

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 1137

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.09.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.09.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/410268**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.09.2002**
(Věstník č. 9/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/27027**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/22902**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 F 2/44

(71) Přihlašovatel:

STOY Vladimír A., Princeton, NJ, US;

(72) Původce:

Stoy Vladimír A., Princeton, NJ, US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Implantát

(57) Anotace:

Implantát jádra meziobratlové ploténky je určen pro náhradu alespoň části tkáně nucleus pulposus, odstraněné z meziobratlové ploténky živého obratlovce k náhradě funkce meziobratlové ploténky a meziobratlového kloubu. implantát je implantovatelný do dutiny, vzniklé odstraněním tkáně nucleus pulposus. Implantát je tvořen bobtnatelným biomimetickým plastickým materiálem, který má hydrofobní fázi s vysokou krystalinitou a nízkým obsahem vody a hydrofilní fázi s nízkou krystalinitou a vysokým obsahem vody, biomimetický plastický materiál má svůj původní tvar, v němž je plně hydratován a má uvolněnou síť polymeru, dále tvar při ukládání, v němž je alespoň částečně dehydratován do stavu xerogelu a upravitelný do kompaktnějšího tvaru pro nejsnadnější ukládání při chirurgickém zákroku. Implantát je schopný anisotropní expanze vzhledem k částečné rehydrataci in situ na tvar, který v podstatě odpovídá rozměru a tvaru dutiny, do níž byl uložen. V implantátu může probíhat osmotický pohyb kapaliny v důsledku změn vnějšího tlaku, čímž dochází ke zvýšení a snížení obsahu kapaliny v hydratovaném stavu, současně anisotropicky bobtnatelný biomimetický plastický materiál bobtná přednostně ve vertikální rovině, přičemž jeho bobtnání v horizontální rovině je potlačeno.

Implantát

Oblast techniky

Vynález se týká implantátu jádra meziobratlové ploténky k náhradě části nebo celého nucleus pulposus, který byl odstraněn z meziobratlové ploténky živého obratlovce, například člověka. Tento spinální implantát je vytvořen z hydrogelu, který je schopen anisotropního bobtnání.

Dosavadní stav techniky

Meziobratlová ploténka je chrupavčitá tkáň, která je uložena mezi koncovými ploténkami sousedních obratlů. Meziobratlová ploténka má funkci ohebného kloubu mezi jednotlivými obratli a umožňuje ohybání a rotaci páteře. V případě poškození meziobratlové ploténky dochází k porušení funkce páteře, intenzivní bolesti a krátkodobé nebo dlouhodobé pracovní neschopnosti. Vzhledem k velkému rozšíření těchto problémů (uvádí se ročně 5 % výskytu bolesti páteře v důsledku poruch meziobratlových plotének) je ekonomický dopad tohoto onemocnění nesmírný. Některé poruchy meziobratlových plotének vyžadují chirurgický zákrok. Typickým řešením bývá v tomto případě spojení sousedních obratlů při použití různých technik a zařízení, popsanych například v US patentových spisech 4636217 (Ogilvie a další), 5489308 (Kuslich a další) a 5716415 (Steffee). Všechny v současné době dostupné chirurgické zákroky, například odstranění jádra ploténky nebo jeho části, tak zvaná laminektomie nebo spojení sousedních obratlů porušují v některém směru funkci páteře.

Z uvedených důvodů byly vyvíjeny snahy nalézt nová řešení včetně vývoje protézy meziobratlové ploténky nebo její části. Jde o obtížný úkol vzhledem k tomu, že páteř je velmi složitou částí těla a její funkce závisí na bezchybné spolupráci všech jejích složek včetně meziobratlových plotének. Meziobratlová ploténka musí vyhovět řadě nároků. Musí vydržet opakované vysoké namáhání při velmi složitých typech deformace včetně kombinací ohybu, krutu, stříhu a tlaku. Mimo to musí meziobratlová ploténka tlumit nárazy a přivádět živiny a současně odvádět metabolity. Také struktura meziobratlové ploténky je poměrně složitá, ploténka zahrnuje několik částí různého typu. Koncové ploténky obratlů jsou pokryty vrstvou hyalinní chrupavky, která je tvořena kolagenovou maticí, glykoproteinovou složkou a vodou. Mimo to tvoří 2 až 5 % objemu živé buňky, které produkují složky chrupavky.

