento, significa una sustancia que produce o es capaz de producir un efecto e incluiría, aunque sin limitarse a, productos químicos, productos farmacéuticos, productos biológicos, pequeñas moléculas orgánicas, células, productos sanguíneos, anticuerpos, ácidos nucleicos, péptidos y proteínas.

40 La expresión "agente suplementario" significaría un agente que se añade al implante para impartir propiedades beneficiosas al implante.

### **El implante multicomponente**

45 Un novedoso implante multicomponente 100 de una realización ejemplar de la presente invención comprende un hidrogel macizo 110 para resistir una carga, una capa de hidrogel poroso 120 para permitir la infiltración celular y la integración implante-tejido, y una base rígida porosa 130 a la que los hidrogeles macizo y poroso 110, 120 se unen  
50 ambos. Tal como se describe a continuación, en ciertas realizaciones, solamente el hidrogel macizo 110 se une a la base rígida porosa 130. Tal como se muestra en las figuras, la capa de hidrogel poroso 120 se dispone sobre al menos una parte del hidrogel macizo 110 y por lo tanto, en algunas realizaciones, se puede considerar que la capa 120 rodea al menos una parte del hidrogel macizo 110. Se apreciará que la capa ilustrada 120 no se aplica a todas las superficies de hidrogel macizo 110 en al menos algunas realizaciones y en particular, cuando el hidrogel macizo 110 está formado para tener una superficie superior, una superficie inferior y una superficie lateral, la capa 120  
55 puede aplicarse para estar dispuesta alrededor del lado del hidrogel macizo 110, dejando de este modo la parte superior y la inferior descubiertas, tal como se muestra en las figuras 1A y 1B. Sin embargo, se entenderá que la capa porosa 120 puede aplicarse a más de una superficie (por ejemplo, por la parte superior también) del hidrogel macizo 110. En algunas realizaciones, el hidrogel macizo 110 puede asemejarse a un núcleo y la capa 120 puede tener forma anular. Sin embargo, éstas son meramente formas ejemplares y no limitantes de la presente invención.

60

Hay muchas ventajas con el implante 100 de la presente invención. La integración entre el implante 100, y el cartílago 20 y el tejido óseo 10 se produce simultáneamente. Las cargas que actúan sobre la superficie del hidrogel son transmitidas a través del hidrogel macizo 110 a la base rígida porosa 130 y el hueso subyacente 10. Además, el implante 100 o construcción se proporciona al cirujano como una entidad deshidratada, permitiendo que sea implantado más fácilmente en el sitio del defecto o lesión en el momento de la cirugía. Una vez que el implante 100 está en su lugar, la parte de hidrogel del implante se rehidrata con el líquido sinovial circundante y se hincha para llenar el sitio de implantación.

Un esquema del diseño del implante 100 se ilustra en la figura 1A. Nótese la forma del hidrogel/polímero deshidratado 110, 120 tras la implantación. La hidratación del dispositivo 100 con líquidos sinoviales causará una expansión del hidrogel/polímero 110, 120 para llenar el defecto, tal como se ilustra en la figura 1B.

La figura 1B muestra el dispositivo 100 para uso en un defecto osteocondral, donde una parte más grande del hueso 10 necesitaría ser preparada o reemplazada con la base rígida porosa 130. El esquema también ilustra los requisitos funcionales del dispositivo 100 para el defecto: el hidrogel/polímero macizo 110 para portar la carga; la capa hidrogel/polímero poroso 120 para integración del cartílago; y la base rígida porosa 130 para integración ósea y transmisión de cargas al hueso subyacente 10.

La figura 1C muestra un esquema de un dispositivo 100 para uso en un defecto osteocondral donde es necesario reparar o reemplazar menos o nada de hueso. La base rígida porosa 130 en esta realización es más pequeña, en comparación con el hidrogel/polímero 110, 120, y actúa como ancla para fijar el implante en el interior del defecto. En esta realización, la base rígida 130 no establece una interfase con el hidrogel poroso 120.

La figura 1D es un esquema de una realización del implante 100 para uso para reparar o reemplazar un ligamento (figura izquierda que muestra unión de hueso 10 a hueso 10) y tendón (figura derecha que muestra unión de hueso 10 a músculo 15). En la realización a la izquierda donde el implante se usa para reparar o reemplazar un ligamento que está unido a dos huesos 10, el hidrogel/polímero 110, 120 establece una interfase con dos bases rígidas porosas 130, una para cada hueso 10. En ambas de estas realizaciones, también hay más de un hidrogel/polímero macizo 110 y más de un hidrogel/polímero poroso 120. El hidrogel/polímero macizo 110 y el hidrogel/polímero poroso 120 están estratificados en esta realización particular. El propósito de esto es permitir el crecimiento células hacia el interior, en el hidrogel/polímero macizo mientras que el hidrogel/polímero macizo proporciona las fuerzas mecánicas de tracción necesarias. Este tipo de configuración puede usarse para otro tejido musculoesquelético.

Esta realización del implante puede fabricarse mediante capas alternas de hidrogel/polímero poroso e hidrogel/polímero macizo y a continuación reticulando las capas mediante congelación/descongelación u otros procedimientos, o insertando el hidrogel/polímero macizo en la esponja impregnada degradable de hidrogel/polímero macizo antes de la digestión de la esponja.

La figura 1E es un esquema de una realización adicional del implante 100 para uso en el menisco. En esta realización, hay una capa de hidrogel/polímero poroso 120 que rodea a un hidrogel/polímero macizo 110 unido en cualquier extremo a una base rígida porosa 130.

La figura 1F representa el uso del implante para tratar, reparar o reemplazar discos vertebrales. En esta realización, un hidrogel/polímero macizo 110 relativamente grande tiene dos capas de hidrogel/polímero poroso 120 y establece una interfase con dos bases rígidas porosas 130 relativamente pequeñas, que imita la estructura y función de los discos vertebrales.

Tal como puede verse a partir de las realizaciones ejemplificadas, hay muchos tipos de tejido musculoesquelético en los que el implante multicomponente puede implantarse. Aunque las figuras 1B-1F muestran realizaciones específicas del implante 100 para tejido musculoesquelético específico, un experto en la materia puede determinar el tamaño y el número y la configuración de los diversos componentes (hidrogel/polímero macizo 110, hidrogel/polímero poroso 120 y base rígida porosa 130) del implante 100 basándose en la estructura y función del tejido musculoesquelético a tratar, reparar o reemplazar. Además, tal como se muestra en la figura 1D, el implante de la presente invención puede usarse para reemplazar tejido musculoesquelético en su totalidad y no solamente para tratar, reparar o reemplazar un defecto o lesión.

Aunque se ha sugerido previamente que una capa de hidrogel no poroso combinada con una base porosa (patente de Estados Unidos N.º 5.314.478) sería un implante osteocondral adecuado, hay aspectos específicos y únicos del diseño del presente implante que no están presentes en la técnica anterior e incluyen:

- a. La base rígida porosa 130 establece una interfase con el hidrogel macizo 110 y el hidrogel poroso 120. El hidrogel macizo 110 (por ejemplo un núcleo macizo) resiste a la deformación y transmite la carga a la base rígida porosa 130, mientras que la capa porosa 120 del implante 100, así como la base rígida porosa 130, permite la migración celular desde el tejido circundante al interior del implante 100 y la generación de la matriz dentro de los poros, permitiendo de este modo simultáneamente la integración tanto del cartílago como del hueso (que no es posible usando la patente de Estados Unidos N.º 5.314.478 debido al diseño no poroso de la capa de hidrogel).
- b. La interfase entre el hidrogel 110, 120 y la base rígida porosa 130 está diseñada para maximizar la integración entre estas capas muy diferentes; se requieren características geométricas específicas (agujeros macro- y microporosos) combinadas con el uso de una capa intermedia de solución polimérica de baja viscosidad, en el momento de la fabricación, para impedir la separación de hidrogel-base rígida porosa.
- c. Los hidrogeles tanto poroso como no poroso 110 120 se deshidratan antes de la implantación, a continuación se rehidratan cuando están en el entorno biológico del sitio del defecto o lesión. La deshidratación inicial reduce el tamaño de y rigidifica los hidrogeles y permite que el dispositivo 100 sea empujado al interior del sitio del defecto en el momento de la implantación. Después de que el hidrogel se rehidrata dentro del sitio de implantación, el hidrogel 110, 120 se expande para garantizar que el implante 100 llena el sitio del defecto.
- d. El proceso de deshidratación-rehidratación puede permitir la inclusión de agentes suplementarios en el implante en el momento de la cirugía.
- e. La base rígida porosa 130 tiene un ahusamiento gradual único para permitir facilidad de implantación en el sitio del defecto.
- f. El hidrogel macizo 110 y la base rígida porosa 130 "portan" cargas articulares garantizando que la superficie del implante 110 es contiguo y protuberante respecto a la superficie articular del tejido adyacente.

Para una realización preferida del implante de la presente invención (diseñado para uso para tratar, reparar o reemplazar un defecto osteocondral), se determinó que el esfuerzo cortante a la rotura en el hidrogel 110 120 y la base rígida porosa 130 era de 0,4 MPa y se descubrió que el esfuerzo de tracción requerido para separar el hidrogel 110 120 y la base rígida porosa 130 era de 0,22 MPa. Véase el ejemplo 7 y las figuras 8A y 8B. Un experto en la materia entenderá que el valor para el esfuerzo cortante a la rotura y el esfuerzo de tracción a la rotura de la interfase variará dependiendo del tipo de tejido a reparar así como las fuerzas que la interfase debe resistir, pero estos datos muestran que el implante de la presente invención puede soportar las fuerzas necesarias a usar en el tratamiento, reparación y reemplazo de tejido musculoesquelético.

Además, se descubrió que el implante 100 de la presente invención que comprende el hidrogel/polímero macizo 110, el hidrogel/polímero macizo 120 y la base rígida porosa 130 restaura la carga articular normal. Véase el ejemplo 8 y la figura 12.

Tal como se afirmó, el implante de la presente invención comprende tres componentes: el hidrogel macizo 110, la capa de hidrogel poroso 120 y la base rígida porosa 130.

#### 40 **El hidrogel/polímero macizo**

El hidrogel/polímero macizo 110 puede estar hecho de cualquier polímero no biodegradable. Aunque es preferido alcohol polivinílico o PVA, puede usarse cualquier polímero no biodegradable que tenga propiedades mecánicas que pueden controlarse por separado variando la concentración de polímero y/o el procedimiento de polimerización incluyendo, aunque sin limitarse a, polivinilpirrolidona, poliacrilamida, polietilenglicol, poliuretano y combinaciones de los mismos.

Los expertos en la materia entenderán que el hidrogel macizo 110 tendrá poca o ninguna porosidad y serán capaces de resistir a la deformación y transmitir la carga a la base rígida porosa.

En su forma deshidratada, el hidrogel macizo 110 puede cambiar de forma, tamaño y rigidez proporcionando soporte durante la inserción del implante. Además, el hidrogel macizo 110 tras la rehidratación se hinchará con líquido sinovial proporcionando lubricación con cualesquiera superficies opuestas.

#### 55 **El hidrogel/polímero poroso**

El hidrogel/polímero poroso 120 también puede estar hecho de cualquier polímero no biodegradable, de tal manera que el material contenga poros.

- Aunque es preferido alcohol polivinílico o PVA, puede usarse cualquier polímero no biodegradable que tenga propiedades mecánicas que pueden controlarse por separado variando la concentración de polímero y/o el procedimiento de polimerización incluyendo, aunque sin limitarse a, polivinilpirrolidona, poliacrilamida, polietilenglicol, poliuretano y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la capa de hidrogel poroso 120 rodea el hidrogel macizo 110 (véase las figuras 1A, B, C, E y F). En otras realizaciones, el hidrogel macizo y el hidrogel poroso están en capas (véase la figura 1D). En toda realización, el hidrogel/polímero poroso es adyacente al hidrogel/polímero macizo.
- 10 Otro aspecto importante de la presente invención es que el implante 100 debe tener la capacidad de estar integrado en el tejido. Esto se consigue rodeando las células que se integran en la construcción tras la implantación en el cuerpo. Esto se consigue en parte mediante la capa de hidrogel poroso 120 que es porosa y tiene un tamaño de poro suficientemente grande para permitir que las células se infiltren en el hidrogel poroso. Permitir que las células se integren con el hidrogel/polímero macizo crea un entorno con carga más uniforme en la interfase de tejido-implante que impide la muerte celular.

Un condrocito es de 10 a 30  $\mu\text{m}$  de diámetro. De este modo, una construcción con un tamaño de poro mayor de 10  $\mu\text{m}$  permitiría la migración e infiltración de estas células. Con el fin de que los fibrocondrocitos se muevan al interior y a través de un material, se requieren tamaños de poro de aproximadamente 100 a aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ . La porosidad óptima para reparación del tejido musculoesquelético es del 50% al 90% de porosidad sin embargo, la porosidad para la construcción puede variar del 0% al 99% porosa dependiendo de la aplicación. La porosidad del hidrogel poroso 120 se determina por sitio de la lesión y puede ser modificada fácilmente por el experto en la materia con el fin de obtener porosidad óptima.

- 25 Una característica única adicional de las partes de hidrogel/polímero 110, 120 del implante 100 (es decir, el hidrogel macizo 110 y el hidrogel poroso 120) es que pueden deshidratarse y reducirse de tamaño antes de la implantación. La deshidratación del implante 100 crea una geometría única para una fácil implantación con contracción tanto del hidrogel macizo como del hidrogel poroso (diámetro de la capa superior) 110, 120, y ningún cambio en las dimensiones de la base rígida porosa 130, junto con el que puede formar una forma trapezoidal (figura 2A). Después de la implantación, la capa de hidrogel 110, 120 se expandirá para llenar el defecto (figura 2B).

Estos cambios geométricos facilitan: (i) implantación del dispositivo 100; (ii) adición de agentes suplementarios en el momento de la implantación; y (iii) expansión del hidrogel macizo y poroso 110, 120 para llenar completamente el defecto sellando los márgenes del defecto respecto al flujo de fluido que puede causar quistes en el hueso u otro tejido.

