

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 579**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61P 19/00** (2006.01)

**A61L 27/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2016 PCT/US2016/013718**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2016 WO16115532**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2016 E 16738015 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 3137058**

54 Título: **Método de tratamiento del disco intervertebral**

30 Prioridad:

**16.01.2015 US 201562104632 P**

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

**12.12.2018**

73 Titular/es:

**SPINEOVATIONS, INC. (100.0%)  
701 Palomar Airport Road Suite 300  
Carlsbad, CA 92011, US**

72 Inventor/es:

**YOUNG, STUART;  
ALLEYNE, NEVILLE y  
MANESIS, NICHOLAS, JOHN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 693 579 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**

Método de tratamiento del disco intervertebral

5 Antecedentes de la invención

Campo de la Invención

10 La presente invención se refiere en general a implantes quirúrgicos y, de manera más particular, se refiere a implantes y procedimientos de discos intervertebrales aloplásticos.

Descripción de la técnica relacionada

15 Los discos intervertebrales comprenden una región central llamada núcleo pulposo que se rodea mediante una segunda región que se conoce como el anillo fibroso. La porción del anillo fibroso comprende fibras de colágeno que se pueden debilitar, romper o desgarrar, lo que lleva a un aislamiento anular comprometido del núcleo y produce abultamientos discales, hernias y otras patologías discales. Las principales causas de dolor de espalda persistente, a menudo incapacitante, son la rotura del anillo fibroso del disco intervertebral, la inflamación crónica del disco intervertebral (por ejemplo, la hernia) o la relativa inestabilidad de los cuerpos vertebrales que rodean un disco intervertebral determinado, como la inestabilidad que se produce a menudo debido a una enfermedad degenerativa. En algunos casos, el tejido del disco intervertebral se daña irreparablemente, por lo que se requiere la extirpación quirúrgica de una parte del disco intervertebral o todo el disco intervertebral para eliminar la fuente de inflamación y presión. Después de la extracción, los discos intervertebrales pueden contener defectos anulares o aberturas que pueden aumentar la posibilidad de complicaciones recurrentes como, por ejemplo, futuras hernias nucleares.

25 Algunos métodos para tratar dichos defectos se enfocan en inyectar en un disco intervertebral afectado composiciones que contienen agentes de suspensión a base de colágeno. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No 8,398,638 divulga una composición que incluye micropartículas que se suspenden en un agente de suspensión de colágeno, y enseña que dicha composición se puede usar para tratar un disco intervertebral dañado. De manera similar, la Patente de los Estados Unidos No. 8,586,089 describe una composición de micropartículas y un medio portador biocompatible en forma de colágeno reticulado y gelatina biocompatible para tratar el tejido o los fluidos de un paciente. Se dirige a ajustar la proporción de colágeno reticulado en el medio portador biocompatible para mejorar la viscosidad de la composición. De manera más específica, la patente de los Estados Unidos No. 8,586,089 se dirige al uso de colágeno reticulado en un medio portador biocompatible para mejorar la "resistencia a la deformación", el "módulo de cizalla" y la "viscosidad dinámica", así como para permitir la inyección sin fuerza excesiva.

El documento WO 2009/155656 A1 describe la reparación y reconstitución de los discos intervertebrales.

40 El documento US 2007/168038 A1 describe un método para tratar una condición vertebral que incluye colocar material de reemplazo de disco en un disco intervertebral.

Resumen de la invención

45 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un agente de implante que comprende una pluralidad de micropartículas que se suspenden en una solución no gelificante que contiene ácido hialurónico, para su uso en el tratamiento de enfermedad / lesión de disco intervertebral, en donde las micropartículas comprenden enlaces entrecruzados de micropartículas de polimetilmetacrilato (PMMA) que tienen una temperatura de transición vítrea de al menos 120 grados C.

50 La solución que contiene ácido hialurónico puede comprender ácido hialurónico reticulado.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un kit médico como se define en la reivindicación 11.

55 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa un artículo de prueba dentro de un núcleo pulposo de las secciones L1-L2 del disco intervertebral de un animal 13Y de prueba.

60 La Figura 2 representa una hendidura en un núcleo pulposo de las secciones L4-L5 del disco intervertebral de un animal 13R de prueba.

## Descripción detallada de la invención

Con referencia a la divulgación en el presente documento, solo por razones de conveniencia y claridad, se pueden usar los términos direccionales, como arriba, abajo, izquierda, derecha, superior, inferior, encima (de), por encima (de), debajo (de), por debajo (de), posterior y frontal. No se deben interpretar dichos términos direccionales como limitantes del alcance de la invención, de ninguna manera.

La presente divulgación proporciona agentes de implantes para su uso en el tratamiento de defectos dentro o en un disco intervertebral. Estos procedimientos incluyen procedimientos de laminectomía / discectomía para el tratamiento de discos intervertebrales herniados, laminectomía descompresora para estenosis en la columna lumbosacra y cervical, facetectomía medial, fusiones de columna cervical y lumbosacra posterior, tratamiento de la escoliosis asociada con enfermedad vertebral, foraminotomías para extirpar el techo de los forámenes intervertebrales para aliviar la compresión de la raíz nerviosa y las discectomías cervicales y lumbares anteriores. Estos procedimientos se pueden realizar a través de procedimientos abiertos (por ejemplo, laminotomía, laminectomía, hemilaminotomía y hemilaminectomía), o usando técnicas mínimamente invasivas, como toracoscopia, artroscopia, laparoscopia, discografía (por ejemplo, que se realizan por vía percutánea a través de un abordaje posterior, posterolateral, lateral, anterior o anterolateral al disco intervertebral) o similares.

De acuerdo con un aspecto de la presente divulgación, se proporciona un implante aloplástico biocompatible para sellar desgarros u otros defectos o condiciones de un disco intervertebral, tal como una ruptura en el anillo fibroso de un disco intervertebral. El implante aloplástico biocompatible se puede insertar en un disco intervertebral roto, llenando una porción del núcleo pulposo y/o anillo fibroso y proporcionando un sello. En una implementación, el implante aloplástico biocompatible se inserta en una región central del disco intervertebral roto. De acuerdo con ciertos aspectos, el implante aloplástico biocompatible se inserta en el núcleo pulposo después de una microdiscectomía que cierra la rasgadura iatrogénica o la anulotomía que crea el cirujano, minimizando así el riesgo de hernia recurrente, o se administra como un sellador inyectable en el centro del disco intervertebral, por ejemplo, después de un procedimiento de discografía para sellar uno o más desgarros anulares.

En la medida en que tales desgarros o defectos se traten usando la presente divulgación, se pueden atenuar o eliminar los riesgos de hernia recurrentes del disco intervertebral y posibles cirugías de revisión. Estas revisiones conllevan incisiones ligeramente más grandes, mayor resección ósea, extirpación del tejido cicatricial, retracción más difícil, mayor sangrado, mayor tiempo de anestesia y mayor riesgo de raíces nerviosas maltratadas o posible lesión de la duramadre o manguitos radiculares, lo que da lugar a una posible fuga del Líquido Cefalorraquídeo (LCR), fístula, infección, etc. Como resultado de la necesidad minimizada de cirugía de revisión, se puede mejorar el resultado quirúrgico y se puede disminuir la necesidad de repetir la cirugía al mismo nivel.

Además, con el uso quizás mayor de la discografía provocativa para determinar, por ejemplo, si es necesario incorporar segmentos adyacentes encima o debajo de una fusión planificada, un usuario puede instilar el implante aloplástico biocompatible para minimizar la extensión de la fusión al segmento adyacente. Al usar procedimientos convencionales, por ejemplo, si se planea fusionar un segmento de movimiento inestable y la discografía provocativa preoperatoria revela que el segmento adyacente (por ejemplo, el disco intervertebral adyacente) también es sintomático, ese nivel se incluiría en la masa de fusión. Sin embargo, de acuerdo con un aspecto de la presente divulgación, se puede instilar el implante aloplástico biocompatible de la presente divulgación en el segmento adyacente antes de la cirugía para ayudar a sellar el desgarró o desgarró anulares. En una implementación, el implante aloplástico biocompatible de la presente divulgación se puede instilar en el segmento adyacente durante la discografía provocativa preoperatoria. Como resultado, el uso del presente implante aloplástico biocompatible no se limita a los procedimientos de microdiscectomía o discectomía abierta, sino que también se puede usar para procedimientos cerrados en los que, por ejemplo, los estudios de imagen han demostrado que existen desgarró anulares o rasgaduras que reproducen dolor concordante. La instalación del implante aloplástico biocompatible, de acuerdo con una implementación de la presente divulgación, puede ser especialmente adecuada para desgarró anulares que no son asintomáticos y que no producen dolor discordante.