Meziobratlová ploténka sama o sobě je tvořena převážně krystalickými kolagenovými fibrilami a amorfními hydrofilními proteoglykany. Přibližně 3 až 5 % objemu ploténky tvoří opět živé buňky, které vytvářejí její složky. Strukturně je meziobratlová ploténka tvořena jádrem na bazi hydrogelu, které je obvykle označováno jako nucleus pulposus a vnějšího prstencového obalu, obvykle označovaného annulus fibrosus. Struktura meziobratlové ploténky je schematicky znázorněna na obr. 1 a bude dále popsána.

Meziobratlová ploténka působí především jako nosný a ohebný kloub. Umožňuje vzájemnou rotaci sousedních obratlů a také jejich ohyb, přičemž současně nese

významnou axiální zátěž. Mimo to tlumí meziobratlová ploténka vibrace a mechanické nárazy a brání jejich postupu kostním systémem. Nosnost a ohebnost v různých směrech je dosažena právě kombinací annulus fibrosus a nucleus pulposus. Annulus fibrosus je vrstvená struktura, která je v radiálním směru pevná, je však deformovatelná v axiálním směru a v případě krutu. Axiální zatížení je neseno nucleus pulposus, který toto zatížení částečně transformuje na axiální složku, která je zachycena pomocí annulus fibrosus.

Annulus fibrosus je tvořen převážně kolagenovými fibrilami, které jsou organizovány v několika vrstvách. Každá vrstva má své vlastní kolagenové fibrily, uložené v určitém úhlu, následující vrstvy mají jinou orientaci. Organizace kolagenu napodobuje organizace vyztužovacích vláken ve složených materiálech, užívaných například v pneumatikách nebo tlakových nádobách. Popsané uspořádání zajišťuje maximální odolnost proti radiálnímu nebo vnitřnímu tlaku, současně však dovoluje deformaci v krutu a v ohybu.

Konce fibril jsou spojeny se sousedními obratli a s chrupavčitým povrchem koncových plotének obratlů. V důsledku toho je vnitřní prostor annulus fibrosus v podstatě utěsněn. Jakákoliv kapalina, která má proniknout do jádra nebo která má z jádra vystoupit, musí projít tkání annulus fibrosus nebo koncovými ploténkami obratlů. Aby bylo dosaženo dostatečné hydraulické propustnosti, je kolagenní struktura annulus fibrosus doplněna proteoglykany, zavzatými mezi kolagenními fibrilami. Proteoglykany jsou hydratovány, takže annulus fibrosus vytváří typ vysoce organizovaného, anisotropního

složeného hydrogelu. Kolagenové oblasti vytvářejí síť mikrofibril. Výsledkem tohoto uspořádání je dostatečná deformovatelnost ve zvolených směrech, kombinovaná s vysokou mechanickou pevností, zvláště s vysokou pevností proti roztržení a odolností proti propagaci lomu, tyto vlastnosti jsou nezbytné pro nosnou funkci.

Nucleus pulposus je spojen s anulus fibrosus, avšak nikoliv s koncovými ploténkami sousedících obratlů. Obsahuje daleko nižší koncentraci kolagenu, která se poněkud zvyšuje s věkem a vyšší koncentraci hydrofilních proteoglykanů. Jde o přirozený složený materiál, který má povahu hydrogelu a má velmi vysoký rovnovážný obsah vody, který je u mladých lidí vyšší než 90 % hmotnostních. Obsah vody a objem nucleus pulposus závisí na osmotickém tlaku bobtnacího prostředí a na mechanickém tlaku. Odolnost proti snížení obsahu kapaliny v důsledku mechanického tlaku se označuje jako „bobtnací tlak“ bobtnací tlak je klíčem k funkci nucleus pulposus. V případě, že axiální tlak počne vypuzovat kapalinu, počne se zvyšovat bobtnací tlak až do dosažení rovnovážného stavu s vnějším zatížením. Z toho vyplývá, že nucleus pulposus může vyrovnávat a provádět redistribuci axiálního namáhání tak, že ho převádí na radiální složky, které jsou opět vyrovnávány funkcí anulus fibrosus. Mimoto dehydratace a rehydratace nucleus pulposus při měnícím se zatížení umožňuje transport metabolitů z meziobratlové ploténky a přívod živin do ploténky. Nucleus pulposus tedy působí jako osmotické čerpadlo, které usnadňuje transport živin a metabolitů z meziobratlové ploténky do okolních tkání a obráceně. Tato transportní funkce je velmi podstatná vzhledem k tomu, že chrupavčité složky, to znamená annulus fibrosus, nuceus pulposus a