En una cuantificación de los cambios en el diámetro del hidrogel después de la deshidratación, estos muestran aproximadamente una disminución del 44% del diámetro en la superficie superior y aproximadamente una disminución del 31% del diámetro en la superficie inferior desde el tamaño inicial del hidrogel (figura 3A). Hubo un cambio más pequeño de la altura del hidrogel 110, 120 con aproximadamente una disminución del 22% del grosor desde el grosor pre-deshidratado (figura 3B). Véase el ejemplo 4. Cambios óptimos en el tamaño del hidrogel es de aproximadamente el 10% al 50% de su tamaño original sin embargo, la disminución de la longitud, anchura y grosor del hidrogel puede alterarse cambiando la porosidad del hidrogel, la reticulación de las cadenas poliméricas, y/o la velocidad de evaporación de la fase acuosa.

Dado que la parte de hidrogel del dispositivo 100 se diseñó para crear un ajuste por presión con el tejido nativo circundante, la deshidratación facilita la implantación del dispositivo haciendo el diámetro del hidrogel más pequeño que el tamaño del el defecto en el que se implantará. La fijación inicial del dispositivo 100 es a través de la interfase base rígida porosa-hueso. Sin embargo, horas después de la implantación, la parte de hidrogel 110, 120 del dispositivo 100 se habrá rehidratado completamente, de modo que pueda producirse la interacción cartílago-hidrogel.

Una vez deshidratada, la superficie de la capa de hidrogel es más rígida que en el estado hidratado, permitiendo de este modo que la superficie de hidrogel superior sea presionada al interior del sitio del defecto en el momento de la cirugía.

Los tiempos de rehidratación para los implantes se caracterizaron tal como se muestra en el ejemplo 5 y las figuras 4A y 4B. El hidrogel macizo 110 y la capa de hidrogel poroso 120 del implante 100 se rehidrataron a diferentes velocidades con el hidrogel macizo rehidratándose en aproximadamente 2 horas y la capa de hidrogel poroso 120 rehidratándose completamente en aproximadamente 1 hora.

Basándose en el trabajo realizado por Ng y col.2012, el ajuste por presión óptimo está entre aproximadamente el 8% y aproximadamente el 40% de interferencia de interfase. El porcentaje de interferencia de interfase depende de la rigidez del material de hidrogel y puede ser determinado por los expertos en la materia. Para la parte de hidrogel 5 110, 120 del implante 100 fabricada en el ejemplo 1, se descubrió que aproximadamente un 15% de interferencia entre el defecto y el hidrogel dio la mejor integración de implante/borde de cartílago. La caracterización de los hidrogeles del ejemplo 1 a partir de sus estados hidratado inicial, deshidratados y rehidratados mostró una disminución de aproximadamente el 46% del tamaño de los hidrogeles desde los estados hidratado inicial a deshidratado, y una disminución de aproximadamente el 8% en el tamaño de los hidrogeles desde el estado 10 rehidratado inicial al rehidratado completamente. Esta información se usó para crear hidrogeles que inicialmente fueron un 8% más grandes que el ajuste por apriete del 15% deseado (por ejemplo, tamaño de hidrogel hidratado inicialmente de 10 mm de diámetro con un tamaño rehidratado final de 9,20 mm de diámetro que se colocará en el interior de un defecto de 8 mm). Sin embargo, usando el hidrogel de 10 mm de diámetro, el diámetro rehidratado promedio del hidrogel de PVA fue de 9,10 mm dando un ajuste por apriete de aproximadamente el 13,75%. Usando 15 estas directrices, parámetros y el tamaño del defecto, un experto en la materia puede determinar el tamaño inicial para fabricar la parte de hidrogel final del implante basándose en el tamaño deseado final del implante y el cambio de tamaño cuando el hidrogel se deshidrata y se rehidrata.

Además, dado que la velocidad de rehidratación del hidrogel macizo 110 difiere de la del hidrogel poroso 120, esto 20 da tiempo para que el hidrogel poroso 120 se rehidrate con los fluidos del propio paciente o se pre-hidrate con agentes tales como sangre, plasma rico en plaquetas, o proteínas, que pueden contener factores de crecimiento que pueden facilitar la migración celular al interior del hidrogel poroso. Tal como se muestra en la figura 5, la periferia del hidrogel poroso se llena de sangre a medida que se rehidrata y se expande, mientras que el hidrogel macizo permanece deshidratado.

25 La parte de hidrogel del implante (el hidrogel macizo (por ejemplo, un núcleo) y el hidrogel poroso) puede fabricarse mediante el procedimiento novedoso descrito a continuación y en la patente de Estados Unidos de propiedad común N.º 8.557.270o mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica.

### 30 **La base rígida porosa**

La base rígida porosa 130 del presente implante 100 tiene tres funciones, porta carga, proporciona fijación inicial para la capa de hidrogel en el tejido, y permite la migración celular desde el tejido circundante al interior del implante 100 para generación de la matriz dentro de los poros, permitiendo de este modo simultáneamente la integración a 35 partir tanto del cartílago como del hueso.

La base rígida porosa 130 puede estar hecha a partir de cualquier material que es lo suficientemente resistente para portar carga en el sitio de la lesión o defecto, y es poroso. El material preferido para la base rígida porosa 130 incluye, aunque sin limitación hueso, metal, poliétercetona (PEKK), poliéterétercetona (PEEK) y vidrio 40 bioactivo (por ejemplo, óxido de silicón, óxido de sodio). Esta base rígida porosa 130 debe tener paredes que contienen microporos que varían entre aproximadamente 150 y 500  $\mu$ m de diámetro.

La base rígida porosa 130 también puede tener muchas características diferentes, incluyendo aunque sin limitarse a, un escalón en la interfase hidrogel-base y estructuras macroporosas para mejorar la inmovilización mecánica entre 45 las dos capas, y un ahusamiento en la parte inferior de la base rígida porosa 130 para permitir el alineamiento del dispositivo 100 con el defecto.

El primer aspecto único de la presente invención es la interfase entre el hidrogel y la base rígida porosa diseñada para maximizar la integración entre estas capas muy diferentes. Esta interfase usa características geométricas 50 específicas (por ejemplo, agujeros macro- y microporosos y escalones) combinadas con el uso de una capa intermedia de polímero, tal como alcohol poli(vinílico), poli(vinil)pirrolidona, u otras soluciones poliméricas líquidas.

Las figuras 6A y 6B muestran configuraciones de muestra. La figura 6A, ejemplo II muestra la base rígida porosa 130 con una prolongación 132 hasta el área superficial de la base con la inclusión de estructuras macroporosas. El 55 ejemplo IV demuestra la adición de un escalón 134 en la base rígida porosa 130, y los ejemplos III, V y VI muestran posibles variaciones en el diseño de las estructuras macroporosas. Los macroporos pueden variar en tamaño entre aproximadamente el 1% y el 90% de la superficie de la base rígida porosa de diámetro y de aproximadamente el 10% al 50% de la profundidad de la base rígida porosa. Para una realización del implante usado para el tratamiento y la reparación de defectos osteocondrales, se usa una base rígida porosa con un único macroporo con dimensiones 60 de aproximadamente 2 a 4 mm de diámetro y de aproximadamente 1 a 5 mm de profundidad en el centro. Pueden

usarse bases rígidas porosas con más de un macroporo con los macroporos variando en tamaño entre 1 y 2 mm de diámetro y de 1 a 3 mm de profundidad.

Otro aspecto único de la base rígida porosa 130 es que está conformado en un ahusamiento ligero pero largo (mostrado en 135 en la figura 7A) para facilitar la inserción. La base de la base rígida porosa 130 puede estar ahusada de aproximadamente 1° a aproximadamente 10° con aproximadamente 3,8-4,0° siendo el más preferido. Esto se realiza para facilitar la inserción del implante (figuras 7A y 7B). Este ahusamiento 135 permite el autoalineamiento del implante 100 con los bordes del defecto, impidiendo de este modo la implantación del dispositivo 100 con alineamiento erróneo.

10 Para uso en hueso, la base rígida porosa debe ser osteoinductora, lo que significa que tiene adicional por el crecimiento óseo hacia el interior.

### Agentes suplementarios

15 Otros agentes pueden añadirse opcionalmente al implante 100, externa o internamente. Cualquier agente que facilite la migración, integración, regeneración, proliferación y el crecimiento de células en el interior y alrededor del implante, y/o la lesión o defecto, y/o promueve la curación de la lesión o defecto, y/o son condrógenos y osteógenos, es decir, construyen hueso y cartílago, puede añadirse al implante.

20 Estos agentes incluir, aunque sin límite a, citoquinas, quimioquinas, quimioatrayentes, antimicrobianos, antivirales, antiinflamatorios, proinflamatorios, moléculas regeneradoras de hueso o cartílago, sangre, componentes sanguíneos, plasma rico en plaquetas, y como combinaciones de los mismos, específico para la lesión o defecto que está siendo tratado, reparado, y/o reemplazado. La adición de estos componentes se puede realizar empapando el hidrogel deshidratado en el agente durante aproximadamente 15 minutos antes de la implantación para permitir que el hidrogel poroso se rehidrate con el agente. El implante se puede suministrar a continuación, tal como se describe a continuación al interior del defecto con el agente en el hidrogel poroso.

30 Las citoquinas para uso en la invención incluyen, aunque sin límite a, interleuquinas (por ejemplo, IL-13), interferones, factor de crecimiento transformante (TGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de insulina (IGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento dérmico, factor de células madre (SCF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), factor derivado de células estromales 1, factor de Steel, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), angiopoyetinas (Ang), factor de crecimiento de hepatocitos, factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1), factores estimulantes de colonias, trombopoyetina, eritropoyetina, fit3-ligando y factor de necrosis tumoral ~~□□□□□□~~ como combinaciones de los mismos.

Las quimioquinas incluyen, aunque sin limitarse a, quimioquinas CC, CXC, C y CX<sub>3</sub>C.

40 Los quimioatrayentes incluyen, aunque sin límite a, proteína morfogénica ósea (BMP), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y factor de crecimiento transformante (TGF).

Estas quimioquinas, citoquinas y quimioatrayentes tendrán la capacidad de estimular la migración celular, la proliferación y la regeneración alrededor de y en el interior del defecto o lesión, así como promover la adhesión y la síntesis de la matriz extracelular.

50 Los agentes antimicrobianos incluyen, aunque sin límite a, antibióticos 3-lactámicos, tales como cefoxitina, n-formamidoil tienamicina y otros derivados de tienamicina, tetraciclinas, cloranfenicol, neomicina, gramicidina, bacitracina, sulfonamidas, antibióticos aminoglucósidos tales como gentamicina, kanamicina, amikacina, sisomicina y tobramicina, ácidos nalidíxicos y análogos tales como norfloxican, la combinación antimicrobiana de fluoroalanina/pentizidona y nitrofurazonas.

Los agentes antiinflamatorios son agentes que inhiben o previenen una respuesta inmunitaria *in vivo*. Los ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen: agentes que inhiben la migración de leucocitos hacia el área de la lesión ("agentes que impiden la migración de leucocitos"); y antihistamínicos. Los agentes que impiden la migración de leucocitos representativos incluyen, aunque sin limitarse a, sulfadiazina de plata, ácido acetilsalicílico, indometacina y Nafazatrom. Los antihistamínicos representativos incluyen, aunque sin limitarse a, pirilamina, clorfeniramina, tetrahidrozolina, antazolina y otros antiinflamatorios tales como cortisona, hidrocortisona, beta-metasona, dexametasona, fluocortolona, prednisolona, triamcinolona, indometacina, sulindac, sus sales y su sulfuro correspondiente.

Los agentes proinflamatorios se añadirían a un implante o parche cuando se desea la generación de tejido cicatricial para aumentar la estabilidad del implante, tal como cuando el implante se implanta en un defecto de la fascia o el anillo para permitir la cicatrización del tejido cicatricial de una manera controlada.

5

Los agentes adicionales que se pueden incluir o añadir al parche o implante podrían incluir, por ejemplo: aminoxilos, furoxanos, nitrosotioles, nitratos y antocianinas; nucleósidos, tales como adenosina; y nucleótidos, tales como adenosín difosfato (ADP) y adenosín trifosfato (ATP); neurotransmisores/neuromoduladores, tales como acetilcolina y 5-hidroxitriptamina (serotonina/5-HT); histamina y catecolaminas, tales como adrenalina y noradrenalina; moléculas lipídicas, tales como esfingosina-1-fosfato y ácido lisofosfatídico; aminoácidos, tales como arginina y lisina; péptidos tales como las bradiquininas, sustancia P y péptido relacionado con el gen de calcio (CGRP) y las proteínas, tales como insulina, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y trombina.

Otros agentes pueden incluir compuestos farmacéuticamente activos, hormonas, enzimas, ADN, ADN plasmídico, ARN, siRNA, virus, proteínas, lípidos, moléculas proinflamatorias, anticuerpos, nucleótidos antisentido y ácidos nucleicos transformantes o combinaciones de los mismos.

También pueden añadirse adhesivos al implante. Un adhesivo preferido particular es el descrito en lapatente de Estados Unidos de propiedad común N.º 8.440.618. Dichos adhesivos son restos químicos y biológicos que tienen la capacidad de unirse a un componente de la matriz extracelular del tejido huésped tras la implantación. Tras la implantación, el resto de la composición permitiría al implante integrarse con los componentes de la matriz extracelular del tejido huésped en un corto período de tiempo. En una realización preferida, el resto se uniría con colágeno, por lo tanto, cualquier tejido que contenga colágeno en su matriz extracelular es un candidato para la implantación de la composición.

25

En una realización preferida, el resto es químico, y en una realización la más preferida, contiene un grupo químicamente reactivo, tal como un carbonato ("carbonato abierto" u "OC").