La implantación del implante aloplástico biocompatible, si se realiza en el contexto de un procedimiento cerrado, se puede realizar desde un abordaje de línea media posterior o posterolateral o un abordaje lateral directo. Si se realiza en el contexto de un procedimiento abierto, la implantación del implante aloplástico biocompatible se puede lograr desde un abordaje de línea media posterior, abordaje posterolateral, anterior, anterolateral o lateral directo. Por lo tanto, es posible que si se está usando un abordaje anterior solo para una discectomía anterior, el implante aloplástico biocompatible de la presente divulgación se pueda instilar a través de una jeringa y una aguja en ese espacio del núcleo pulposo después de, por ejemplo, un fragmento de disco intervertebral ofensivo o fragmentos que se han eliminado. En ciertas implementaciones, el material se puede introducir a través de catéteres flexibles de longitud y diámetro variables, como, por ejemplo, agujas percutáneas estándar y puntas de catéter estándar que se conocen en la industria. En un procedimiento abierto de ejemplo en el que, por ejemplo, se realiza una laminectomía o microdiscectomía, puede ser más fácil inyectar el implante aloplástico biocompatible como se usa de acuerdo con la presente divulgación con la ayuda de una jeringa para inyección, como una jeringa con una aguja de calibre 18 de 3 o 4". En realizaciones representativas, el tamaño de la aguja puede variar desde calibre 14 a calibre 26, desde calibre 18 a calibre 25, o desde calibre 20 a calibre 24, o calibre 22 a 26. En ciertas implementaciones, el tamaño de

- la aguja puede ser de calibre 20 o más pequeño, calibre 21 o más pequeño, o calibre 22 o más pequeño. Estas clasificaciones de calibre corresponden a los diámetros interno y externo estándar de la industria, con una aguja de calibre 18 que tiene un diámetro externo de menos de 1300 micrones (nominalmente 1270 micrones) y un diámetro interno de menos de 900 micrones (nominalmente 838 micrones). Las agujas en el rango de calibre 22 a 26 corresponden a diámetros externos de entre 750 y 450 micrones, y diámetros internos de 450 a 240 micrones. En algunas realizaciones, la jeringa para inyección puede incluir una aguja que tenga una longitud de al menos 8 centímetros (3 pulgadas), al menos 13 centímetros (5 pulgadas), al menos 15 centímetros (6 pulgadas) o al menos 20 centímetros (8 pulgadas). En algunas realizaciones, la aguja comprende una aguja de punta de lápiz. Una aguja de punta de lápiz puede crear una perforación más pequeña en el anillo fibroso, lo que puede limitar la extrusión del implante aloplástico biocompatible a través de la perforación. Las perforaciones más pequeñas pueden mejorar también la comodidad del paciente. Las perforaciones más grandes en la duramadre, como las que se crean con una aguja de calibre 18, pueden provocar dolor de cabeza y cuello en un paciente, como un dolor de cabeza. Una aguja que cause una perforación más pequeña, como una aguja de calibre 25, puede disminuir el riesgo de tal dolor.
- La maduración del implante aloplástico biocompatible de la presente divulgación, de acuerdo con un aspecto de la presente divulgación, puede, con el tiempo, proporcionar una estabilización adicional, o al menos parcial, al anillo fibroso, que puede proporcionar soporte adicional al segmento de movimiento involucrado. Este cambio en la biomecánica se puede traducir en un aumento parcial en la estabilidad de este segmento de movimiento. Tener un desgarramiento anular puede causar en general un debilitamiento en la estructura de soporte del segmento de movimiento. El tratamiento del núcleo pulposo de un disco intervertebral con el implante aloplástico biocompatible de la presente divulgación puede permitir en ciertas implementaciones que una cantidad máxima del material nuclear permanezca en el centro y/o pueda aumentar la integridad de las fibras anulares circundantes.
- El implante aloplástico biocompatible de la presente divulgación comprende una pluralidad de micropartículas y un agente de suspensión. El agente de suspensión comprende ácido hialurónico. El ácido hialurónico es un polímero biodegradable natural. Se puede encontrar en la matriz extracelular de todo el tejido animal y se involucra en varias funciones biológicas. El ácido hialurónico proporciona características mecánicas al tejido corporal. También tiene un papel en la regulación de la adhesión celular y la motilidad celular. Además, el ácido hialurónico se involucra en la manipulación de la diferenciación celular y la proliferación. En algunas realizaciones, el ácido hialurónico está en forma de polvo antes de la solubilización. En otras realizaciones, el ácido hialurónico puede estar en forma de fibra o en forma de torta antes de la solubilización. El agente de suspensión puede comprender además al menos uno de agua y solución salina. Además, el agente de suspensión se puede mezclar con un tensioactivo, tal como Tween, ya que un tensioactivo de este tipo cambia la tensión superficial del agua para que las micropartículas tengan una distribución más uniforme. El agente de suspensión puede incluir también una solución estéril tamponada con fosfato (PBS). En ciertas implementaciones, la concentración de ácido hialurónico en PBS es a lo sumo 1,8%. La concentración de ácido hialurónico en PBS puede estar entre 1,0% y 3,0% o 1,6% y 2,4%. En ciertas implementaciones, la concentración de ácido hialurónico en PBS puede ser 1,2%.
- Mientras que los intentos anteriores para tratar los discos intervertebrales dañados se han centrado en los agentes de suspensión a base de colágeno, un implante aloplástico biocompatible que incluya un agente de suspensión con ácido hialurónico tiene muchas ventajas sobre un agente de suspensión que usa colágeno. El ácido hialurónico es altamente hidrófilo, lo que le permite ocupar un gran volumen en relación con la masa. La naturaleza hidrófila del ácido hialurónico permite además la unión de moléculas de agua a un agente de suspensión con ácido hialurónico para aumentar la viscosidad del implante aloplástico biocompatible. El agente de suspensión que comprende ácido hialurónico se puede unir a moléculas de agua, aumentando así la viscosidad, después de la inserción en el interior de un disco intervertebral. En general, una composición de mayor viscosidad requerirá una aguja más grande y una mayor fuerza, por lo que el aumento de la viscosidad después de la inyección permite usar un rango más amplio de agujas para la inyección. Además, el aumento de la viscosidad después de la inyección puede evitar la extrusión a través de la perforación que se crea mediante la aguja en el disco intervertebral. El ácido hialurónico es capaz también de formar geles a bajas concentraciones y puede soportar fuerzas de compresión cuando el agua se introduce en la matriz de ácido hialurónico. El ácido hialurónico tampoco demuestra especificidad de tejido o especie, lo que permite una respuesta inmune mínima o un rechazo, como el que puede ocurrir cuando se usan agentes de suspensión tradicionales que comprenden colágeno.
- Los intentos anteriores para mejorar el tratamiento con implantes a base de colágeno se han centrado en mejorar la viscosidad de un agente de suspensión al alterar la proporción de colágeno reticulado en el agente de suspensión. En comparación con un agente de suspensión a base de colágeno, la viscosidad de un agente de suspensión que comprende ácido hialurónico es más favorable para la inyección y el tratamiento de un disco intervertebral dañado. La viscosidad de un agente de suspensión que comprende ácido hialurónico se puede ajustar también más fácilmente que uno que contenga colágeno. Dicho ajuste se puede lograr cambiando el peso molecular, la concentración o la cantidad de reticulación del ácido hialurónico en el agente de suspensión. Estas propiedades se pueden ajustar por separado, lo que permite un mejor control de la viscosidad del agente de suspensión de acuerdo con las necesidades del paciente. En altas concentraciones, el ácido hialurónico puede tener una calidad rígida y viscosa, como la de la gelatina. Al mismo tiempo, el módulo de cizalla del ácido hialurónico permite también la inyección con una aguja fina. Estas propiedades permiten la inyección de un implante que proporciona una integridad estructural mejorada sin requerir una perforación más grande o una mayor fuerza. En realizaciones

representativas, la viscosidad del agente de suspensión con ácido hialurónico puede variar de 20 a 350 pascales.segundo (20.000 a 350.000 centipoise), ventajosamente entre 50 y 200 pascales.segundo (50.000 y 200.000 centipoise) El ácido hialurónico se puede reticular también para aumentar la viscosidad de un implante aloplástico biocompatible. Cuanto más altamente entrecruzado sea el ácido hialurónico, mayor será la viscosidad. Mientras que el ácido hialurónico puede tener una alta tasa de eliminación y recambio, estas propiedades se pueden superar a través de la modificación y la reticulación. Mayores cantidades de reticulación pueden impedir la degradación, aumentando la vida útil de un implante aloplástico biocompatible que comprende ácido hialurónico. La concentración de ácido hialurónico en un agente de suspensión afectará también la vida útil de un implante aloplástico biocompatible, con concentraciones más altas de ácido hialurónico que llevan a una vida más larga. Por lo tanto, el tiempo de eliminación y de recambio se puede controlar para que se corresponda con las necesidades del paciente. En algunas realizaciones, el implante aloplástico biocompatible puede tener una vida útil de almacenamiento de al menos 12 meses cuando se almacena entre 2 °C y 8 °C o a temperatura ambiente. En ciertas implementaciones, el implante aloplástico biocompatible puede tener una vida útil de almacenamiento de al menos 18 meses cuando se almacena entre 2 °C y 8 °C o a temperatura ambiente.

Las propiedades viscosas del ácido hialurónico pueden actuar también para prevenir la extrusión de la perforación que se crea durante la inyección de un implante aloplástico biocompatible. La naturaleza hidrofílica del ácido hialurónico hace que se una a las moléculas de agua hasta que se sature completamente. La inyección de un implante aloplástico biocompatible que contiene ácido hialurónico que no se satura completamente permite que el agente de suspensión se una a más moléculas de agua después de la colocación en el interior de un disco intervertebral. Cuando el ácido hialurónico se une a las moléculas de agua en el interior de un disco, la viscosidad y el volumen del material dentro del disco pueden aumentar y, en consecuencia, evitar que se produzca la extrusión a través de la perforación de la aguja que se crea después de la inyección.

El anillo fibroso mide radialmente entre 6 mm y 8 mm. El anillo fibroso incluye una pluralidad de capas de colágeno (láminas), que oscilan entre 15 y 40 capas. Una aguja que se introduce en el núcleo pulposo atraviesa las capas de colágeno. La aguja puede incluir un estilete tal que la introducción de la aguja en el anillo fibroso provoque que la mayoría de las fibras anulares se compriman en lugar de cortar, lo que a su vez evita la extracción incidental de tejido como resultado del proceso de inyección. Cuando se retira la aguja después de la inyección, el tejido perforado se puede contraer al menos parcialmente. Por ejemplo, una aguja de calibre 22 tiene un diámetro exterior de aproximadamente 700 micrones. Al retirar la aguja de calibre 22, la perforación en las capas del anillo fibroso tendrá un diámetro de aproximadamente 350 micrones o menos. Cuando se retira la aguja, las capas de colágeno se pueden reajustar de tal manera que se puedan compensar las perforaciones a través de al menos algunas de las capas. Además, las capas de colágeno son rayadas y tienen propiedades adhesivas. Para que ocurra la extrusión, un implante tendría que atravesar cada capa de colágeno. En respuesta a una carga axial, un material que tiene una baja viscosidad se puede extruir a través de cada capa de colágeno, pero un material de alta viscosidad, como un implante aloplástico biocompatible que incluye ácido hialurónico, puede resistir la extrusión. En algunas realizaciones, tal material puede incluir microesferas que tienen un diámetro promedio de aproximadamente 70 micrómetros.