chrupavčitá vrstva koncových plotének obratlů nejsou zásobeny cévami a také je není možno vyživovat jednoduchou difusí.

Vzhledem k tomu, že nucleus pulposus je v podstatě makroskopicky isotropní tkáň, musí být organizován na své molekulové a supermolekulární úrovni tak, aby mohl splnit všechny uvedené funkce.

Struktura nucleus pulposus je dvoufázová struktura. Tento dvoufázový složený útvar je tvořen oblastmi krystalického kolagenu, které tvoří jeho kostru a oblastmi amorfního glykoproteinu, které tvoří hydrofilní výplň této kostry. Oblasti krystalického kolagenu zajišťují poměrně vysokou pevnost i při vysoké hydrataci. Vytvářejí síť mikrofibril, podobnou vláknité výztuži složených materiálů s vysokou pevností. Výsledkem tohoto uspořádání je dostatečná deformovatelnost, spojená s dostatečnou mechanickou pevností i při úplné hydrataci.

Amorfní oblasti jsou zodpovědné za absorpci vody a za vznik bobtnacího tlaku. Jsou tvořeny převážně ve vodě rozpustnými glykoproteoglykany s vysokou molekulovou hmotností. Glykoproteoglykany jsou vysoce hydrofilní a ve vodě rozpustné polymery. Malý podíl glykoaminoglykanů je kovalentně vázán na kolagenovou kostru, takže se tato kostra stává hydrofilní a je možno ji smáčet vodou, což je nezbytné pro thermodynamickou stálost dvoufázového složeného materiálu. Větší podíl není spojen s kostrou a tvoří pouze její výplň vzhledem k velkým rozměrům molekul glykoproteoglykanů.

Aby bylo možno zajistit fyzikální stálost, spojují se řetězce glykoproteoglykanů na větší jednotky. Řetězce glykoproteoglykanů jsou opatřeny terminálními sekvencemi bílkovin, které jsou upraveny pro spojení s kyselinou hyaluronovou. Komplexy kyseliny hyaluronové a glykoproteoglykanů GPG jsou příliš velké k výstupu z kolagenní kostry. Jde o zcela odlišné uspořádání od uspořádání hydrogelů, které jsou zesítěny. Je možno předpokládat, že uspořádání nucleus pulposus zajišťuje vyšší osmotický tlak při dané koncentraci polymeru, než je možno zajistit v obvyklých hydrogelech.

Glykoproteoglykany v amorfni fázi nesou hustý negativní náboj. Tato hustota negativního náboje je důležitá vzhledem k tomu, že vznikají vysoké koeficienty v kinetické teorii plynů (virial) a v důsledku toho dochází k maximálnímu bobtnacímu tlaku při vysokém obsahu vody. Vysoká hustota náboje je umožněna složenou strukturou nucleus pulposus. Syntetický zesítěný hydrogel s podobnou hustotou náboje by byl křehký a měl by malou mechanickou pevnost.

Vysoký negativní náboj rovněž umožňuje vysokou hydrataci povrchu, která je nezbytná pro nízké tření za vlhka. To je velmi důležité pro styk mezi nucleus pulposus a chrupavčitými povrchy koncových plotének sousedících obratlů. Vysoké tření by pravděpodobně způsobilo vysoké opotřebení chrupavky a tím i degenerativní změny obratlů.