En otra realización preferida, el resto es biológico. Los restos biológicos se derivarían de organismos vivos o mediante ingeniería de proteínas, y podrían incluir, aunque sin limitarse a, proteínas, subdominios proteicos y proteínas mutadas con afinidad alterada por un ligando, en particular, colágeno. Una fuente de restos biológicos serían las bacterias, incluyendo aunque sin limitarse a *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus mutants*. Otras fuentes serían proteínas de unión a colágeno de mamífero, tales como decorina. Un resto biológico preferido es una proteína derivada de *Staphylococcus aureus*, codificada por el gen de adhesión de colágeno, CNA.

El implante también puede comprender agentes que aumentan la resistencia del hidrogel macizo incluyendo aunque sin limitarse a, fibras poliméricas, nanofibras de carbono, radicales libres (para potenciar la reticulación) y agentes de modificación química del hidrogel.

40

#### **Procedimiento de fabricación ejemplar**

Para obtener el implante que cumple los criterios descritos anteriormente, el procedimiento de fabricación puede comprender al menos las siguientes etapas:

45

1. preparación de la parte de hidrogel/polímero 110, 120 del implante 100, tanto la parte maciza 110 como la parte porosa 120, preferentemente a partir de una esponja interconectada hecha de o que contiene un polímero degradable o biodegradable;
2. preparación de la base rígida porosa 130 creando características geométricas tales como macroporos y escalones, y llenando las características geométricas, por ejemplo, macroporos, con un polímero no biodegradable;
3. ensamblar el implante 100 colocando la parte de hidrogel 110, 120 sobre la superficie superior de la parte base rígida porosa 130 y reticulando el hidrogel 110, 120 al polímero en la base rígida porosa 130;
4. retirada del polímero biodegradable o degradable desde la esponja en la parte de hidrogel 110, 120 del implante 100 para formar una red macroporosa en al menos una parte de la parte de hidrogel 120 del implante 100; y
5. deshidratación de la parte de hidrogel 110, 120 del implante 100.

50

55

#### **Preparación de la parte de hidrogel del implante**

60

La preparación de la parte de hidrogel/polímero 110, 120 del implante 100 puede fabricarse mediante el procedimiento divulgado y reivindicado en la patente de Estados Unidos de propiedad común N.º 8.557.270.

5 La parte de hidrogel 110, 120 del implante 100 se prepara preferentemente usando una esponja interconectada que está hecha de o contiene un polímero biodegradable. La esponja se hidrata en primer lugar y a continuación el agua se reemplaza con soluciones de polímero no biodegradable, se reticular el polímero no biodegradable, se ahueca la esponja, se llena la esponja con una solución de polímero no biodegradable, y se reticular el polímero no biodegradable en el hidrogel macizo (núcleo). Este proceso se muestra de manera general en la figura 9.

10 Las esponjas de gelatina, que son el material de partida preferido, son productos de gelatina absorbibles estériles usados para controlar hemorragias. Están disponibles en el mercado de Ethicon-Johnson & Johnson, Pfizer, Baxter y Medtronic. La esponja también puede estar hecha de o contener otros polímeros biodegradables incluyendo, aunque sin limitarse a, colágeno, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, quitosana y alginato o sustancia degradable tal como sales y polietilenglicol.

15 Además, el tamaño, la porosidad y el grosor de pared de la esponja se pueden variar dependiendo de las necesidades del implante final.

20 La esponja se hidrata empapándola en agua desionizada durante de 1 hora a 5 días, con aproximadamente 12 horas siendo preferidas. Un experto en la materia sería capaz fácilmente de determinar una cantidad de tiempo suficiente donde la esponja está saturada con agua.

25 La esponja se centrifuga a continuación para retirar las burbujas de aire atrapadas. El procedimiento preferido es a 3000 g durante 1 hora a una vez, 3-5 veces, con agitación suave entre las centrifugaciones para restaurar la forma original. Sin embargo, un experto en la materia podría determinar fácilmente el alcance de centrifugación necesario para retirar burbujas de aire de la esponja. Otra técnica es la aplicación intermitente de un vacío durante 30 minutos activo y 30 minutos inactivo, con agitación entre las etapas de vacío, durante 3-5 veces.

30 La siguiente etapa en el procedimiento que no forma parte de la invención es el reemplazo del agua en la esponja con alcohol poli(vinílico) o PVA. Aunque se prefiere PVA, puede usarse cualquier polímero no biodegradable que tenga propiedades mecánicas que pueden controlarse por separado variando la concentración de polímero y/o el procedimiento de polimerización tal como congelación/descongelación.

35 Las propiedades mecánicas del dispositivo final se determinan mediante la concentración final del PVA en el dispositivo. Generalmente, cuanto mayor sea la concentración final de PVA en el dispositivo, más rígido será el dispositivo. Un dispositivo con una mayor concentración de PVA puede soportar, generalmente, una mayor carga.

40 El PVA se sustituye en la esponja con agitación suave por etapas de concentración creciente hasta la concentración deseada. Se preparan soluciones de PVA de concentración variable y las esponjas se empapan hasta que se obtiene la concentración deseada. Las soluciones de PVA varían desde soluciones del 1% al 40% de peso/volumen, hasta la concentración final deseada, con la concentración final preferida de los armazones de PVA variando del 10% al 40%. La concentración final preferida dependerá del uso final del armazón, según lo determinado por el experto en la materia. El procedimiento preferido es empapar la esponja con de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% de PVA hasta una concentración final del 10% de PVA.

45 Los hidrogeles de PVA se someten a continuación a una serie de ciclos de congelación/descongelación. El PVA ofrece la ventaja de reticularse físicamente usando ciclos de congelación/descongelación, sin necesidad de utilizar agentes reticulantes potencialmente tóxicos. Durante la congelación, el agua se congela y hace que se formen regiones con muchas reticulaciones de PVA. A medida que las cadenas de PVA entran en estrecho contacto entre sí, puede producirse la formación de cristales y el puente de hidrógeno entre las cadenas. Estas interacciones permanecen intactas después de la descongelación y, por lo tanto, crean una red tridimensional. Por lo tanto, las propiedades mecánicas del hidrogel pueden controlarse aumentando el número de ciclos de congelación/descongelación de manera que se pueda aumentar la cantidad de puentes de hidrógeno y la formación de cristalitas. El aumento en los ciclos de congelación/descongelación aumenta la resistencia de la construcción. Las propiedades mecánicas también pueden controlarse mediante la duración y la velocidad de congelación y descongelación.

50 El procedimiento preferido implica congelar la construcción a aproximadamente -20°C durante aproximadamente 20 horas y a continuación descongelar la construcción a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 4 horas. Sin embargo, esta parte del proceso puede ser fácilmente variada por el experto en la materia con el fin de variar las

60

propiedades mecánicas de la construcción, según se desee. Se pueden variar tanto el número de horas de congelación y/o descongelación así como el número de ciclos. Por ejemplo, el número total de ciclos de congelación/descongelación puede variar de 1 a 8. La construcción se puede congelar en cada intervalo durante un tiempo que va de 4 a 24 horas, prefiriéndose 20 horas. El tiempo de descongelación puede variar de 4 a 12 horas, prefiriéndose 4 horas.

Aunque el PVA es el polímero no biodegradable preferido, y la congelación/descongelación es el procedimiento preferido para la reticulación del PVA, pueden usarse otros polímeros no biodegradables y procedimiento conocidos en la técnica para reticular dichos polímeros.

- 10 Para obtener un implante con un hidrogel macizo 110 en el centro (un núcleo), el centro del hidrogel poroso se retira mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica. Se prefiere usar una plantilla de centrado personalizada, tal como se muestra en la figura 10A y en el ejemplo 1. Sin embargo, también se puede usar un troquel de corte concéntrico mostrado en la figura 10B. Después de eliminar el material de hidrogel en el centro, se llena con un
- 15 polímero líquido y se somete a una reticulación adicional, preferentemente mediante ciclos de congelación/descongelación adicionales. De nuevo, el número de ciclos de congelación/descongelación puede variar de 1 a 8, prefiriéndose 6. El polímero líquido que se puede usar se elige del grupo que comprende polivinilpirrolidona, poli(acrilamida), polietilenglicol, poliuretano, prefiriéndose el alcohol polivinílico.
- 20 Después de que se realizan los ciclos de congelación/descongelación, la parte de hidrogel se puede recortar a un tamaño deseado dependiendo del tamaño del defecto o lesión que está siendo reemplazado, reparado o tratado. El grosor preferible de la parte de hidrogel final varía de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 7 mm de grosor.
- 25 Para obtener un implante con capas alternas de hidrogel poroso y macizo, el hidrogel poroso se prepara usando el procedimiento descrito anteriormente, y se corta en secciones. Se añade polímero adicional a algunas de las tiras y se realiza una reticulación adicional para obtener secciones que comprenden un hidrogel macizo. A continuación, las secciones o tiras de hidrogel poroso e hidrogel macizo se pueden alternar y reticular entre sí usando de 3 a 8 ciclos de congelación/descongelación. El hidrogel poroso y macizo alterno puede recortarse a continuación al grosor y la
- 30 longitud deseados, con un grosor que varía de aproximadamente 0,5 mm a 0,7 mm de espesor y la longitud preferida varía de aproximadamente 1 mm a 5 mm de largo.

#### **Preparación de la base rígida porosa**

- 35 La base rígida porosa 130 puede fabricarse para contener muchas características diferentes, incluyendo aunque sin limitarse a, un escalón en la interfase hidrogel-base y estructuras macroporosas para mejorar la inmovilización mecánica entre las dos capas, y un ahusamiento en la parte inferior de la base rígida porosa para permitir el alineamiento del dispositivo con el defecto. Las figuras 6A-B y 7A-B muestran estas características descritas anteriormente.
- 40 Un material preferido para la base rígida porosa incluye aunque sin limitación, hueso, metal, poliétercetonacetona (PEKK), poliéterétercetonona (PEEK) y vidrio bioactivo (por ejemplo, óxido de silicón, óxido de sodio). Esta base rígida porosa debe contener microporos que varían entre aproximadamente 150 y 500 m de tamaño
- 45 Macroporos que varían entre aproximadamente el 1% y el 90% del diámetro de la base rígida porosa y de aproximadamente el 10% al 50% de la profundidad de la base rígida porosa se crean en la superficie de la base rígida porosa, que contiene microporos, para aumentar adicionalmente el entrelazamiento entre el hidrogel y la base rígida porosa (figura 6B). Para una realización preferida del implante para defectos osteocondrales, puede usarse un único macroporo con dimensiones de 2 a 4 mm de diámetro y de 1 a 5 mm de profundidad en el centro del implante.
- 50 También pueden crearse bases rígidas porosas con múltiples macroporos en el intervalo de 1 a 2 mm de diámetro y de 1 a 3 mm de profundidad.

#### **Ensamblaje del implante, retirada de la esponja de colágeno y deshidratación**

- 55 Crear una interfase robusta que incluye los componentes tanto porosos como no porosos requiere especificaciones de fabricación y diseño específicas en esa interfase.

Los macroporos en la base rígida porosa 130 se llenan con una solución polimérica líquida que varía de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 20% de polímero en agua desionizada. Los polímeros que pueden

60 usarse, incluyen, aunque sin limitarse a, polivinilpirrolidona, poli(acrilamida), polietilenglicol y poliuretano, con alcohol

polivinílico siendo preferido. La fina capa de polímero líquido usada para llenar los macroporos se inyecta a continuación por toda la base porosa usando una jeringa u otro dispositivo. El polímero líquido se infiltra a continuación en los poros por presurización. La presurización puede conseguirse desplazando un volumen conocido de polímero, aplicando presión positiva (por ejemplo, un peso conocido para empujar al polímero al interior de la base rígida porosa), o usando presión negativa (por ejemplo, un vacío). Esto mejora el entrelazamiento del hidrogel con la base rígida porosa.

A continuación, el hidrogel macizo-poroso se coloca sobre la superficie superior de la base rígida porosa con el polímero líquido. El implante ensamblado se sometió a continuación a cualquier procedimiento que permita que la interfase de parte de hidrogel y el polímero líquido se reticulen. Un procedimiento preferido es la reticulación física tal como un ciclo de congelación/descongelación. Véase la figura 11.

La esponja de colágeno se puede retirar a continuación de la parte de hidrogel del implante mediante cualquier técnica que incluye aunque sin limitarse a, digestión enzimática, y el implante completo se deshidrata antes de la esterilización y la implantación, lo que da como resultado cambios geométricos únicos en la capa de hidrogel descrita anteriormente. Este proceso permite que la construcción deshidratada más rígida se inserte de forma segura en el defecto en el momento de la cirugía, mientras que también garantiza que, cuando el implante se rehidrate, se expandirá para llenar el sitio del defecto.

## 20 **Procedimiento de implantación ejemplar**

Tal como se ha descrito anteriormente, la función mecánica del implante 100 es mejorada por la superficie del hidrogel que es contigua o ligeramente protuberante respecto a la superficie del tejido adyacente donde el implante es implantado. Con esto en mente, se ideó un procedimiento de implantación para garantizar que la superficie del hidrogel esté alineada apropiadamente con la superficie del tejido adyacente. Este procedimiento es como sigue:

1. Una herramienta de alineamiento 200 (las figuras 13A-D muestran la herramienta de alineamiento 200 con una cánula interna 210 formada en su interior) se coloca sobre la superficie del tejido que rodea al defecto o lesión. Dicha herramienta de alineamiento 200 es preferentemente curva para coincidir con la curvatura superficial del tejido y está canulado para permitir que un alambre de Kirschner 201 (alambre K) pase a través de la cánula 210 de la herramienta 200 y se inserte en el tejido perpendicular al tejido que rodea al defecto o lesión. Puede usarse cualquier procedimiento conocido en la técnica tal como barridos de CT y MRI para determinar la topografía superficial del tejido para obtener la herramienta de alineamiento 200 con la curvatura apropiada para coincidir con el tejido.
2. Los bordes del defecto o lesión son marcados. Preferentemente, se fabrica una herramienta (véase la herramienta 300 de la figura 14A) que pueda ser transportada sobre el alambre de Kirschner de tal manera que sea concéntrica al alambre de Kirschner. La herramienta se usa entonces para marcar el tejido que rodea el defecto o lesión para crear un borde limpio circular. El corte también puede usarse para determinar el grosor del tejido, tal como cartílago y de este modo, determinar el grosor apropiado de la parte de hidrogel del implante a usar en el paciente. Las figuras 14B y C muestran el marcado del tejido usando la herramienta 300.
3. El tejido que rodea al defecto o lesión es taladrado y se mide la profundidad final del defecto o lesión (véase las figuras 15A-D que muestran el uso de una fresa).
4. Basándose en las dos mediciones, se selecciona el tamaño del implante. El implante puede opcionalmente rehidratarse parcialmente con un agente aproximadamente 15 minutos antes de la implantación.
5. El implante 100 se inserta en una herramienta con un tubo de suministro 400 y el tubo de suministro 400 se coloca sobre o alrededor del defecto o lesión, o viceversa. Una barra 420 se inserta en el tubo de suministro 400 y se usa para insertar el implante 100 en el defecto o lesión hundiendo la barra 420 en el tubo 400. Véase las figuras 16A-E.