La concentración de ácido hialurónico en un agente de suspensión puede afectar el nivel de saturación. Una mayor concentración de ácido hialurónico requerirá más moléculas de agua para saturarse completamente. Por lo tanto, la concentración de ácido hialurónico en un agente de suspensión se puede ajustar para cambiar la cantidad de saturación que se desee. En realizaciones representativas, la concentración de ácido hialurónico en un agente de suspensión puede variar de 12-50 mg/ml. Las concentraciones por encima de 20 mg/ml se pueden unir a grandes cantidades de agua y, en consecuencia, pueden ser favorables para evitar que se produzca la extrusión.

En realizaciones representativas, el peso molecular promedio del ácido hialurónico puede ser al menos 1,6 M Da, al menos 2,8 M Da. O al menos 3 M Da. En algunas realizaciones, el implante aloplástico biocompatible se puede extruir usando una fuerza de extrusión entre 10 N y 30 N. El ácido hialurónico es un polímero que adelgaza la cizalla. Un mayor peso molecular del ácido hialurónico tiene también un mayor efecto de adelgazamiento por cizalla. Los pesos moleculares más altos del ácido hialurónico pueden durar también más tiempo en el cuerpo después de la implantación. La degradación in vivo puede ser enzimática o debida a fuerzas aplicadas. Esta degradación puede ocurrir al escindir fragmentos de bajo peso molecular de una cadena de polímero. El uso de ácido hialurónico de mayor peso molecular hará que permanezcan secciones más grandes de polímero después de la escisión, mejorando la cantidad de tiempo que el implante puede durar in vivo. Además, la degradación de un implante aloplástico biocompatible que tiene un ácido hialurónico de peso molecular 3 M Da da como resultado un material que todavía tiene una viscosidad apreciable. En algunas realizaciones, el ácido hialurónico puede tener una pureza superior al 95%. El porcentaje de humedad del ácido hialurónico puede estar entre el 8% y el 15%. En algunas realizaciones, el porcentaje de humedad del ácido hialurónico puede ser inferior al 20%.

El implante aloplástico biocompatible de la presente divulgación comprende una pluralidad de micropartículas, que pueden comprender micropartículas sólidas en realizaciones representativas. La pluralidad de micropartículas comprende micropartículas de polimetilmetacrilato (PMMA) que tienen una temperatura de transición vítrea de al menos 120 grados C. El PMMA reticulado puede ser menos frágil que el PMMA no reticulado, y por lo tanto es más resistente y menos propenso a fracturarse bajo cargas o peso. En implementaciones modificadas, las

micropartículas pueden no ser completamente sólidas, tales como implementaciones que implican micropartículas huecas o porosas. El implante aloplástico biocompatible puede comprender en una implementación un sólido histocompatible en forma de polvo. Las micropartículas que forman el sólido se pueden incorporar en un agente de suspensión que comprende ácido hialurónico. Como se usa en el presente documento, el término "micropartículas" se refiere a micropartículas (por ejemplo, en forma de polvillo o polvo) que poseen un diámetro promedio de 500 micrones o menos. Típicamente, el diámetro promedio será mayor que aproximadamente 20 micrones, lo que hace que las micropartículas sean demasiado grandes para que los monocitos las "coman". Las micropartículas pueden tener diámetros suficientes para evitar que sean arrastradas a través de los tractos linfáticos u otros tractos tisulares del sitio de implantación. Si las micropartículas no tienen una forma esférica, entonces el diámetro como se usa en este documento se refiere al mayor diámetro de la sección transversal más pequeña. Sin embargo, también es posible usar micropartículas más pequeñas que varían de 4 a 5 micrones o de 5 a 10 micrones de diámetro. En realizaciones representativas, las micropartículas pueden tener un diámetro promedio de aproximadamente 15 a aproximadamente 300 micrómetros, aproximadamente 15 a 250 micrómetros, aproximadamente 40 a 300 micrómetros, aproximadamente 20 a 250 micrómetros, aproximadamente 80 a 180 micrómetros, aproximadamente 40 micrómetros a 110 micrómetros o alrededor de 50 a alrededor de 100 micrómetros. El uso de ácido hialurónico en un agente de suspensión permite, en algunas implementaciones, los diámetros promedio más grandes de las micropartículas, que van desde aproximadamente 80 a 300 micrones, que lo haría un agente de suspensión que comprende colágeno. En configuraciones representativas, las micropartículas son lo suficientemente pequeñas para inyectarse a través de una cánula de calibre fino (por ejemplo, calibre 18) o una jeringa de inyección en la región deseada del disco intervertebral. Las partículas que tienen los diámetros que se especifican en el presente documento pueden tener un efecto relativamente mínimo en los tejidos circundantes, es decir, la duramadre, el saco tecal o los manguitos de las raíces nerviosas.

Las microesferas de PMMA lineal o no entrecruzadas pueden tener una temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) de 105 °C. Esta temperatura de transición vítrea puede hacer que las microesferas de PMMA pierdan su esfericidad y propiedades mecánicas cuando entran en contacto con las temperaturas que se usan para el autoclave (aproximadamente 120 °C). Las microesferas de PMMA reticuladas tienen una temperatura de transición vítrea más alta, lo que puede hacer que un implante aloplástico biocompatible sea más estable a la exposición térmica y mecánica. El PMMA se reticula a una cantidad suficiente para tener una temperatura de transición vítrea de 120 °C o más. En algunas implementaciones, el PMMA se puede reticular a una cantidad suficiente para tener una temperatura de transición vítrea de 135 °C o mayor. En algunas implementaciones, el PMMA se puede reticular a una cantidad suficiente para tener una temperatura de transición vítrea de 130 °C o mayor. Las microesferas de PMMA reticuladas pueden incluir un agente de reticulación. El agente de reticulación puede incluir dimetacrilato de etilenglicol que puede ser inferior al 1% (p/p) de la concentración del implante aloplástico biocompatible.

Debido a la superficie que se forma y al tamaño de las micropartículas que se usan, los macrófagos endógenos no las detectan como cuerpos extraños, por lo que no se produce una reacción defensiva. De acuerdo con una realización representativa, las micropartículas tienen formas esféricas o de tipo esférico capaces de formar disposiciones estrechamente empaquetadas en el sitio donde se han implantado y además se pueden encapsular individualmente mediante el tejido cicatricial.

Las micropartículas pueden ser histocompatibles con superficies lisas libres de esquinas y bordes, se pueden equilibrar dinámicamente y pueden tener al menos una de formas elípticas y esféricas. Por ejemplo, la pluralidad de micropartículas puede comprender típicamente una pluralidad de microesferas, que se pueden insertar en el disco intervertebral como micropartículas sueltas y permanecer allí como micropartículas sueltas.

En realizaciones representativas de la presente divulgación, el implante aloplástico biocompatible puede comprender de 20-60% de microesferas. En algunas realizaciones, el implante aloplástico biocompatible que comprende de 20-60% de microesferas puede comprender también un agente de suspensión que contiene ácido hialurónico con una concentración que oscila entre 20 y 50 mg/ml. La combinación de una concentración de ácido hialurónico dentro del rango de 20-50 mg/ml con un porcentaje de microesferas en el rango de 20-60% puede resultar en un implante aloplástico biocompatible que se puede inyectar a través de una aguja de calibre 22-23, pero no se extruirá a través de la perforación que se crea mediante la aguja debido al aumento del volumen y la viscosidad después de unirse a las moléculas de agua en el interior del disco intervertebral. En algunas realizaciones, el implante aloplástico biocompatible puede comprender de 25-75% de microesferas.

En algunas realizaciones, el implante aloplástico biocompatible puede comprender entre 25% y 50% (p/p) de PMMA, 30% a 50% (p/p) de PMMA, 38% a 50% (p/p) de PMMA, 38% a 48% de PMMA, 38% a 44% (p/p) de PMMA, 38% a 42% (p/p) de PMMA, 43% a 44% (p/p) de PMMA, o 40% a 50% (p/p) de PMMA. En algunas realizaciones, el PMMA puede tener una pureza de al menos el 95%.

En realizaciones representativas de la presente divulgación, la pluralidad de micropartículas comprende microesferas de PMMA reticuladas que tienen una temperatura de transición vítrea de al menos 120 grados C. El uso de PMMA puede crear una fuerza adhesiva y un coeficiente de fricción más bajos que otros polímeros que se usan tradicionalmente en implantes biocompatibles como la silicona. Como se explicó anteriormente, es deseable que los agentes de suspensión del ácido hialurónico más altamente reticulados y de mayor concentración se unan

con agua en el interior del disco después de la inyección. Sin embargo, el aumento de la viscosidad de tales agentes de suspensión puede requerir el uso de agujas para inyección más grandes. El uso de microesferas de PMMA puede reducir la fuerza adhesiva y el coeficiente de fricción presentes en el implante aloplástico biocompatible, que permite la inyección usando una aguja más pequeña, creando así una perforación más pequeña para una posible extrusión.