Tato strukturní složitost meziobratlové ploténky je důsledkem složitých požadavků na tuto ploténku. Z tohoto důvodu je v případě náhrady meziobratlové ploténky

nezbytné přibližně zachovat funkci, vlastnosti a strukturu původní ploténky k tomu, aby mohly být splněny všechny její funkce. Jinak řečeno, úspěšná náhrada meziobratlové ploténky musí být biomimetická do maximálního možného stupně.

Tento požadavek nebylo možno dlouhou dobu splnit vzhledem k tomu, že nebyly k dispozici syntetické materiály, které by mohly napodobit strukturu, vlastnosti a funkci přírodní tkáně. Vzhledem k těmto okolnostem byly všechny protézy a implantáty navrhovány jako mechanické klouby, které by umožnily některé pohyby obratlů, avšak nenahrazovaly by všechny funkce ploténky. Náhrady tohoto typu byly navrženy například v následujících US patentových spisech: 3875595 (Froning), 4349921 (Kuntz), 4309777 (Patil), 4714469 (Kenna), 4904261 (Dove a další), 4759769 (Hedman a další), 4863476 (Shepperd), 5053034 (Olerud), 5674296 (Bryan a další), 5676701 (Yuan a další), 5824094 (Serhan a další), 5865846 (Bryan, a další).

Hlavním problémem u všech těchto náhrad je jejich omezená funkce. Mimoto však je také implantace těchto náhrad velmi složitá a vyžaduje značný chirurgický zákrok na páteři, což je spojeno se značným rizikem a vyžaduje dlouhodobou rekonvalescenci, takže i náklady na tyto zákroky jsou vysoké.

Z těchto důvodů byly vyvíjeny další snahy navrhnout dokonalejší náhrady meziobratlových plotének, které by dokonaleji napodobovaly jejich mechanickou funkci. V publikaci Lee a další, US 4911718 s názvem Functional and Biocompatible Intervertebral Spacer, 1990 se popisuje

složená náhrada meziobratlové ploténky, vyrobená z biokompatibilního elastomeru, vyztuženého vlákny, napodobujícími mechanické vlastnosti přírodní ploténky. Napodobena je zejména struktura ploténky s elastomerním jádrem podobného tvaru, jaký má nucleus pulposus a s obalem z elastomerních vrstev, vyztužených vlákny, napodobujícími strukturu annulus fibrosus. Vyztužující vlákna napodobují také různou orientaci kolagenových vláken v annulus fibrosus. Zevní plochy náhrady jsou opatřeny pevnými elastomerními vrstvami, které napodobují mechanickou funkci chrupavčitých vrstev koncových plotének obratlů. Tato struktura velmi blízce napodobuje strukturu meziobratlové ploténky i její mechanickou funkci. Implantace takové náhrady je však stále ještě velmi složitá a nákladná a vyžaduje komplikovaný chirurgický zákrok.

V mnoha případech stačí k nápravě bolestivého stavu pouze odstranění nucleus pulposus nebo pouze jeho části a není tedy zapotřebí odstranit celou meziobratlovou ploténku. V tomto případě směřuje hlavní část axiálního zatížení přímo na annulus fibrosus. Annulus fibrosus je nyní namáhán spíše v axiálním směru než v radiálním směru, pro který je konstruován. V důsledku toho dochází k rozpadu, rozštěpení a lomům annulus fibrosus, který se tak úplně rozruší. Situace je podobná jako v případě rozpadu pneumatiky. V těchto případech by bylo vhodné nahradit chybějící nucleus pulposus nebo jeho část a dosáhnout tak opět pouze radiálního namáhání annulus fibrosus, tak jak je to zapotřebí k obnově správné funkce meziobratlové ploténky. Nucleus pulposus je možno nahradit snadněji, levněji a při použití méně složitého chirurgického zákroku.