En el caso de un defecto osteocondral, no solamente se mide la profundidad final del defecto (es decir, el hueso y el cartílago), el grosor del cartílago también se mide y se hace coincidir con el grosor de la parte de hidrogel del implante teniendo en cuenta la interferencia de interfase y el cambio de tamaño del implante deshidratado frente a rehidratado, tal como se ha descrito anteriormente.

## 55 **Tratamiento, reparación y reemplazo de tejido**

El implante 100 de la presente invención se puede usar para tratar, reemplazar o reparar defectos y/o lesiones en diversos tejidos musculoesqueléticos, en un sujeto que lo necesita, preferentemente un mamífero, y lo más preferentemente un ser humano. Tejido musculoesquelético contemplado para ser tratado, reemplazado o reparado incluye hueso, tendón, ligamentos, cartílago, menisco y los discos de la columna vertebral. Los expertos en la

materia apreciarán que los implantes de la presente invención se puedan implantar en un sujeto usando técnicas y procedimientos operativos, utilizando técnicas tales como resonancia magnética y tecnología guiada por ordenador.

El implante 100 de la presente invención también puede usarse para tratar, reemplazar o reparar defectos y/o lesiones en otros tejidos biológicos, incluyendo aunque sin limitarse a, arterias y vasos sanguíneos y órganos.

### **Kits**

Se podrían proporcionar kits, que podrían incluir el dispositivo 100 de la presente invención, una herramienta para alinear (herramienta 200), una herramienta para cortar o marcar (herramienta 300), una herramienta (tubo de suministro 400) para la inserción del dispositivo 100 en el tejido, los agentes adicionales que se pueden añadir antes de la implantación, y las instrucciones de uso, incluida la determinación del tamaño correcto del implante y la inserción apropiada.

Por ejemplo, el dispositivo 100 de la presente invención podría envasarse en el kit por profundidad total del defecto y contener dispositivos con diferentes alturas de hidrogel que varían de 0,5 mm a 5,0 mm de altura de hidrogel en incrementos de 0,5 mm. Preferentemente la parte de hidrogel 110, 120 del dispositivo 100 en el kit está deshidratada. La altura de la base rígida porosa 130 puede ajustarse, de modo que la altura total del implante permanezca constante para todos los dispositivos incluidos en el kit. El kit puede incluir instrucciones para determinar el tamaño correcto del hidrogel 110, 120 basándose en los parámetros generales del cambio de tamaño cuando el hidrogel 110, 120 es rehidratado.

Las diversas herramientas que se incluirán en el kit, por ejemplo, herramienta de alineamiento 200, herramienta de corte o marcado 300, y herramienta de inserción 400, se pueden modelar partiendo de las usadas en el ejemplo 7.

Los agentes que pueden incluirse para añadir al implante antes de la inserción o implantación se han descrito en detalle anteriormente e incluyen, aunque sin limitarse a, citoquinas, quimioquinas, quimioatrayentes, antimicrobianos, antivirales, antiinflamatorios, proinflamatorios, moléculas regeneradoras de hueso o de cartílago, componentes sanguíneos, plasma rico en plaquetas, y como combinaciones de los mismos, específicas para la lesión o defecto que se trata, repara y/o se reemplaza.

### **Ejemplos**

La presente invención puede entenderse mejor por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes, que se presentan con más detalle para ilustrar las realizaciones preferidas de la invención. No debe interpretarse de ninguna manera que limitan el amplio alcance de la invención.

#### **Ejemplo 1 - Fabricación de la parte de hidrogel del implante**

Todas las técnicas de manipulación y fabricación se realizaron de forma aséptica para minimizar la contaminación con bacterias y otros agentes infecciosos.

Una esponja de colágeno (Ethicon Surgifoam, N.º de ref.: 1974) se empapó en agua desionizada durante una noche hasta que toda la esponja estaba saturada con agua mediante acción por capilaridad. Las esponjas se transfirieron a tubos cónicos de 50 mL y se centrifugaron repetidamente a 3000 g durante 1 hora cada vez, con agitación suave del tubo entre centrifugaciones para restaurar su forma original, hasta que se eliminaron todas las burbujas de aire restantes.

La esponja se impregnó a continuación mediante gradientes crecientes de alcohol polivinílico (PVA) líquido del 1% al 5%, hasta la concentración final deseada del 10% de PVA. La esponja de colágeno impregnada se sometió a continuación a un ciclo de congelación/descongelación (20 horas a -20°C/4 horas a 25°C).

A continuación, se ahuecó la esponja impregnada congelada usando un troquel de corte, y el centro de cada núcleo se retiró usando un troquel de corte y se descartó. Para garantizar que el núcleo eliminado es concéntrico con las paredes exteriores, se usó una plantilla de centrado personalizada tal como se muestra en la figura 10A. El centro del cilindro se llenó con un polímero líquido (20% de PVA) y se sometió a otros 6 ciclos de congelación/descongelación.

Después de los ciclos de congelación/descongelación, la parte de hidrogel del implante se recortó usando un

microtomo de deslizamiento de fase de congelación al grosor deseado.

### **Ejemplo 2 - Fabricación de la parte base rígida porosa del implante**

- 5 Se taladró un cilindro de titanio (Ti6A14V o Ti6A14VELI) con un diámetro de 9 mm y poros de aproximadamente 150 a 500  $\mu\text{m}$  de tamaño y un ahusamiento del 3,8% en la parte inferior, con un agujero adicional (1,3 mm de diámetro y 4,5 mm de profundidad) en la superficie superior de la base. También se creó un escalón de 0,5 mm. Estas bases se diseñaron utilizando un diseño asistido por ordenador y se crearon usando técnicas tales como la fusión por haz de electrones o mediante sinterización de metales por láser.

10

### **Ejemplo 3 - Ensamblaje del implante**

- Tal como se ilustra en la figura 11, los macroporos en la base metálica porosa del ejemplo 2 se llenaron con una solución de PVA baja viscosidad (PVA al 10% o 1,33 molar en agua desionizada), y un volumen de 50  $\mu\text{l}$  del PVA al 20% (o 2,67 molar) se inyectó por toda la superficie del metal poroso usando una jeringa. Se aplicó presión positiva usando un peso conocido de 500 gramos durante 30 segundos para impulsar una solución de PVA líquido al 20% al interior de los poros de la base rígida porosa. Se retiró el peso y se colocó el hidrogel macizo-poroso del ejemplo 1 sobre la superficie superior del metal poroso. El implante ensamblado se sometió a continuación a 3 ciclos de congelación/descongelación (-20°C durante 20 horas/40°C durante 4 horas) para reticular la parte del hidrogel y la interfase de polímero líquido. La esponja de colágeno en la periferia porosa se eliminó por digestión utilizando colagenasa bacteriana (Colagenasa Tipo 2, Worthington Biochemical Corporation) durante 16 horas para crear la estructura de hidrogel poroso interconectado en la parte periférica de hidrogel del implante.

- Después de la digestión con colagenasa, los implantes completados se lavaron al menos 5 veces (10 minutos cada una) en un agitador de laboratorio con agua desionizada y luego se colocaron en alcohol etílico al 100% durante al menos 1 hora con el fin de deshidratar la parte de hidrogel. Los implantes se retiraron luego de la solución de alcohol y se dejaron secar al aire durante al menos 4 horas a temperatura ambiente bajo flujo de aire laminar.

### **Ejemplo 4 - Cambios del tamaño del hidrogel después de la deshidratación**

30

- Los hidrogeles preparados como se describe en el ejemplo 1 se deshidrataron tal como se describe en el ejemplo 3. El hidrogel total, el hidrogel macizo (núcleo) y la periferia o borde poroso se midieron tanto en diámetro como en grosor. El cambio del diámetro del hidrogel después de la deshidratación mostró aproximadamente un 44% de disminución en el diámetro en la superficie superior y aproximadamente un 31% de disminución en el diámetro en la superficie inferior respecto al tamaño inicial del hidrogel (figura 3A). Hubo un cambio más pequeño de la altura del hidrogel con aproximadamente una disminución del 22% del grosor desde el grosor pre-deshidratado (figura 3B).

### **Ejemplo 5 - Tiempos de rehidratación de hidrogel macizo y periferia porosa del hidrogel**

- 40 Los implantes fabricados de acuerdo con el ejemplo 1 y deshidratados como en el ejemplo 3 se rehidrataron empapando los implantes en solución salina tamponada con fosfato a temperatura ambiente. El diámetro y el grosor de todo el hidrogel y el hidrogel macizo (núcleo) se midieron inicialmente, después de la deshidratación, 15 minutos, 1 hora, 2 horas, 6 horas y 4 días después de la rehidratación. Tal como se muestra en la figura 4A, el hidrogel macizo (núcleo) y la periferia del hidrogel porosa del implante se rehidrataron a diferentes velocidades con el hidrogel macizo rehidratándose en aproximadamente 2 horas y la periferia del hidrogel poroso rehidratándose completamente en aproximadamente 1 hora. Se observa poca diferencia en el grosor del hidrogel durante la rehidratación (figura 4B).

### **Ejemplo 6 - Implantación del implante**

50

El implante fabricado usando los ejemplos 1-3 se implantó en el surco troclear de un caballo, usando el siguiente procedimiento:

- La herramienta de alineamiento 200 que se muestra en la figura 13A se usó para colocar un alambre de Kirschner 201 (alambre K) perpendicular a la superficie del cartílago que rodea el defecto (véase la figura 13C). La superficie de la herramienta de alineamiento estaba curvada para coincidir con la curvatura superficial del cartílago. La herramienta de alineamiento se canuló para permitir que el alambre de Kirschner pasara a través de la guía y fuera conducido perpendicularmente a la superficie del cartílago (véase la figura 13B). La herramienta 200 contiene, de este modo, una cánula central (luz) 210 formada en su interior. Se usaron tomografías computarizadas para determinar la topografía superficial del surco troclear del caballo y se hizo coincidir la superficie de la herramienta con la curvatura del cartílago en el surco.

- Se usó una herramienta de marcado de cartílago 300 (figura 14A) para marcar los bordes del defecto. La herramienta de marcado de cartílago se canuló para mantener la alineación perpendicular con la superficie del cartílago mediante el ajuste concéntrico sobre el alambre de Kirschner. La herramienta de marcado de cartílago 300 se usó para marcar los bordes del cartílago para crear bordes limpios alrededor del defecto (figuras 14B y C). Además, al marcar el cartílago respecto a la superficie ósea, se midió efectivamente el grosor del cartílago y se determinó el grosor apropiado de la región del implante del hidrogel que debe usarse en el paciente. Se colocó una fresa de media luna de 9 mm de diámetro 305 (Arthrex, nº de catálogo: 031247) sobre el alambre de Kirschner y se taladró a la profundidad deseada (figura 15A). La figura 15A muestra una línea arqueada que representa la superficie marcada previa (véase la descripción anterior con respecto a las figuras 14A-C). Para el estudio en animales grandes realizado en este ejemplo, la profundidad se mantuvo a aproximadamente 10 mm de la superficie del cartílago. El alambre de Kirschner se retiró y el defecto se limpió de cualquier residuo (figuras 15B y C). Se usó un instrumento de medición 307 de 9 mm de diámetro para medir la profundidad final del defecto (figura 15D).
- 15 Basándose en la profundidad del defecto, se eligió un implante con la misma altura que la profundidad del defecto. Se colocó un tubo de suministro 400 (véase las figuras 16C-D) sobre el defecto, y se alineó visualmente usando las ventanas recortadas 410 en la punta distal. El implante 100 se insertó a continuación en el extremo del tubo de suministro 400 y a continuación se usó una barra de inserción 420 para insertar el implante 100 en el defecto hasta que la superficie del hidrogel 110, 120 quedara al ras con la superficie del cartílago (figura 16E).

20

**Ejemplo 7 - La integración entre el hidrogel y la base rígida porosa resiste fuerzas**

- La integración entre el hidrogel y la base rígida porosa del diseño de implante preferido para los defectos osteocondrales fabricado como se describe en los ejemplos 1-3 se ensayó tanto en cizallamiento como en tensión.
- 25 Para ensayar la integración en cizallamiento, se fijaron la base rígida porosa y el hidrogel tal como se muestra en la figura 8A. El cabezal de corte se movió a una velocidad de 0,03 mm/s para inducir cizallamiento en la interfase de la base rígida porosa y el hidrogel. Usando este procedimiento, se determinó que el esfuerzo cortante a la rotura en el hidrogel y la base rígida porosa era de 0,4 MPa.
- 30 Para determinar la fuerza de integración del implante en tensión, se estableció el implante tal como se muestra en la figura 8B. El plato de carga se desplazó a una velocidad de 0,03 mm/s y el esfuerzo de tracción requerido para separar el hidrogel y la base rígida porosa resultó ser de 0,22 MPa.

- El implante soportó las fuerzas que se esperarían para uso en tratamiento, reparación y reemplazo de defectos osteocondrales.