Un aspecto del material y los métodos que se describen en este documento es que el médico puede inyectar el material en el disco con una aguja relativamente pequeña, pero el material no se extruye de la perforación que la aguja dejó en el paciente después de la inyección. Esto se logra con realizaciones de la presente divulgación sin el uso de agentes gelificantes o fijadores en el material del implante que hacen que el material se polimerice, gelifique o endurezca de otro modo después de la inyección a través del anillo. Por lo tanto, se puede usar un implante de composición simple, lo que reduce el riesgo de reacciones adversas o complicaciones después de la inyección.

Durante una discografía provocativa de TC convencional, se miden a menudo las presiones de apertura del disco intervertebral. En el contexto de la discografía, o cualquiera de los procedimientos que se mencionan anteriormente, es posible, de acuerdo con ciertos aspectos de la presente divulgación, que la presión de apertura del disco intervertebral se vea significativamente alterada por la introducción del implante aloplástico biocompatible en el núcleo pulposo de ese disco intervertebral y, preferiblemente, en una región central del núcleo pulposo, de modo que, por ejemplo, se pueda efectuar un sellado al menos parcial del disco intervertebral, desde adentro hacia afuera.

Como resultado de la implantación del implante aloplástico biocompatible en un disco intervertebral, se puede formar un sello u oclusión en el defecto del anillo fibroso a través, por ejemplo, en una implementación, del desplazamiento del núcleo pulposo a partir del sitio de implantación (por ejemplo, un producto intermedio) o, más preferiblemente en algunas realizaciones, la región central del núcleo pulposo en una dirección hacia, por ejemplo, un defecto del anillo fibroso, de modo que el núcleo pulposo se desplace hacia una proximidad del defecto del anillo fibroso, sirviendo así para fortalecer o afectar de otro modo a al menos una propiedad del disco intervertebral o defecto. En otra implementación de la presente divulgación, se puede formar un sello u oclusión en el defecto del anillo fibroso a través, por ejemplo, de la introducción del implante aloplástico biocompatible en el núcleo pulposo en una proximidad directa o próxima al defecto del anillo fibroso que sirve para mejorar o afectar de otra manera a al menos una propiedad del disco intervertebral o defecto. Por ejemplo, si el implante aloplástico biocompatible se inyecta o se inserta de forma cerrada o abierta, y si se coloca en el centro una porción suficiente del implante aloplástico biocompatible (y/o se hace que solidifique o madure), mayor soporte nuclear puede dar lugar a un aumento no solo de una mayor integridad anular sino también, por ejemplo, de una mayor estabilidad nuclear.

Una vez que se coloca en el núcleo pulposo, el implante aloplástico biocompatible puede imitar o proporcionar un sustituto de al menos una característica de la estructura fisiológica del disco intervertebral. Por ejemplo, el implante aloplástico biocompatible puede imitar el disco intervertebral y operar como un disco artificial parcial u operar como un núcleo pulposo artificial parcial. Por consiguiente, se puede mejorar una morfología de un gramo de disco después de la implantación del implante aloplástico biocompatible. Por ejemplo, la acumulación de las micropartículas del implante aloplástico biocompatible y/o la acumulación de tejido cicatricial alrededor de las micropartículas dentro del núcleo pulposo puede impartir una cierta estabilidad física al interior del disco intervertebral y/o a la porción exterior del anillo fibroso. La prueba posterior después de que el sellador (es decir, el implante aloplástico biocompatible) haya madurado (por ejemplo, se haya incorporado al tejido huésped mediante, por ejemplo, la formación de tejido cicatricial permanente alrededor de las micropartículas del implante) puede producir un aumento en el gradiente de presión del núcleo pulposo. Además, se puede lograr un ligero aumento en la altura del espacio del disco intervertebral en proporción a la cantidad de implante aloplástico biocompatible que se instila que puede variar de disco intervertebral a disco intervertebral, pero que en una realización representativa no excede de aproximadamente 3 a 4 centímetros cúbicos (ccs) y, típicamente, está dentro de un rango de aproximadamente 0,5 a 1,5 ccs. Durante la inyección, es ventajoso liberar la presión sobre el émbolo de la jeringa cuando la punta de la aguja está a unos 3-5 mm de la superficie exterior del disco durante la extracción de la aguja desde el disco.

Con respecto a la maduración de las micropartículas, que en una realización representativa pueden comprender perlas esféricas de PMMA, no se pueden fagocitar o lisar como resultado del tamaño y la estabilidad física de las perlas de PMMA. Con el fin de aislar el cuerpo extraño, el cuerpo del animal solo puede aislar fibróticamente los cuerpos extraños en forma de tejido cicatricial. Dicho proceso tiene lugar con casi cualquier cuerpo extraño que no se puede destruir mediante el cuerpo animal. Antes o sustancialmente proporcional al tiempo con la instalación del implante aloplástico biocompatible y cualquier extracción de una parte del disco intervertebral (si corresponde), las fibras anulares que se unen a las placas de los extremos de las vértebras se pueden reseca mínimamente para permitir el sangrado capilar que se produce desde, por ejemplo, los bordes de la placa terminal.

Puede ser ventajoso que las micropartículas que se usan de acuerdo con una realización de la presente divulgación tengan una superficie lisa y estén libres de esquinas y bordes, de manera que las micropartículas no tengan transiciones bruscas en sus superficies. Además, pueden no tener picos de ningún tipo o proyecciones cónicas. Según una implementación, la superficie no tiene poros. En otra implementación, las superficies pueden comprender poros. Aunque las partículas lisas, y especialmente las esféricas, pueden ser ventajosas, en algunas realizaciones,

las micropartículas no lisas con esquinas o picos o similares se pueden usar todavía en la presente aplicación de tratamiento del disco intervertebral.

5 La PMMA totalmente polimerizada es histocompatible y se puede incorporar en el cuerpo humano sin reacciones tóxicas o carcinogénicas dañinas, por lo que se puede considerar química y físicamente inerte y biocompatible. Por estas razones, los polímeros de PMMA ya se han usado para fabricar implantes como el cemento óseo para el recubrimiento plástico de defectos óseos en la cara y en el cráneo, o como en una artroplastia total de rodilla o cadera. El polímero se usa también para fabricar dientes artificiales, como válvulas cardíacas artificiales y para la fabricación de lentes intraoculares y membranas de diálisis. En algunas realizaciones, un implante aloplástico biocompatible puede incluir PMMA que tiene menos del 3% de monómero de MMA, siendo la molécula de MMA no soluble en agua. El PMMA que tiene menos del 3% de monómero de MMA es no tóxico y biocompatible. En algunas realizaciones, los niveles de endotoxinas del implante aloplástico biocompatible pueden ser inferiores a 0,06 EU/ml. En algunas realizaciones, el implante aloplástico biocompatible puede tener un valor de pH de entre 6.5 y 7.5. En ciertas implementaciones, el implante aloplástico biocompatible puede tener un valor de pH de entre 7.0 y 7.5.

15 La proporción de mezcla de los componentes del agente de suspensión se puede elegir de acuerdo con las necesidades, y en particular de acuerdo con el tamaño de la jeringa que se usa para la inyección. Por ejemplo, la viscosidad de un agente de suspensión que comprende ácido hialurónico se puede controlar alterando el peso molecular, la concentración o la cantidad de reticulación del ácido hialurónico en la solución. Para la aplicación o inyección de las micropartículas que se usan de acuerdo con una realización de la presente divulgación, las micropartículas se pueden suspender o mezclar en un medio inerte fluido. En una implementación particular, se elige una relación de dos partes en volumen del agente de suspensión y una parte en volumen de las micropartículas o micropartículas de polímero.

25 Las realizaciones representativas de un implante aloplástico biocompatible se pueden procesar mediante los siguientes pasos: (i) hidratar el ácido hialurónico en PBS, (ii) agregar micropartículas de PMMA reticuladas que tienen una temperatura de transición vítrea de al menos 120 grados C, (iii) agitar la composición, (iv) cargar el implante en una jeringa, y (v) esterilizar a través del autoclave. El autoclave se puede realizar a temperaturas de aproximadamente 120 °C. La esterilización con autoclave al vapor no daña las microesferas de PMMA reticuladas que tienen una temperatura de transición vítrea por encima de la temperatura del autoclave. El implante aloplástico biocompatible se puede estabilizar finalmente, lo que significa que la esterilización en autoclave se puede realizar en jeringas enteras que ya se llenan con el implante en el cilindro, eliminando la necesidad de procesamiento y carga de material aséptico.

35 Además, se pueden producir kits médicos que contienen elementos necesarios para tratar y/o reparar tendones y ligamentos con el implante que promueve el tejido. Dicho kit puede incluir una cantidad del implante y un dispositivo de suministro, como una jeringa u otro aplicador. Se pueden proporcionar también ventajosamente en dichos kits una o más herramientas quirúrgicas que se usan en la cirugía convencional de acceso y reparación del disco intervertebral.

40 En una realización preferida, un implante aloplástico biocompatible puede incluir un agente de suspensión que tenga PBS estéril y ácido hialurónico no estéril, sin endotoxinas, de grado de implante, lineal que tenga un peso molecular superior a 1,6 M Da, una pureza superior al 95%, un porcentaje de humedad de entre 8% y 15% y una concentración en PBS de entre 1,0% y 3,0%. El implante aloplástico biocompatible también puede incluir microesferas de PMMA entrecruzadas, no estériles y sin endotoxinas, que tengan una temperatura de transición vítrea superior a 130 °C, un diámetro promedio de entre 40 y 110 micrómetros, una pureza superior al 95%, una concentración de PMMA dentro del implante aloplástico biocompatible de entre el 25% y el 50%, y una conformidad dentro de los límites de especificación por encima superiores e inferiores de más del 80%. El implante aloplástico biocompatible se puede usar con una jeringa precargada de vidrio de 1 ml de largo con una aguja hipodérmica de grado médico estándar, en la que la aguja mide al menos 3 pulgadas (8 centímetros) de longitud y de calibre 20 o más pequeña. La jeringa puede tener un conector hembra luer estándar para la conexión de la aguja. El implante aloplástico biocompatible puede tener niveles de endotoxinas de menos de 0,06 EU/ml, un pH de entre 6.5 y 7.5, y una vida útil de más de 12 meses cuando se almacena entre 2 y 8 °C. La jeringa llena se puede esterilizar con vapor y tener un nivel de aseguramiento de esterilidad de 10<sup>-6</sup>.

55 En otra realización preferida, un implante aloplástico biocompatible puede incluir un agente de suspensión que tenga PBS estéril y ácido hialurónico no estéril, sin endotoxinas, de grado de implante, lineal que tenga un peso molecular superior a 2,8 M Da, una pureza superior al 95%, un porcentaje de humedad de entre 8% y 15% y una concentración en PBS de entre 1,6% y 2,4%. El implante aloplástico biocompatible puede incluir también microesferas de PMMA reticuladas, no estériles, sin endotoxinas, que tengan una temperatura de transición vítrea superior a 130 °C, un diámetro promedio de entre 50 y 100 micrómetros, una pureza superior al 95%, una concentración de PMMA dentro del implante aloplástico biocompatible de entre 38% y 48%, y una conformidad dentro de los límites de especificación por encima superiores e inferiores de más del 90%. El implante aloplástico biocompatible se puede usar con una jeringa precargada de vidrio de 1 ml de largo con una aguja hipodérmica de grado médico estándar, en la cual la aguja mide al menos 6 pulgadas (15 centímetros) de longitud y calibre 21 o más pequeño. La jeringa puede tener un conector hembra luer estándar para la conexión de la aguja. El implante

aloplástico biocompatible puede tener niveles de endotoxinas de menos de 0,06 EU/ml, un pH de entre 6.70 y 7.5 y una vida útil de más de 18 meses cuando se almacena entre 2 ° y 8 °C o temperatura ambiente. La jeringa llena se puede esterilizar con vapor y tener un nivel de aseguramiento de esterilidad de 10<sup>-6</sup>.

5 Datos experimentales

Los experimentos se realizaron usando un implante aloplástico biocompatible que incluye hialuronato de sodio de HTL Biosciences (la sal sódica del ácido hialurónico) y las microesferas entrecruzadas de PMMA de poli (metilmetacrilato) Ganzpearl GM-5003 de Syringa Lab Supplies. El hialuronato de sodio tenía una viscosidad intrínseca de 2,92 m<sup>3</sup>/kg a 25 °C y un peso molecular promedio de 3,1 M da. Las microesferas de PMMA tenían un rango de diámetros de 53 a 106 micrómetros, con un diámetro medio de 66,15 micrómetros, un diámetro medio de 63,51 micrómetros y una desviación estándar de 10,02 micrómetros. Menos del 1% de las microesferas tenían diámetros fuera del rango de 50-100 micrómetros. La gravedad específica de las microesferas de PMMA fue de 1,19.

15 Pruebas de fuerza de extrusión

El 11 de noviembre de 2015 se realizaron pruebas de fuerza de extrusión para varias composiciones de un implante aloplástico biocompatible que tiene microesferas de ácido hialurónico y PMMA con las especificaciones que se describen anteriormente. Al formar el implante, el hialuronato de sodio se hidrató y reconstituyó con PBS estéril. Las perlas de PMMA se lavaron en NaOH 1N, se enjuagaron con agua estéril para inyección (SWFI) y se secaron, pero no se esterilizaron. En el experimento, se usaron jeringas BDHypak de 1cc para extraer el implante a través de agujas espinales RELI de calibre 22,6 pulgadas (15 centímetros). Antes de la prueba, las jeringas se esterilizaron en autoclave. Las jeringas se sometieron a una esterilización terminal a 120 °C durante 15 minutos de exposición a 15-81 psi, con un aumento lento y un escape de aire por sobrepresión. Se probaron tres formulaciones: Fórmula A que tiene una concentración de ácido hialurónico en PBS del 2,0% e incluye 40,5% (p/p) de PMMA; Fórmula B que tiene una concentración de ácido hialurónico en PBS del 2,0% e incluye un 42,5% (p/p) de PMMA; y Fórmula C que tiene una concentración de ácido hialurónico en PBS del 2,2% e incluye un 42,5% (p/p) de PMMA. Cada formulación se probó a velocidades de desplazamiento de la jeringa de 1,5 pulgadas (4 centímetros) por minuto y 2,5 pulgadas (6 centímetros) por minuto, usando tres jeringas diferentes para cada velocidad de desplazamiento. La prueba de fuerza de extrusión se realizó a temperatura ambiente en un soporte Mark-10 Force con una celda de carga calibrada de 50 lb. Las formulaciones que se probaron y las fuerzas de extrusión medias que se midieron, se resumen en la Tabla 1 a continuación.

35 Tabla 1

CONCENTRACIÓN DEL PRODUCTO	FUERZA DE EXTRUSIÓN MEDIA A 1,5"/min	FUERZA DE EXTRUSIÓN MEDIA A 2,5"/min
Fórmula A: 2,0% de base de HA, 40,5% de PMMA	27,6 N	29,0 N
Fórmula B: 2,0% de base de HA, 42,5% de PMMA	28,8 N	30,8 N
Fórmula C: 2,2% de base de HA, 42,5% de PMMA	32,0 N** 1 Jeringa Falló	Todas las (3) jeringas fallaron

Estudio en Ovejas

La North American Science Association (NAMSA) realizó un estudio usando un artículo de prueba que incluye una composición de ácido hialurónico al 1,2% (p/p), microesferas de PMMA reticuladas al 40,5% (p/p) y 58,3% (p/p) de PBS tamponado. El ácido hialurónico tenía un peso molecular promedio de 3,0 M Da. El PBS tenía un pH de 7.1 y una osmolaridad de 300mOs/L. Las microesferas de PMMA tenían un diámetro promedio de 53 a 106 micrómetros. La temperatura de transición vítrea de las perlas de PMMA fue de 135 °C, y el peso específico fue de 1,19. Las microesferas de PMMA contenían también un agente de enlace. La viscosidad rotacional de esta formulación se midió a 89.000 centipoises (89 pascales-segundo) con una velocidad de corte de 4 seg<sup>-1</sup> y una fuerza de extrusión de 29,0 N usando una técnica, y a 190.000 centipoises (190 pascales-segundo) con una Tasa de cizalla de 1 seg<sup>-1</sup> usando otra técnica.

El propósito del estudio fue evaluar la respuesta del tejido local al implante aloplástico biocompatible que se implantó en los discos intervertebrales de las ovejas. Se midieron los siguientes parámetros: formación de hendidura con pérdida de núcleo pulposo, desintegración de la matriz del núcleo pulposo, clones de células similares a condrocitos,

lobulación, extrusión del núcleo pulposo en cuerpos vertebrales, inflamación, neovascularización y crecimiento nervioso.

5 Las columnas vertebrales de los animales que se evaluaron se proporcionaron a la NAMSA con designación de  
 marcador de ubicación. El animal 13R tenía un marcador de alambre que se ubicaba en el proceso transversal de la  
 tercera vértebra lumbar, de conformidad con el formulario de Eutanasia y Recolección de Tejido. El animal 88Y tenía  
 un marcador de alambre que se ubicaba en el proceso transversal de la tercera vértebra lumbar, de conformidad con  
 el formulario de Eutanasia y Recolección de Tejido. El animal 35Y tenía un marcador de alambre que se ubicaba en  
 10 el proceso transversal de la tercera vértebra lumbar, de conformidad con el formulario de Eutanasia y Recolección de  
 Tejido. El animal 13Y tenía un marcador de alambre que se ubicaba en el proceso transversal de la segunda vértebra  
 lumbar, de conformidad con el formulario de Eutanasia y Recolección de Tejido. La orientación y la ubicación del  
 disco se determinaron a partir de los marcadores de alambre para cada animal.

15 Las columnas vertebrales de cada animal se sumergieron en formalina tamponada neutra al 10% y se enviaron a la  
 NAMSA. Después de llegar a la NAMSA, las vértebras lumbares se cortaron a lo largo de un plano transversal para  
 crear unidades vertebrales funcionales (es decir, la mitad caudal de la vértebra craneal, el disco intervertebral y la  
 mitad craneal de la vértebra caudal). Las unidades vertebrales funcionales lumbares (UEF) se fijaron en formalina  
 tamponada neutra al 10% para asegurar una fijación adecuada. Las secciones coronales de los discos  
 20 intervertebrales se recolectaron usando una sierra para huesos, se descalcificaron, se procesaron y se incluyeron en  
 bloques de parafina. Se preparó un mínimo de tres secciones de tejido (4-5 µm de espesor) de cada disco  
 intervertebral para capturar el área del núcleo pulposo y una sección de tejido de la médula espinal suprayacente y  
 el conducto vertebral. Estas secciones se tiñeron con hematoxilina y eosina.

25 Durante un intervalo de tres meses, los discos intervertebrales de cuatro animales del Grupo 1 se evaluaron en  
 busca de hallazgos asociados con el artículo de prueba y la apariencia microscópica de la citoarquitectura del disco  
 intervertebral no lesionado y lesionado que incluía el núcleo pulposo y el anillo fibroso. Se evaluaron la presencia,  
 distribución y alteraciones, como la encapsulación, en el artículo de prueba. Se evaluaron los siguientes hallazgos  
 en la matriz del núcleo pulposo de discos intervertebrales no lesionados y lesionados: formación de hendidura con  
 una pérdida del núcleo pulposo, desintegración de la matriz del núcleo pulposo, clones de células similares a  
 30 condrocitos, lobulación, extrusión del núcleo pulposo en cuerpos vertebrales, inflamación, neovascularización y  
 crecimiento nervioso.