35

**Ejemplo 8 - Los implantes pueden restaurar la función mecánica normal**

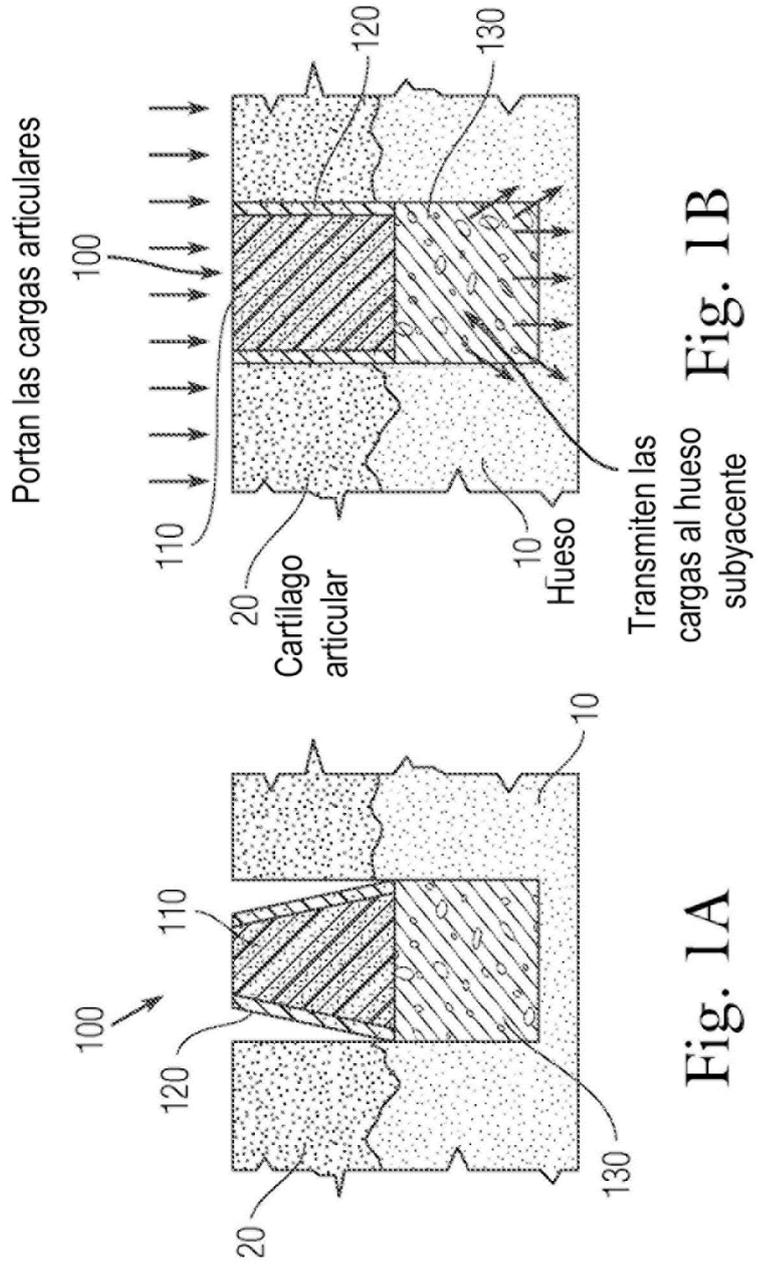
- Los implantes fabricados de acuerdo con los ejemplos 1-3 se ensayaron en rodillas de cadáver humano. El implante se insertó usando la instrumentación diseñada y usando la técnica para implantación descrita en el ejemplo 6. Los implantes se colocaron en el defecto a ras a aproximadamente 0,5 mm de altura protuberantes respecto a la superficie del cartílago articular adyacente en las rodillas de cadáver.

- Los sensores electrónicos de esfuerzo (Tekscan, Inc, South Boston MA) se colocaron bajo el menisco de las rodillas de cadáver en la parte superior de la meseta tibial para medir el esfuerzo en la superficie del cartílago tibial. Las articulaciones de rodillas de cadáver se colocaron en un simulador de rodilla Stanmore y se sometieron deambulación simulada en plano mientras estaban intactas y con un defecto creado. El defecto se llenó entonces con implantes completados tal como se describe en los ejemplos 1-3 que contenían núcleos de PVA macizo con un módulo elástico que varía entre 50 kPa y 500 kPa y 0,5 mm protuberante respecto a la superficie del cartílago.
- 50 Usando esta realización del implante fabricado para tratar, reparar o reemplazar defectos osteocondrales, el esfuerzo de contacto en la superficie del cartílago mostró que los dispositivos fueron capaces de restablecer la carga articular normal dentro del 10% de la condición intacta que tenía un módulo elástico de 100 kPa. Véase la figura 12.

**REIVINDICACIONES**

1. Un implante (100) adecuado para implantación en un mamífero para el tratamiento, la reparación o el reemplazo de defectos o una lesión en tejido musculoesquelético, que comprende:
- 5 un hidrogel macizo (110);  
un hidrogel poroso (120) adyacente al hidrogel macizo (110); y  
una base rígida porosa (130);
- caracterizado porque** el hidrogel macizo (110) y la base rígida porosa (130) portan la carga articular, y la capa de hidrogel poroso (120) y la base rígida porosa (130) permiten la migración celular al interior y alrededor del implante
- 10 (100) y el hidrogel macizo (110) se une a o se integra con la base rígida porosa (130) mediante inmovilización mecánica o entrelazamiento y donde antes de la implantación, el implante (100) es deshidratado de modo que el hidrogel macizo (110) y el hidrogel poroso (120) disminuyan de tamaño y/o cambien de forma y, tras la implantación, el implante (100) se rehidrata y el hidrogel macizo (110) y el hidrogel poroso (120) aumentan de tamaño y/o recuperan sus formas y, donde el hidrogel poroso (120) se rehidrata antes que el hidrogel macizo (110).
- 15
2. El implante de la reivindicación 1, donde el hidrogel poroso (120) rodea uno o más lados del hidrogel macizo (110).
3. El implante de la reivindicación 1, que comprende además una interfase entre: (a) el hidrogel macizo
- 20 (110), y (b) la base rígida porosa (130) que impide la separación entre: (a) el hidrogel macizo (110) y (b) la base rígida porosa (130).
4. El implante de la reivindicación 1, donde, cuando el hidrogel poroso (120) se rehidrata antes que el hidrogel macizo (110), se permite que el hidrogel poroso (120) sobresalga por encima de la base rígida porosa (130)
- 25 y esté configurado para crear un ajuste por presión con un defecto o lesión tras la rehidratación del implante (100).
5. El implante de la reivindicación 4, donde el ajuste por presión **se caracteriza por** una interferencia de interfase entre los hidrogeles y la lesión o defecto de entre aproximadamente el 8% y el 40%.
- 30
6. El implante de la reivindicación 1, donde la base rígida porosa (130) está ahusada en la parte inferior para facilitar la implantación del implante (100).
7. El implante de la reivindicación 1, donde la base rígida porosa (130) tiene microporos que varían entre aproximadamente 150 y 500  $\mu\text{m}$  de diámetro.
- 35
8. El implante de la reivindicación 1, donde la base rígida porosa (130) tiene uno o más macroporos.
9. El implante de la reivindicación 1, donde la parte superior de la base rígida porosa (130) tiene un escalón.
- 40
10. El implante de la reivindicación 1, donde el hidrogel poroso (120) rodea completamente una pared lateral del hidrogel macizo (110).
11. El implante de la reivindicación 1, donde la base rígida porosa (130) está unida solamente al hidrogel
- 45 macizo (110).
12. El implante de la reivindicación 1, donde el hidrogel macizo (110), el hidrogel poroso (120) y la base rígida porosa (130) están todos en contacto entre sí.

-  Hidrogel poroso
-  Hidrogel macizo
-  Base porosa



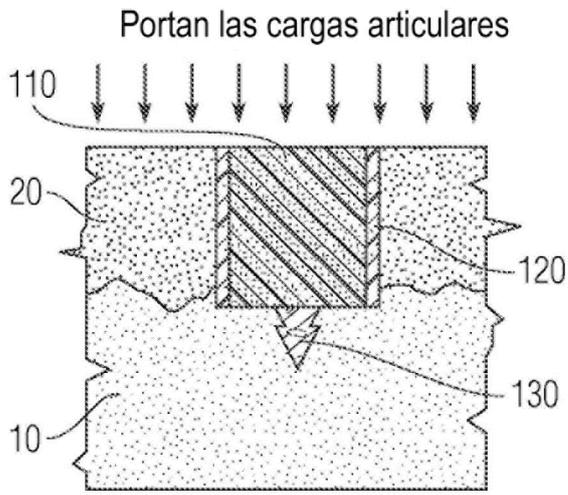
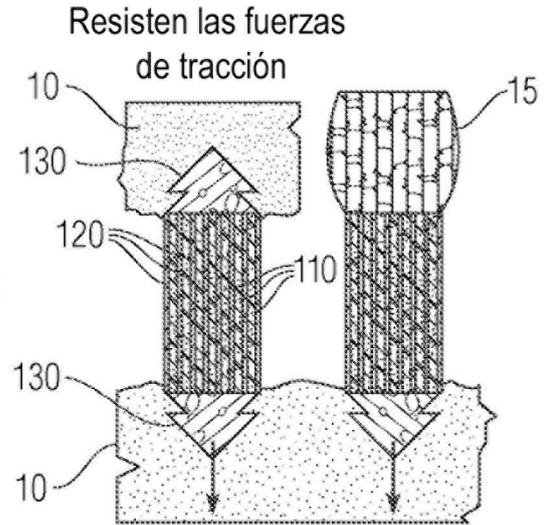
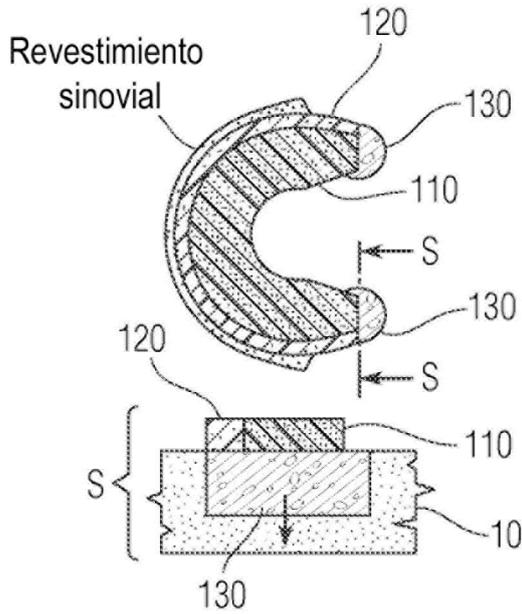


Fig. 1C



Resisten las fuerzas de tracción

Fig. 1D



Resisten las fuerzas de tracción

Fig. 1E

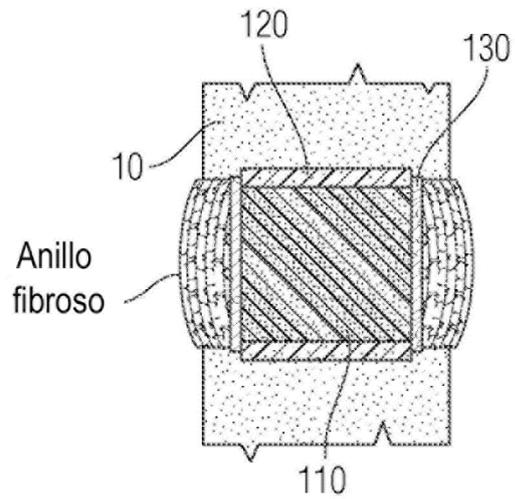


Fig. 1F

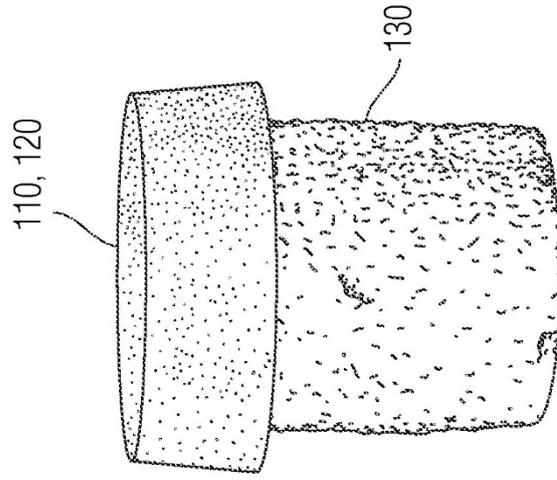


Fig. 2B

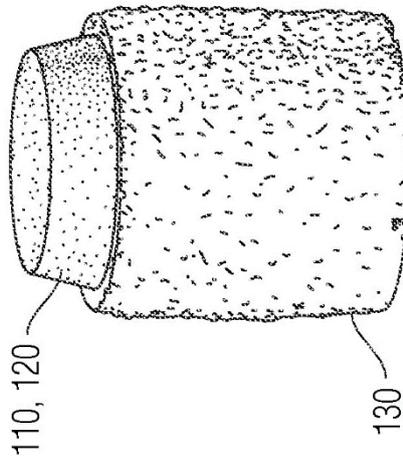


Fig. 2A

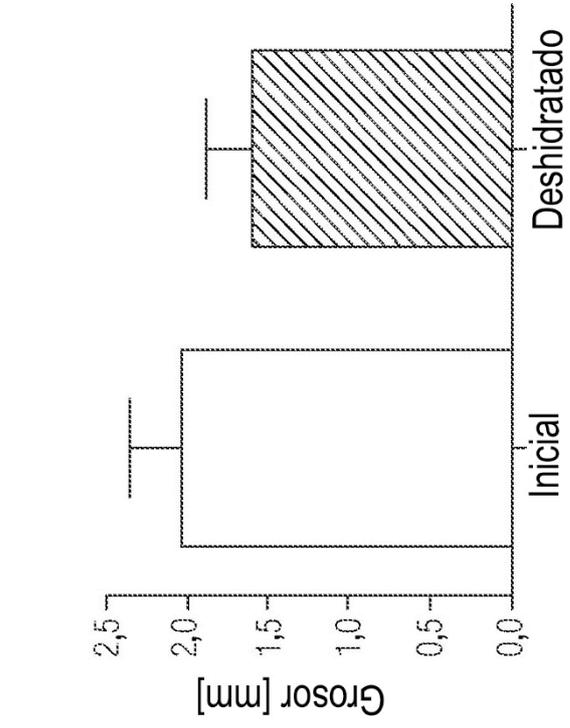


Fig. 3B

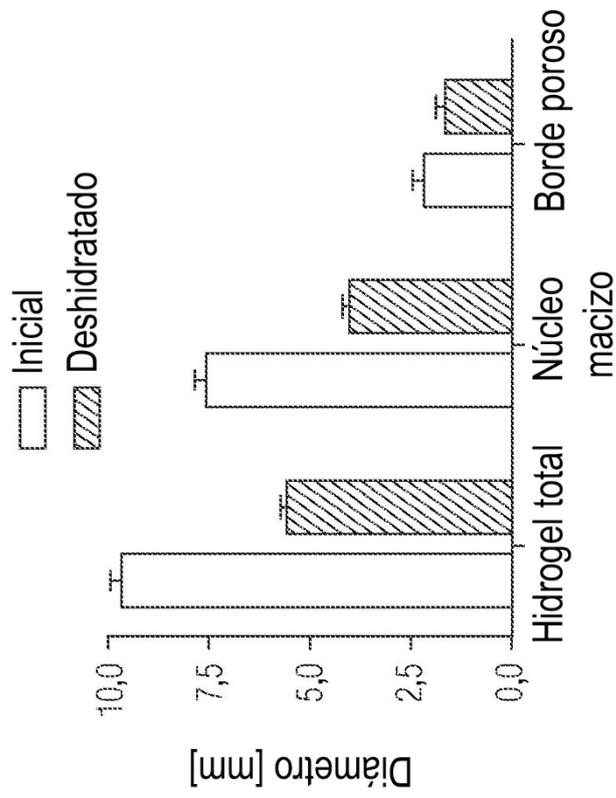


Fig. 3A

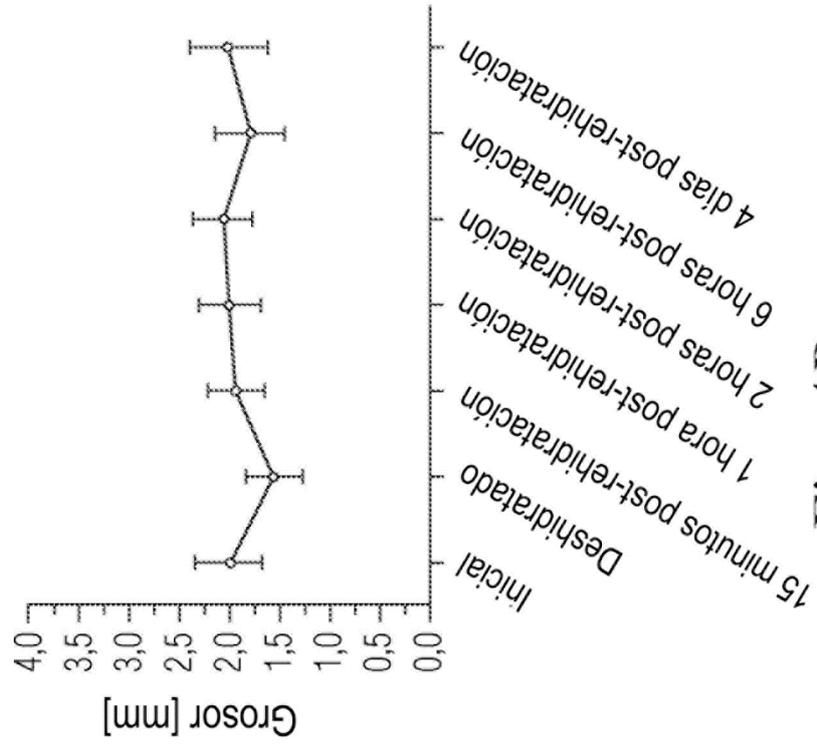


Fig. 4B

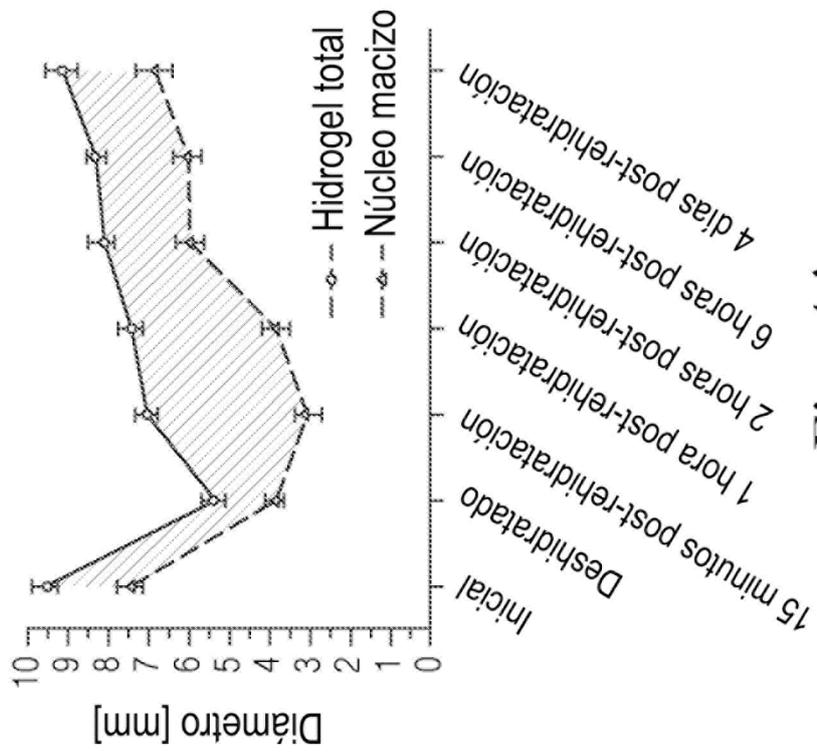


Fig. 4A

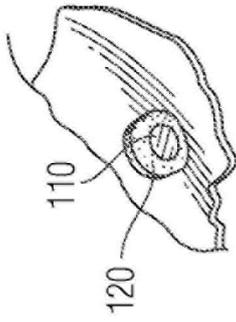


Fig. 5

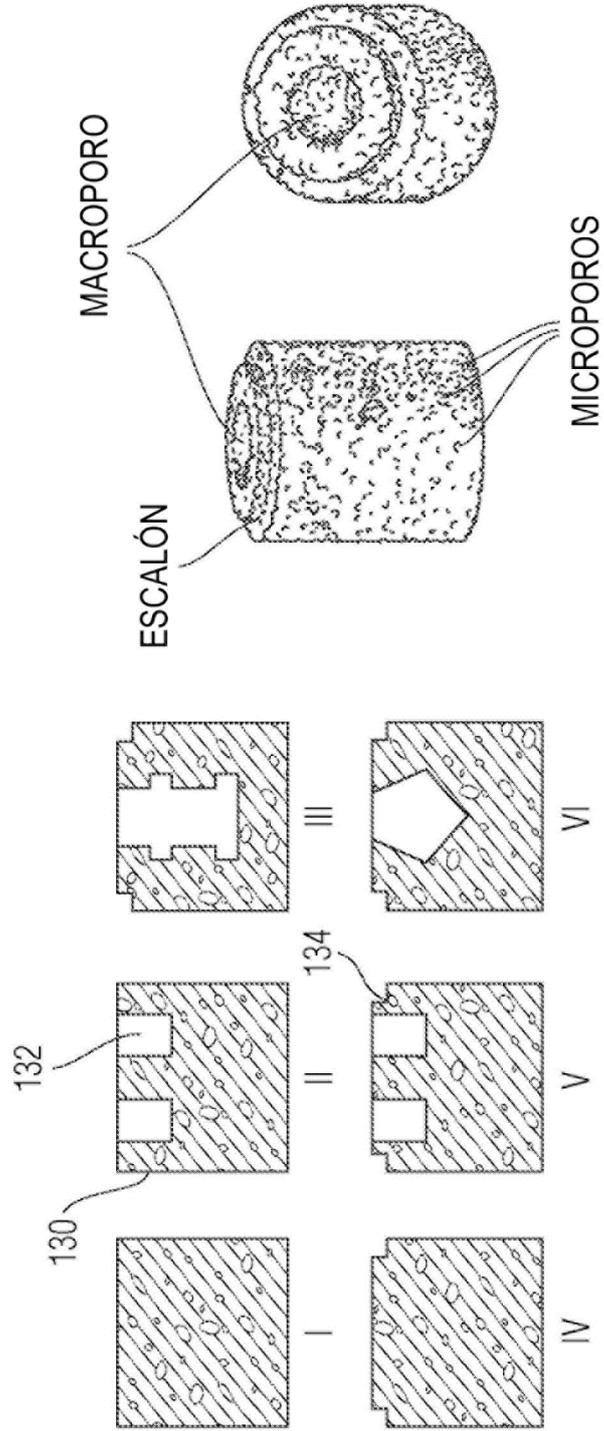


Fig. 6B

Fig. 6A