35 El artículo de prueba fue microesferas no teñidas que se encontraron en las secciones del disco intervertebral que  
 se rotularon L1-L2 y L3-L4 para los cuatro animales (Figura 1). La Figura 1 muestra un artículo de prueba dentro del  
 núcleo pulposo de las secciones del disco intervertebral L1-L2 del animal 13Y de prueba. No hubo reacción tisular  
 (incluida la encapsulación) a la presencia de las microesferas en ninguno de los ocho discos intervertebrales que se  
 trataron. Las microesferas estaban generalmente en grupos y principalmente en el núcleo pulposo, aunque algunas  
 estaban entre las bandas de la FA (por ejemplo, L1-L2 del 13Y). Las microesferas se organizaron ocasionalmente en  
 40 grupos y se rodearon mediante una capa delgada de material de matriz basófilo.

45 La evidencia de lesión (es decir, hendidura en el núcleo pulposo, generalmente grande) fue evidente al microscopio  
 en las secciones del disco intervertebral que se rotularon L2-L3 y L4-L5 para los cuatro animales (Figura 2), excepto  
 en varios discos intervertebrales lesionados (L2-L3 del 35Y; L2-L3 del 13R; L1-L2 del 13Y; L3-L4 del 13Y y L3-L4 del  
 88Y). La Figura 2 muestra una hendidura en un núcleo pulposo de las secciones de disco intervertebral L4-L5 del  
 animal 13R de prueba resultante de una lesión. El núcleo pulposo tiene cambios degenerativos que incluyen clones  
 de células similares a condrocitos y desintegración de la matriz. La falta de evidencia microscópica de lesión puede  
 haber sido el resultado de la sección del plano de tejido.

50 Los hallazgos microscópicos en los discos intervertebrales lesionados (con o sin tratamiento) estaban presentes en  
 los discos intervertebrales no lesionados (L5-L6 y L6-L7) y se consideraron hallazgos degenerativos no específicos  
 en los discos intervertebrales. Los hallazgos microscópicos incluyeron desintegración de la matriz del núcleo  
 pulposo, hendiduras, lobulación de la matriz del núcleo pulposo y la presencia de células similares a condrocitos que  
 forman clones.

55 No hubo un aparente estrechamiento del espacio del disco intervertebral en las secciones histológicas. La extrusión  
 craneal focal del núcleo pulposo en el cuerpo vertebral adyacente estuvo presente en L3-L4 del 88Y y la extrusión  
 caudal del núcleo pulposo en el cuerpo vertebral adyacente del disco intervertebral L6-L7 del 88Y. Se consideró este  
 hallazgo una condición degenerativa no específica. La inflamación, neovascularización y crecimiento nervioso no  
 fueron evidentes en las secciones del disco intervertebral.

60 Después del intervalo de tres meses, no hubo reacción tisular al artículo de prueba en los discos intervertebrales de  
 ovejas que se lesionaron por un desgarramiento anular. La información sobre los animales de prueba se proporciona en la  
 Tabla 2 a continuación:

Tabla 2

Animal de Prueba	Datos de la Sección del Disco Intervertebral
Animal: 35Y	<p>L1 - L2 (Lesionada, Tratada): (1) Gran hendidura central en el NP, (2) Lobulación de la matriz del NP con clones multifocales de células similares a condrocitos, (3) Presencia del artículo de prueba en el NP sin reacción.</p> <p>L2 -L3 (Lesionada, No tratada): (1) Citoarquitectura normal del NP con ligera desintegración de la matriz del NP, (2) No hay artículo de prueba.</p> <p>L3 - L4 (Lesionada, Tratada): (1) Hendidura central en el NP, (2) Lobulación de la matriz del NP con múltiples clones de células similares a condrocitos, (3) Presencia de artículo de prueba en el NP periférico.</p> <p>L4 - L5 (Lesionada, No tratada): (1) Gran hendidura central en el NP, (2) Lobulación leve de la matriz del NP con múltiples clones de células similares a condrocitos, (3) Ningún artículo de prueba.</p> <p>L5 - L6 (No lesionada, No tratada): (1) Citoarquitectura normal del NP con ligera desintegración de la matriz del NP y una hendidura, (2) Ningún artículo de prueba.</p> <p>L6 - L7 (No lesionada, No tratada): (1) Gran hendidura central en el NP, (2) Lobulación de la matriz del NP con clones multifocales de células similares a condrocitos, (3) Desintegración de la matriz del NP, (4) Ningún artículo de prueba.</p>
Animal: 13R	<p>L1 - L2 (Lesionada, Tratada): (1) Gran hendidura central en el NP, (2) Lobulación de la matriz del NP con clones multifocales de células similares a condrocitos, (3) Presencia del artículo de prueba en el NP sin reacción.</p> <p>L2 -L3 (Lesionada, No tratada): (1) Citoarquitectura normal del NP con ligera desintegración de la matriz del NP, (2) No hay artículo de prueba.</p> <p>L3 - L4 (Lesionada, Tratada): (1) Hendidura central en el NP, (2) Lobulación de la matriz del NP con múltiples clones de células similares a condrocitos, (3) Presencia del artículo de prueba en el NP central sin reacción.</p> <p>L4 - L5 (Lesionada, No tratada): (1) Hendidura central focal en el NP, (2) Lobulación focal de la matriz del NP con algunos clones de células similares a condrocitos, (3) Ligera desintegración focal de la matriz del NP, (3) Ningún artículo de prueba.</p> <p>L5 - L6 (No lesionada, No tratada): (1) Distorsión de la citoarquitectura del NP con ligera desintegración de la matriz del NP y una hendidura, (2) Ningún artículo de prueba.</p> <p>L6 - L7 (No lesionada, No tratada): (1) Desintegración central de la matriz del NP, (2) Lobulación focal de la matriz del NP con clones multifocales de células similares a condrocitos, (3) Ningún artículo de prueba.</p>
Animal: 13Y	<p>L1 - L2 (Lesionada, Tratada): (1) Citoarquitectura normal del NP con ligera desintegración de la matriz del NP, (2) Presencia del artículo de prueba en el NP con leve desintegración de la matriz del NP, (3) Presencia del artículo de prueba en el AF.</p> <p>L2 -L3 (Lesionada, No tratada): (1) Hendidura central en el NP, (2) Agregados del NP en el AF, (3) Ningún artículo de prueba.</p> <p>L3 - L4 (Lesionada, Tratada): Citoarquitectura normal del NP con ligera desintegración de la matriz del NP, (2) Ligera disrupción focal de la matriz del NP, (3) Se presentó el artículo de prueba en el AF y se presentó una cantidad ligera en el NP.</p> <p>L4 - L5 (Lesionada, No tratada): (1) Hendidura periférica focal en el NP, (2) Ligera desintegración focal de la matriz del NP, (3) Ningún artículo de prueba.</p> <p>L5 - L6 (No lesionada, No tratada): (1) Desintegración multifocal de la matriz del NP con hendiduras, (2) Agregados del NP en el AF, (3) Disrupción multifocal de la matriz del AF, (4) Ningún artículo de prueba.</p> <p>L6 - L7 (No lesionada, No tratada): (1) Citoarquitectura normal del NP con ligera desintegración de la matriz del NP, (2) Ningún artículo de prueba.</p>

Animal de Prueba	Datos de la Sección del Disco Intervertebral
Animal: 88Y	<p>L1 - L2 (Lesionada, Tratada): (1) Gran hendidura central en el NP, (2) Lobulación de la matriz del NP con clones multifocales de células similares a condrocitos, (3) Ligera desintegración de la matriz del NP, (4) Presencia del artículo de prueba en el NP sin reacción.</p> <p>L2 -L3 (Lesionada, No tratada): (1) Hendidura ligera, (2) Lobulación ligera, (3) Ligera desintegración de la matriz del NP (4) Ningún artículo de prueba.</p> <p>L3 - L4 (Lesionada, Tratada): (1) Lobulación ligera de la matriz del NP, (2) Ligera desintegración de la matriz del NP, (3) Extrusión craneal focal del NP hacia el cuerpo vertebral adyacente, (4) Se presentó una cantidad ligera del artículo de prueba en el NP.</p> <p>L4 - L5 (Lesionada, No tratada): (1) Formación de hendidura ligera, (2) Lobulación ligera de la matriz del NP con agregación de células similares a condrocitos, (3) Ligera desintegración de la matriz del NP, (4) Ningún artículo de prueba.</p> <p>L5 - L6 (No lesionada, No tratada): (1) Hendidura central en el NP, (2) Lobulación de la matriz del NP con clones multifocales de células similares a condrocitos, (3) Ningún artículo de prueba.</p> <p>L6 - L7 (No lesionada, No tratada): (1) Hendidura central en el NP, (2) Lobulación de la matriz del NP con clones multifocales de células similares a condrocitos, (3) Ligera disrupción de la matriz del NP, (4) Ligera desintegración multifocal del AF, (5) Extrusión caudal focal del NP hacia el cuerpo vertebral adyacente, (6) Ningún artículo de prueba.</p>

Usos y métodos representativos

5 Se apreciará que la divulgación tiene una variedad de aspectos. De acuerdo con algunos de estos aspectos, se puede utilizar un implante aloplástico biocompatible para la soldadura anular o el sellado de un defecto del disco intervertebral, como una ruptura del disco intervertebral. El implante aloplástico biocompatible se puede insertar en un disco intervertebral roto, llenando una porción del núcleo pulposo o anillo fibroso y proporcionando un sello. En una implementación, el implante aloplástico biocompatible se inserta en una región central del disco intervertebral roto. La inserción del implante aloplástico biocompatible en la ruptura del disco intervertebral puede atenuar el riesgo de hernia recurrente del disco intervertebral y restaurar al menos una parte de la integridad estructural o la capacidad de absorción de golpes del disco intervertebral.

15 En algunos aspectos de la divulgación, un implante aloplástico biocompatible que contiene ácido hialurónico se inserta en un disco. En ciertas realizaciones, el ácido hialurónico actúa como un vehículo o agente de suspensión para una pluralidad de micropartículas que se describen anteriormente en el presente documento. El implante aloplástico biocompatible que contiene ácido hialurónico se puede insertar con una jeringa y una aguja, a través de catéteres flexibles de longitud y diámetro variables, como, por ejemplo, agujas percutáneas estándar y puntas de catéter estándar que se conocen en la industria, o con la ayuda de una jeringa de inyección, tal como una jeringa que tiene una aguja de calibre 18 de 3 o 4". En realizaciones representativas, el tamaño del rango de aguja varía de calibre 14 a calibre 26. En algunas realizaciones, el tamaño de la aguja puede variar de calibre 20 a calibre 24. En algunas realizaciones, la aguja comprende una aguja de punta de lápiz.

25 El ácido hialurónico, que actúa como portador de las micropartículas, puede ser ventajoso en el tratamiento de desgarres o fisuras en el anillo fibroso u otros defectos que se forman en el disco intervertebral. El ácido hialurónico puede trabajar para corregir defectos antes de la hernia para prevenir complicaciones futuras y después de la hernia para reparar y reforzar el disco intervertebral. Además, el ácido hialurónico puede fortalecer la integridad estructural de un disco intervertebral. Debido a la naturaleza hidrofílica del ácido hialurónico, un implante aloplástico biocompatible que incluye micropartículas, tales como perlas de PMMA, y un agente de suspensión que incluye ácido hialurónico puede extraer agua hacia un disco intervertebral desde las placas terminales de las vértebras adyacentes. Este atributo del ácido hialurónico puede ayudar a mantener la altura del disco en un disco intervertebral tratado. Además, la naturaleza hidrofílica del ácido hialurónico puede prevenir también la extrusión a través de la perforación temporal de la aguja en el anillo fibroso que se crea durante la inyección. Un implante aloplástico biocompatible que incluye micropartículas y un agente de suspensión del ácido hialurónico se puede unir con moléculas de agua después de la inserción para aumentar la viscosidad y el volumen del implante dentro del disco. El aumento de la viscosidad y el volumen pueden evitar la extrusión a través de la perforación de la aguja. Por lo tanto, la unión de las moléculas de agua con el agente de suspensión del ácido hialurónico puede actuar como un proceso de curado interno para evitar la extrusión del disco, así como la reparación y el refuerzo del disco. La reparación y el fortalecimiento mediante el tratamiento con un implante aloplástico biocompatible que incluye un agente de suspensión del ácido hialurónico puede evitar que los pacientes tengan que someterse a cirugías repetidas para corregir problemas de la espalda. El tratamiento puede mejorar la estabilidad y flexibilidad de la columna vertebral, así como las propiedades de absorción de choque del disco intervertebral tratado.

45 El ácido hialurónico puede ser ventajoso también en el tratamiento de discos intervertebrales que se colapsan o debilitan. Puede fortalecer esos discos y corregir defectos. Por lo tanto, un implante aloplástico biocompatible que incluya un agente de suspensión del ácido hialurónico puede aliviar el dolor de espalda y evitar que otras complicaciones colapsen o debiliten los discos.

Realizaciones de implantes que incluyen un agente de suspensión de ácido hialurónico pueden ser beneficiosas también en el tratamiento de discos adyacentes a una fusión planificada. Estos discos pueden estar bajo un mayor riesgo de desarrollar hernia, desgarros o defectos. Una fusión puede actuar también para empeorar cualquier defecto preexistente en discos intervertebrales adyacentes. Se puede usar un agente de suspensión de ácido hialurónico que contiene micropartículas para tratar los desgarros preexistentes y para fortalecer la integridad estructural de un disco adyacente antes o después de una fusión planificada para prevenir complicaciones adicionales.

Un método para tratar un disco intervertebral de acuerdo con la presente divulgación puede comprender identificar un defecto en un disco intervertebral e insertar un agente de carga aloplástico en el disco intervertebral para tratar así el defecto, en donde el agente de carga aloplástico comprende una pluralidad de micropartículas y un agente de suspensión que comprende ácido hialurónico. La identificación de un defecto puede comprender, por ejemplo, identificar un defecto a través de un alcance. En implementaciones típicas, la identificación de un defecto puede comprender identificar un contacto focal que comprende un desplazamiento del núcleo pulposo dentro de un anillo fibroso parcialmente desgarrado o adelgazado del disco intervertebral, puede comprender identificar una extrusión que comprende el núcleo pulposo desplazado que permanece en continuidad con un interior del disco intervertebral a través de una rasgadura en un anillo fibroso del disco intervertebral, o puede comprender identificar un secuestro que comprende un núcleo pulposo desplazado que no permanece en continuidad con un interior del disco intervertebral.

La inserción puede comprender la inserción de un agente de carga aloplástico en el disco intervertebral mientras se ve al menos una parte del disco intervertebral a través de un alcance. El alcance puede comprender un video fluoroscópico y la inserción se puede guiar mediante fluoroscopia. En una implementación, el agente de carga aloplástico se puede impregnar con un tinte radiopaco soluble en agua para facilitar la visualización durante la inserción del agente de carga aloplástico en el disco intervertebral. El tinte radiopaco puede comprender bario. En una implementación típica, la inserción puede comprender insertar aproximadamente 3 o 4 centímetros cúbicos (ccs) o menos del agente de carga aloplástico en un núcleo pulposo del disco intervertebral, y en ciertas implementaciones, la inserción comprende insertar aproximadamente de 0,5 a 1,5 centímetros cúbicos (ccs) del agente de carga aloplástico en el núcleo pulposo del disco intervertebral.

La inserción puede ir seguida de un aumento de la altura del disco intervertebral, en el que el aumento de la altura es proporcional a una cantidad del agente de carga aloplástico que se inserta en el disco intervertebral. De acuerdo con un aspecto de la presente divulgación, la inserción puede ir seguida de una integridad estructural del disco intervertebral que se mejora, en comparación con una integridad estructural del disco intervertebral antes de la inserción. Por ejemplo, la estabilidad del anillo fibroso del disco intervertebral se puede mejorar con respecto a la estabilidad del anillo fibroso antes de la inserción, por lo que una propiedad biomecánica de un segmento de movimiento del disco intervertebral se mejora en comparación con la propiedad biomecánica del segmento de movimiento antes de la inserción.

Cuando el disco intervertebral se yuxtapone en la proximidad de al menos una vértebra superior y una vértebra inferior, se puede formar al menos una abertura en una placa terminal de una o ambas vértebras superiores y la vértebra inferior. Típicamente, el disco intervertebral se yuxtapone entre una vértebra superior y una vértebra inferior, y se forma una pluralidad de aberturas en una placa terminal o placas terminales de al menos una de la vértebra superior y la vértebra inferior. La abertura o las aberturas se pueden formar usando una aguja, que ya puede estar presente en el disco intervertebral durante un procedimiento en curso como, por ejemplo, un procedimiento de discografía.

En implementaciones representativas de los métodos que se describen en el presente documento, el defecto comprende un defecto anular intervertebral. Por ejemplo, el defecto puede comprender un trastorno interno del disco. La inserción del agente de carga aloplástico en el disco intervertebral puede hacer que se forme un sello dentro y alrededor del defecto anular intervertebral. Este sello puede crear un segmento de movimiento más estable del disco intervertebral en comparación con un segmento de movimiento del disco intervertebral antes de la inserción, al impartir, por ejemplo, una mayor estabilidad al disco intervertebral en relación con la estabilidad del disco intervertebral antes de la inserción.

La inserción se puede realizar durante un procedimiento de discografía, y el defecto puede comprender al menos una rasgadura anular. Durante el procedimiento de discografía, la identificación puede comprender una visualización inicial de al menos una rasgadura seguida por la inserción que se realiza durante el mismo procedimiento de discografía. De acuerdo con una implementación de los métodos inventivos que se describen en el presente documento, el procedimiento de discografía comprende un procedimiento de discografía provocativa en el que la identificación comprende una visualización inicial de al menos una rasgadura y en el que la inserción se realiza durante el mismo procedimiento de discografía provocativa.

De acuerdo con otra implementación, el procedimiento de discografía se puede realizar por vía percutánea a través de un abordaje posterior, posterolateral, lateral, anterior o anterolateral al disco intervertebral.

En otras implementaciones, la inserción se puede realizar durante un procedimiento abierto, y puede comprender insertar el agente de carga aloplástico usando una jeringa y una aguja en el disco intervertebral en uno de los procedimientos abiertos de laminotomía, laminectomía, hemilaminotomía y hemilaminectomía.

5 Otro método de la presente divulgación que se puede realizar en un disco intervertebral incluye suministrar en un disco intervertebral un material de carga que comprende una pluralidad de micropartículas y un agente de suspensión que comprende ácido hialurónico. El suministro puede ir precedido de la inserción de un dispositivo de inyección en el disco intervertebral, y el material de carga se puede suministrar a través del dispositivo de inyección y en el disco intervertebral. Cuando el disco intervertebral se coloca en la proximidad de al menos una de las placas terminales de la vértebra superior y la placa terminal de la vértebra inferior, el método puede comprender formar una o más aberturas o perforaciones en al menos una de las placas terminales de la vértebra superior y la placa terminal de la vértebra inferior.