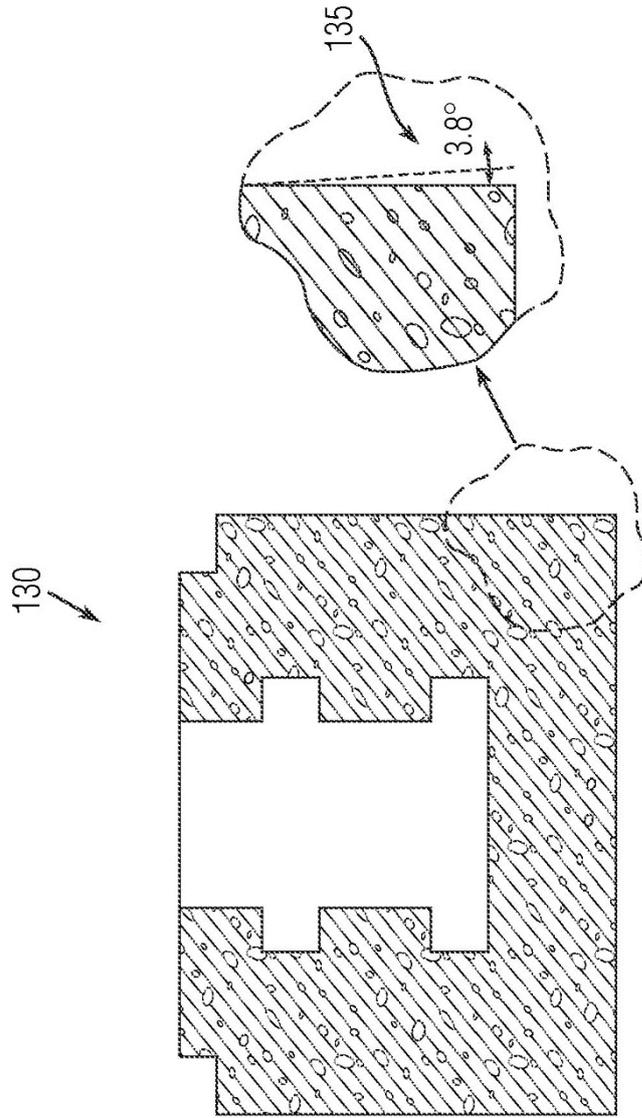


Fig. 7B

Fig. 7A

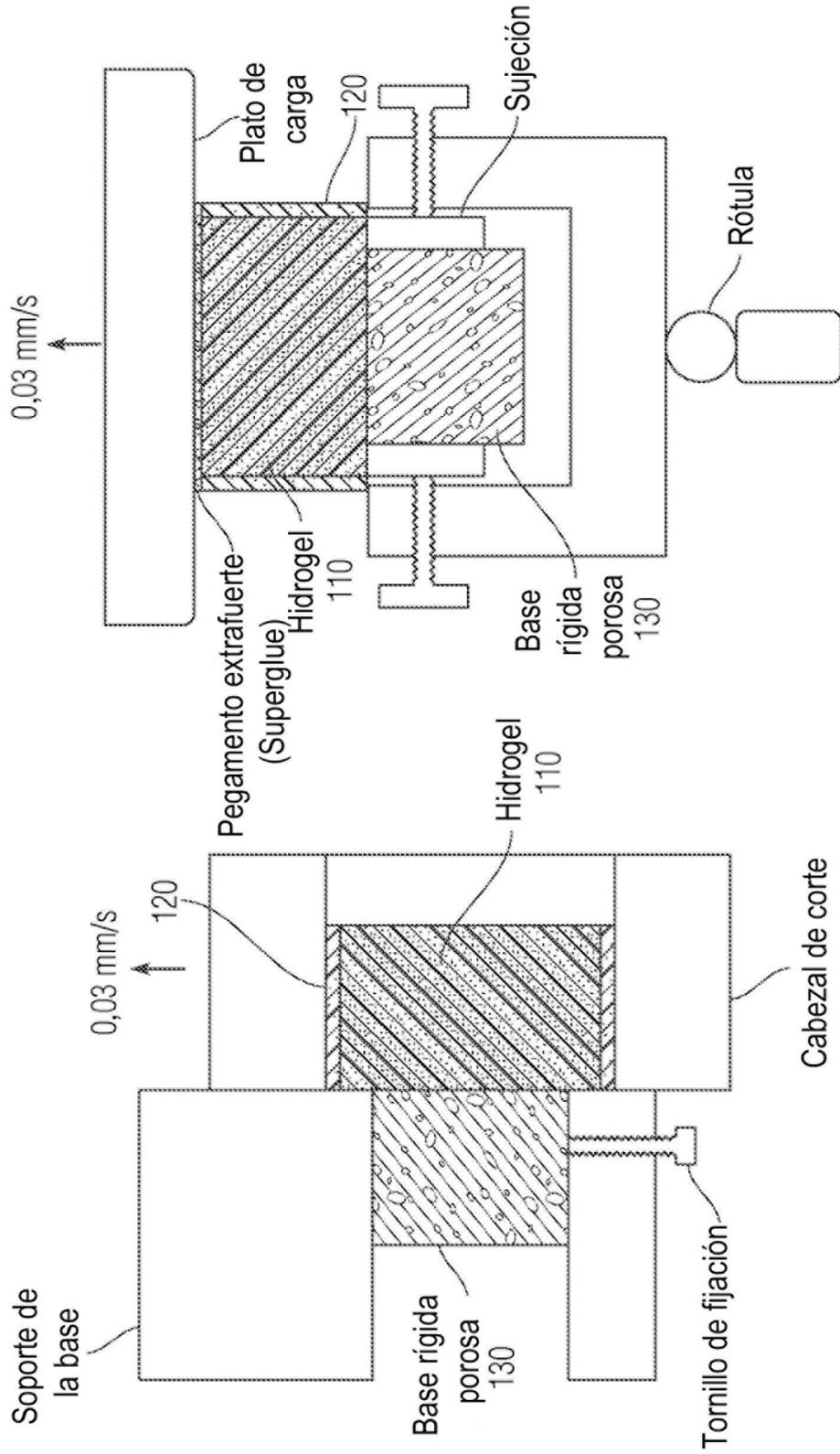


Fig. 8A

Fig. 8B

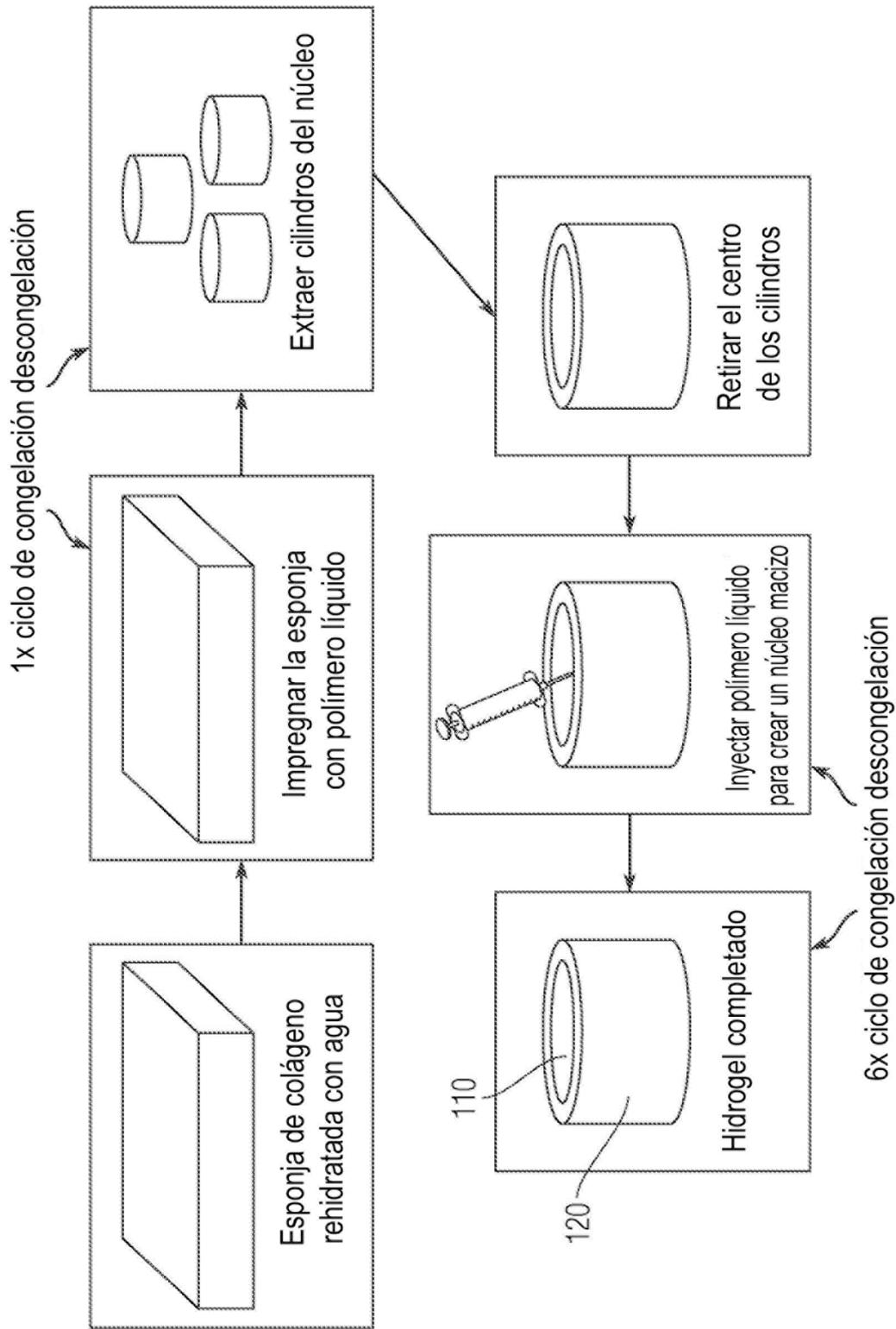


Fig. 9

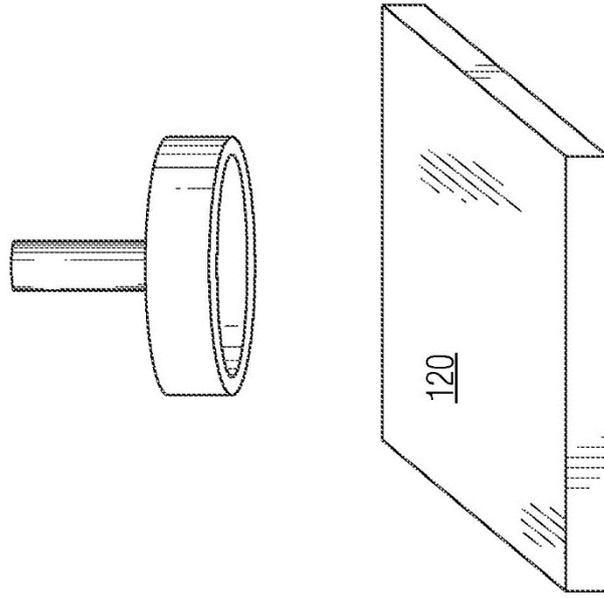


Fig. 10B

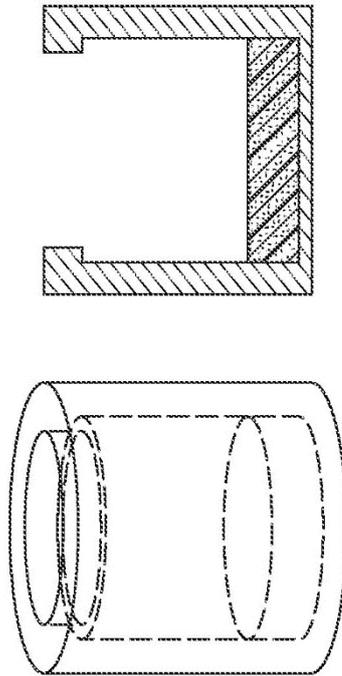


Fig. 10A

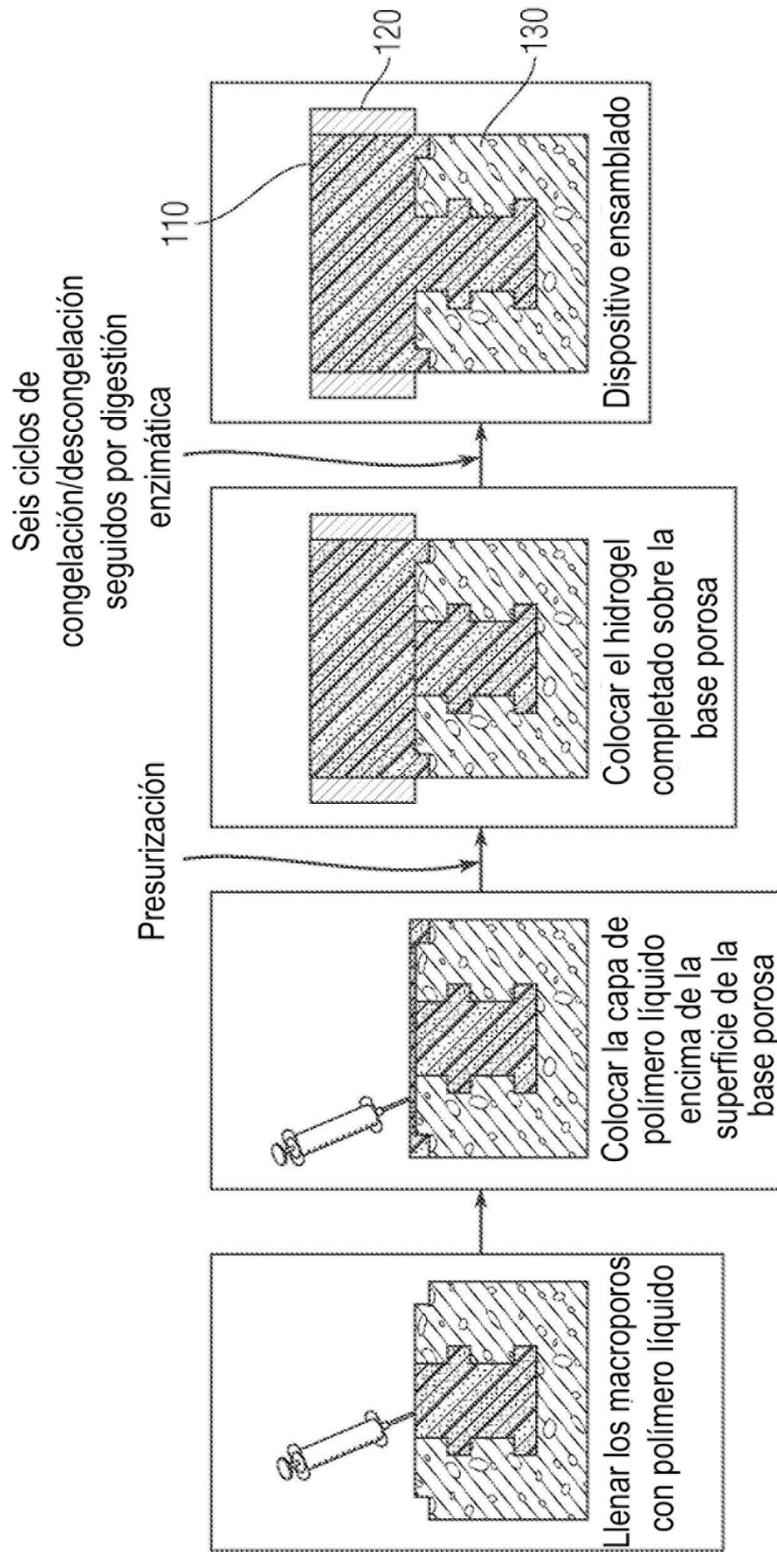


Fig. II

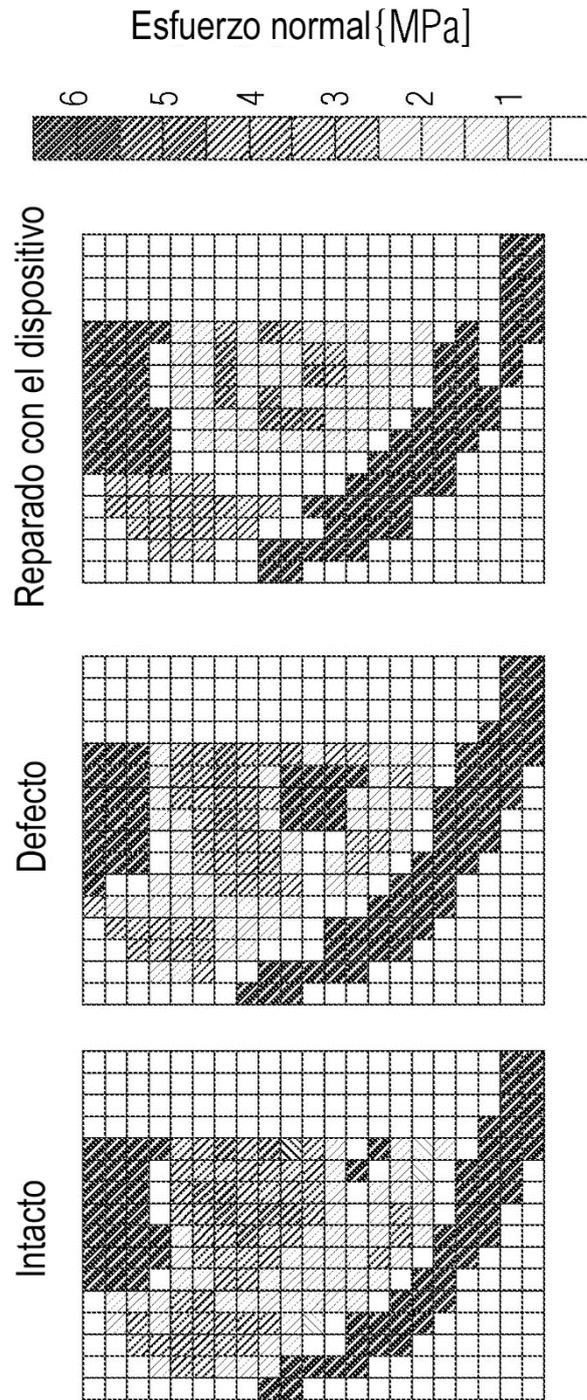


Fig. 12

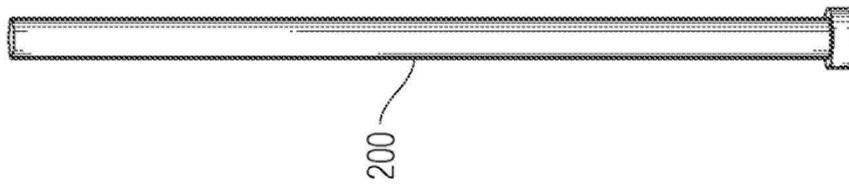


Fig. 13A

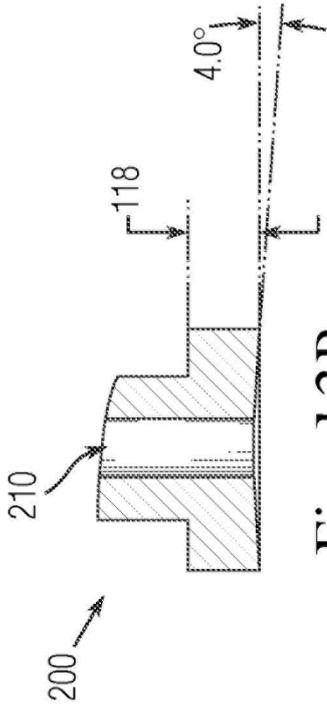


Fig. 13B

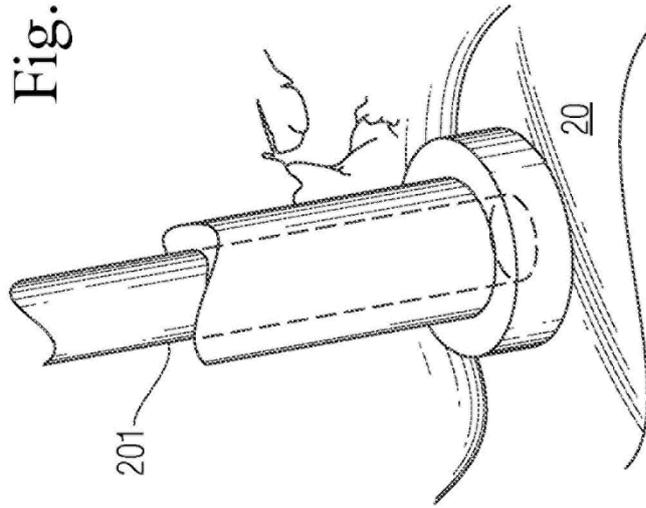


Fig. 13C

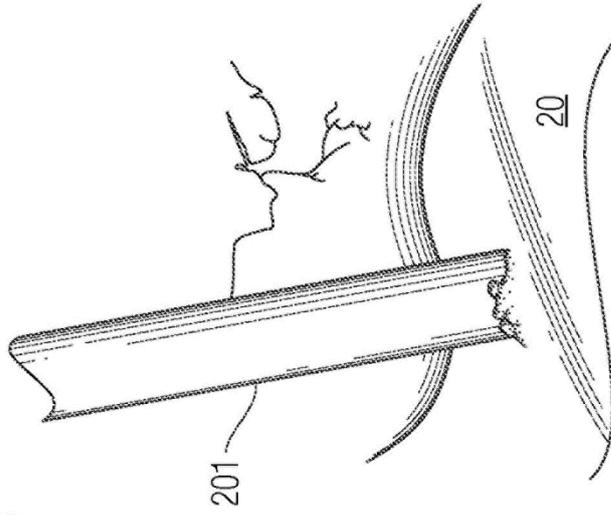


Fig. 13D

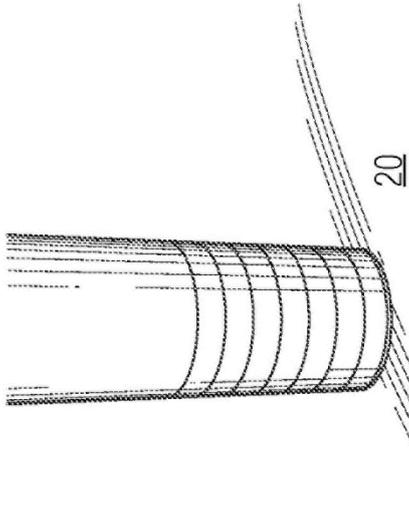


Fig. 14B

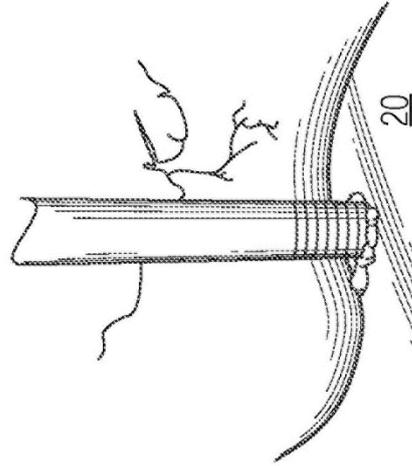


Fig. 14C

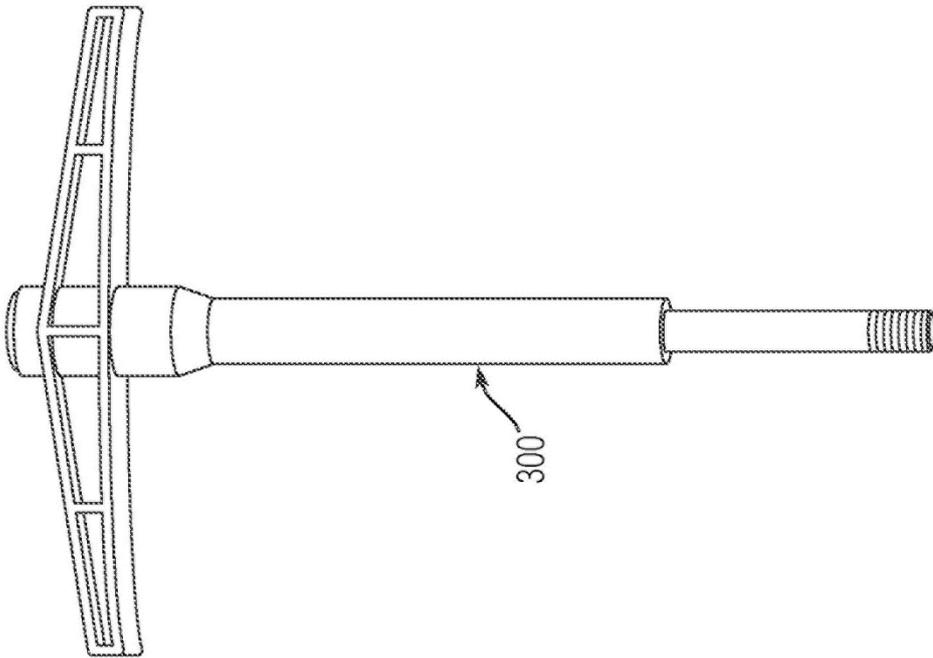


Fig. 14A

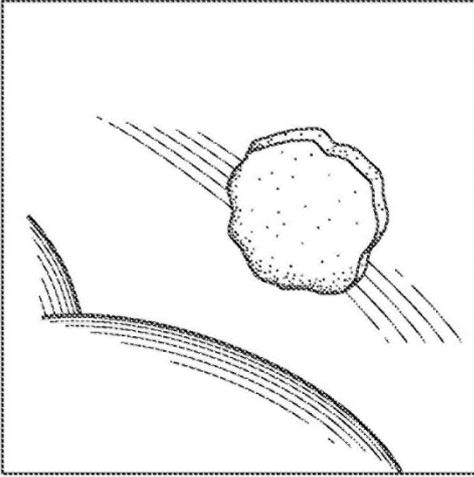


Fig. 15C

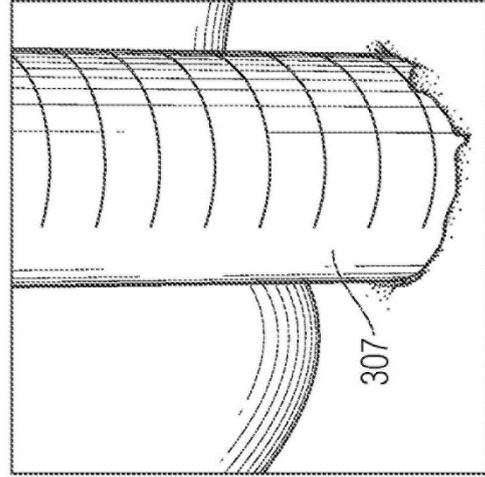


Fig. 15D

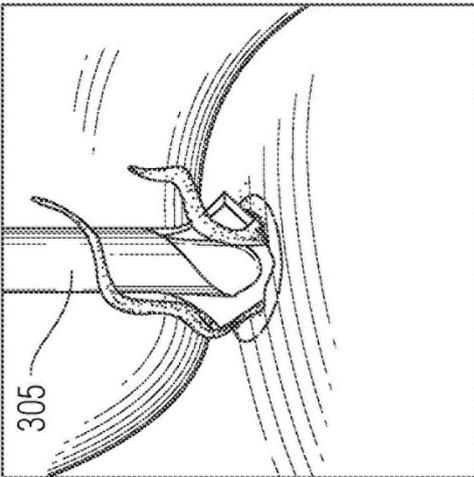


Fig. 15A

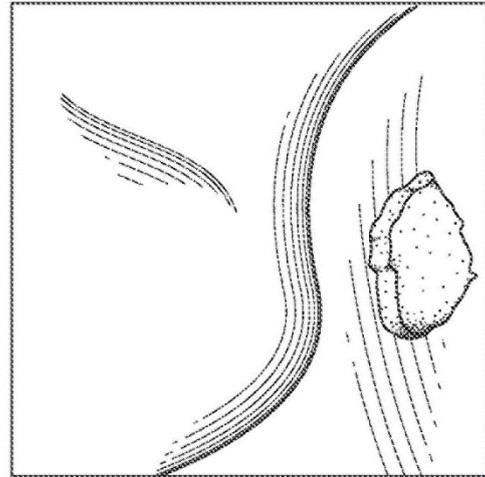


Fig. 15B

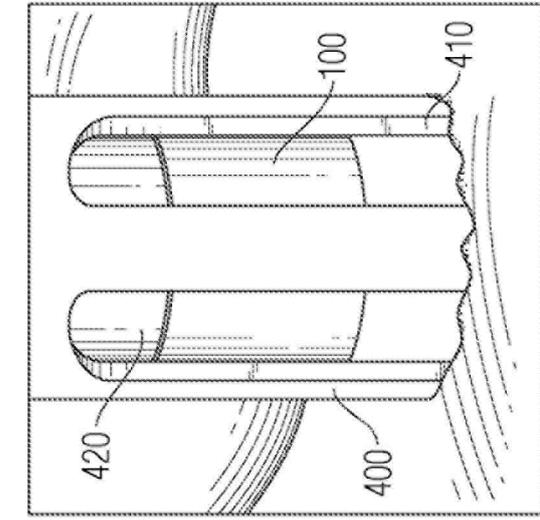


Fig. 16D

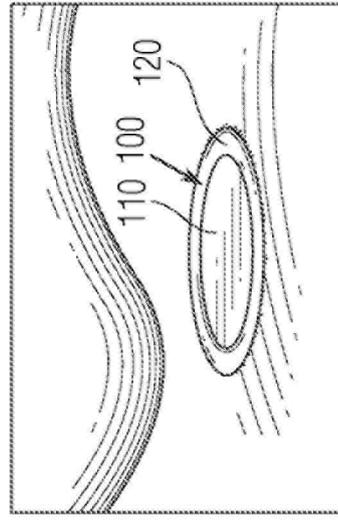


Fig. 16E

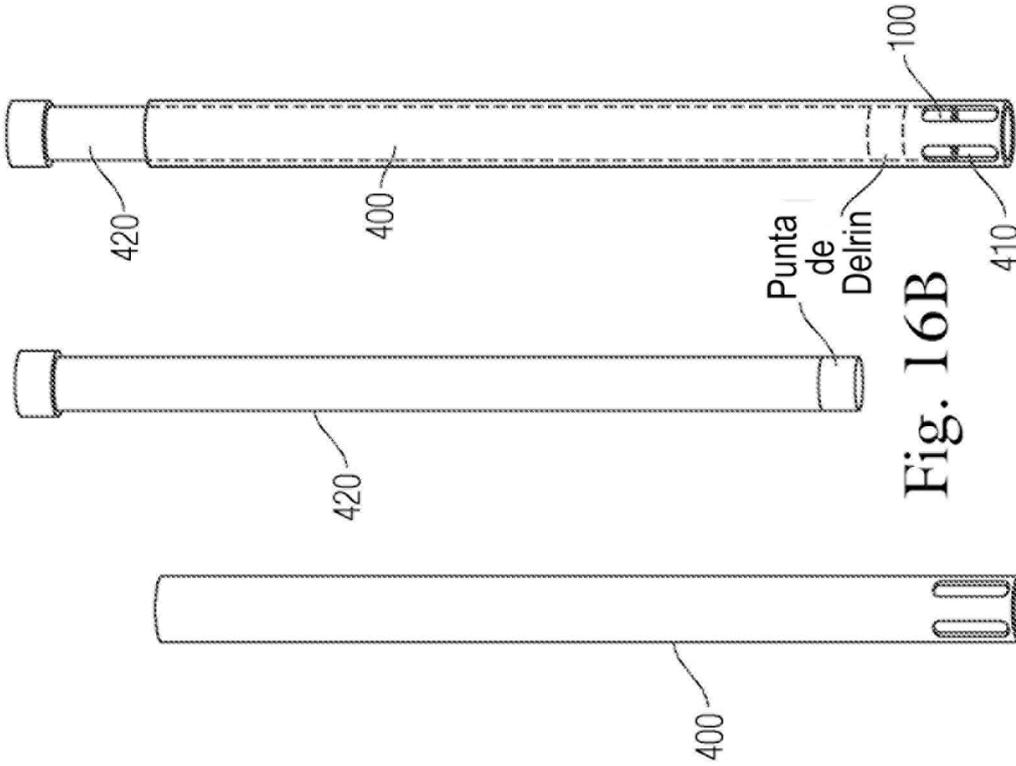


Fig. 16B

Fig. 16C

Fig. 16A