15 El suministro de un material de carga puede comprender suministrar un material de carga a un núcleo pulposo del disco intervertebral, tal como una región central o no perimetral del disco intervertebral. El suministro puede ir precedido por la detección de una condición en el disco intervertebral, y el material de carga se puede suministrar en el disco intervertebral para tratar la condición. Además, las micropartículas se pueden conformar como, por ejemplo, microesferas, y se pueden distribuir uniformemente en un agente de suspensión que comprende ácido hialurónico. Además, la detección de una condición puede comprender detectar un desplazamiento del material del disco interno dentro de un anillo parcialmente desgarrado o adelgazado del disco intervertebral, y el suministro puede comprender suministrar una cantidad del orden de aproximadamente 3 a 4 centímetros cúbicos (ccs) o menos del material de carga en el disco intervertebral.

25 La eficacia de las técnicas que se describen anteriormente se puede mejorar aún más manteniendo al paciente a un nivel de actividad reducido durante varias semanas después de la implantación del implante aloplástico biocompatible. Con un nivel de actividad reducido, el implante aloplástico biocompatible puede permanecer en un disco hasta que el anillo pueda cicatrizar en aproximadamente 3-4 semanas. La perforación que se causa mediante la aguja de inyección disminuye de tamaño con el tiempo debido a la cicatrización en el anillo medio al exterior. En consecuencia, el mayor riesgo de extrusión ocurre durante las primeras 2-3 semanas. Por lo tanto, las técnicas que se describen anteriormente pueden incluir un paso adicional para reducir la actividad del paciente durante 2-3 o 3-4 semanas después de la implantación del implante aloplástico biocompatible.

35 Se puede observar también que las técnicas que se describen en el presente documento se pueden usar para lograr un efecto ventajoso en el tratamiento de mascotas domésticas, como perros y gatos. En estos casos, las fusiones vertebrales y procedimientos similares tienen a menudo un coste prohibitivo, por lo que cualquier técnica de menor coste para la reparación del disco sería beneficiosa.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un agente de implante que comprende una pluralidad de micropartículas suspendidas en una solución no gelificante que contiene ácido hialurónico, para su uso en el tratamiento de la enfermedad/lesión del disco intervertebral, en el que las micropartículas comprenden micropartículas de polimetilmetacrilato reticulado (PMMA) que tienen una temperatura de transición vítrea de menos 120 grados C.
- 10 2. El agente de implante de la reivindicación 1, en el que la solución que contiene ácido hialurónico comprende ácido hialurónico reticulado.
3. El agente de implante de la reivindicación 1, en el que las micropartículas de PMMA tienen un diámetro promedio de entre 15 micrómetros y 250 micrómetros.
- 15 4. El agente de implante de la reivindicación 1, en el que la concentración de ácido hialurónico en la solución está entre el 1,0% y el 3,0%.
5. El agente de implante de la reivindicación 1, en el que la concentración de ácido hialurónico en la solución está entre el 1,6% y el 2,4%.
- 20 6. El agente de implante de la reivindicación 1, en el que el peso molecular del ácido hialurónico en el agente es mayor que 1,6 M Da.
7. El agente de implante de la reivindicación 1, en el que el peso molecular del ácido hialurónico en el agente es mayor que 2,8 M Da.
- 25 8. El agente de implante de la reivindicación 1, en el que la concentración de micropartículas de PMMA en el agente está entre el 25% y el 50%.
- 30 9. El agente de implante de la reivindicación 1, en el que la concentración de micropartículas de PMMA en el agente está entre el 38% y el 48%.
10. El agente de implante de la reivindicación 1, en el que la solución tiene una viscosidad entre 50 y 200 pascales.segundo (entre 50.000 y 200.000 centipoise).
- 35 11. Un kit médico que comprende:  
el agente de implante de la reivindicación 10; y  
una jeringa esterilizada finalmente que contiene el agente.
- 40 12. El kit médico de la reivindicación 11, en el que la jeringa incluye una aguja que varía en tamaño desde el calibre 18 al calibre 25.
- 45 13. El kit médico de la reivindicación 11, en el que la jeringa tiene una aguja de diámetro interior no mayor de 900 micrómetros, un diámetro exterior no mayor de 1300 micrómetros y una longitud no menor de 8 centímetros (3 pulgadas).
- 50 14. El kit médico de la reivindicación 11, en el que la aguja tiene un diámetro interno de entre 450 y 240 micrómetros, un diámetro externo de entre 750 y 450 micrómetros, y una longitud no menor de 13 centímetros (5 pulgadas).

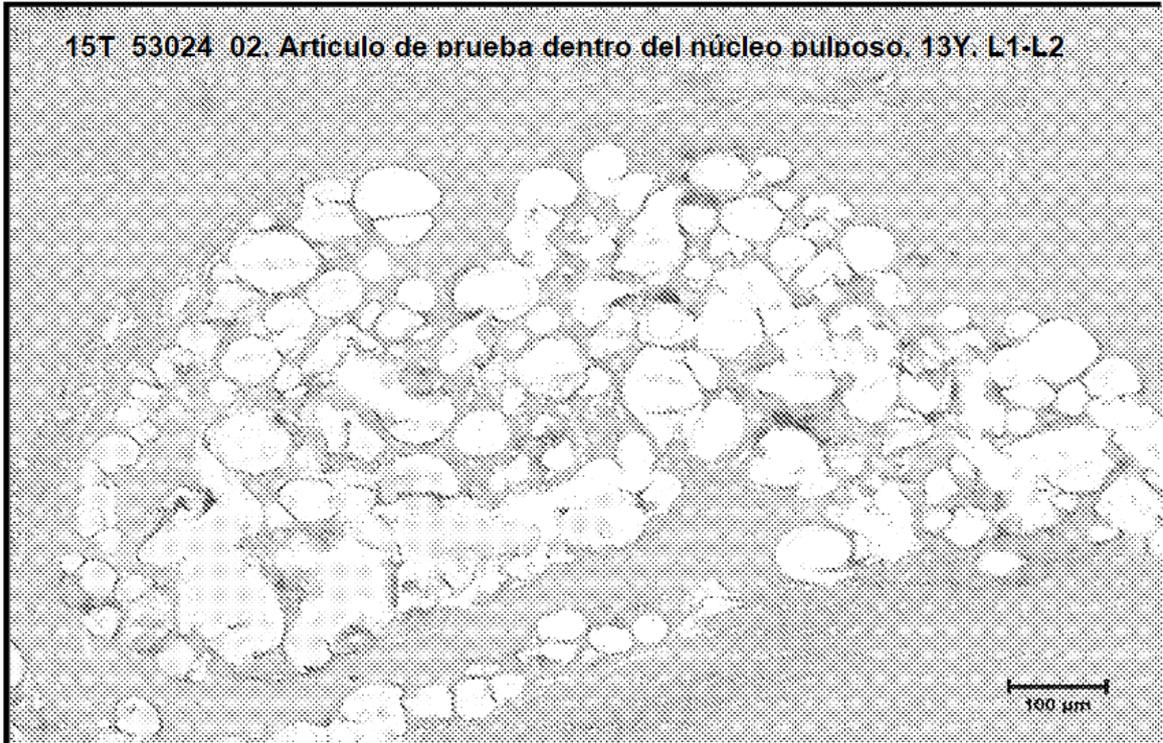


FIGURA 1

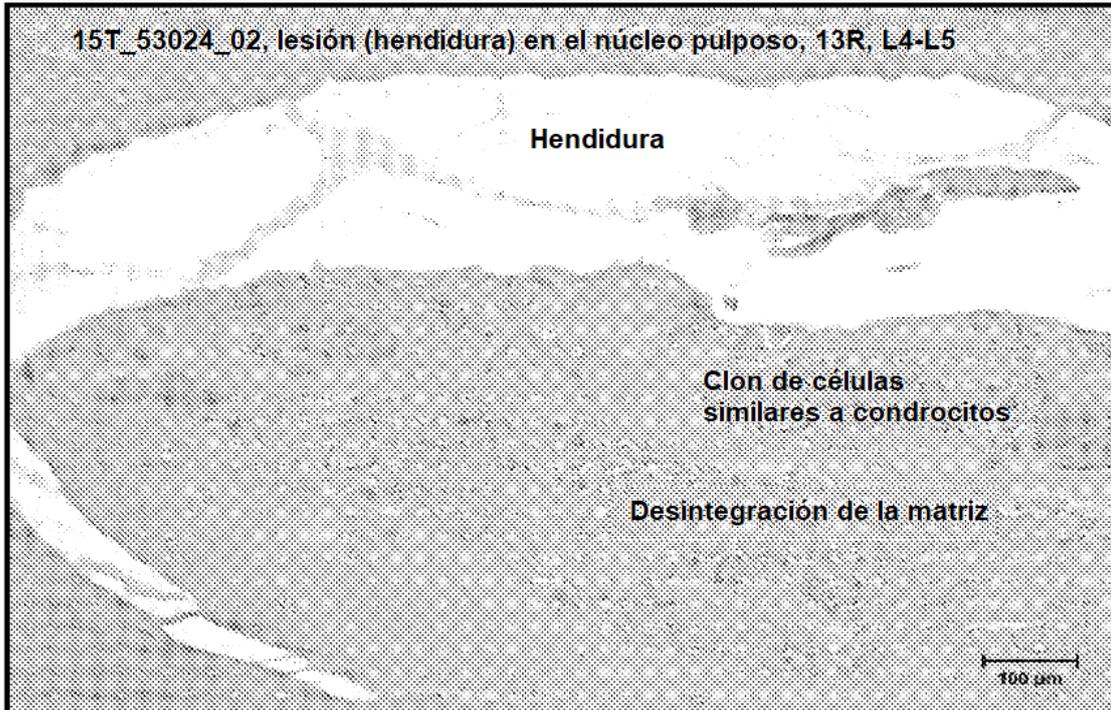


FIGURA 2