Je důležité uvést, že při úspěšné náhradě nucleus pulposus nemá dojít pouze k náhradě mechanické funkce, nýbrž také k náhradě funkce osmotického čerpadla. Bez zajištění této funkce není možno udržet živou tkáň chrupavčitých koncových plotének obratlů a annulus fibrosus v životaschopném stavu. Z uvedených důvodů není možno nahradit nucleus pulposus pouze částí, vyrobenou z hydrofobního elastomeru, odlišného od hydrogelu, například silikonovou pryží nebo polyurethanem.

Tato nezbytnost udržet transport kapaliny byla poprvé popsána v US 5047055 (Bao a další). V patentovém spisu se popisuje náhrada na bazi hydrogelu, která má ve svém plně hydratovaném stavu tvar a rozměry, odpovídající chybějícími přírodnímu jádru ploténky, to znamená, že odpovídá dutině, která vznikne po odstranění nucleus pulposus. Hydrogel, použitý pro implantát, má ve svém plně hydratovaném stavu obsah vody alespoň 30 % hmotnostních a pevnost v tlaku alespoň 4 MN/m^2 (40 kg/cm^2). Tuto vysokou pevnost je možno dosáhnout podle uvedeného spisu i při plné hydrataci a při velmi vysokém obsahu vody, například ve výhodném rozmezí 70 až 90 % hmotnostních vody. Tato vysoká pevnost je nezbytná zřejmě proto, aby nedošlo k vytlačení izotropního materiálu, který byl implantován, do poškozeného a zeslabeného annulus fibrosus. Tento krajní požadavek však omezuje výběr materiálů pro výrobu náhrady. Hydrogely jsou v typických případech méně pevné než ostatní plasty a pryže, zvláště při vysokém obsahu vody. Z tohoto důvodu je výběr vysoce bobtnavých hydrogelů s požadovanou vysokou pevností v tlaku značně úzký.

Náhrada na bazi hydrogelu podle Baa se implantuje v částečně nebo plně dehydratovaném stavu, v němž jsou její rozměry menší, to znamená, že objem náhrady v tomto stavu tvoří 10 až 70 % objemových plně hydratovaného implantátu na bazi hydrogelu. V důsledku toho může být implantát na bazi hydrogelu zasunut malým řezem vzhledem k tomu, že se pak sám zvětší do svých úplných rozměrů absorbováním vody z tělesných tekutin. Hydrogel, použitý pro náhradu, má ve svém plně hydratovaném stavu obsah vody vyšší než 30 %, s výhodou jde o 70 až 90 % hmotnostních. Materiály, použité pro tento implantát jsou isotropní, takže zvětšování implantátu při hydrataci je rovnoměrné ve všech směrech. Implantát může být složen ze dvou nebo většího počtu částic různého rozměru a tvaru tak, aby po hydrataci vyplnil celou dutinu, zbývající po odstranění nucleus pulposus.

Toto řešení má několik nevýhod. Expanze hydrogelu je omezena na rozměr dutiny, vytvořené vyjmutím nucleus pulposus, takže bobtnací tlak v plně hydratovaném a expandovaném stavu může být velmi nízký nebo dokonce nulový. Z tohoto důvodu nebude mít implantát dostatečnou axiální pevnost pro oddělení sousedních obratlů od sebe, tak jak tomu je u zdravé meziobratlové ploténky. Toto je skutečnost, odlišná od vlastností přírodního nucleus pulposus, který se nachází v ploténce v neúplně nabobtnaném stavu a vytváří pozitivní bobtnací tlak i při maximálním oddálení sousedících obratlů. V uvedeném patentovém spisu nebylo možno použít tohoto řešení vzhledem k tomu, že implantát se ukládá do poškozeného annulus fibrosus (vzhledem k chirurgickému řezu nebo k poškození při vyhřeznutí ploténky) a expanze implantátu jádra by mohla vést k vyhřeznutí, podobnému jako u

přírodního nucleus pulposus. Zvětšení implantátu pod tlakem se brání odolností annulus fibrosus k deformaci. Vzhledem k tomu, že integrita annulus fibrosus je pochybná, musí být hydrogel, použitý pro implantát daleko pevnější než přirozený nucleus pulposus tak, aby odolal vyhřeznutí, to znamená, že jeho pevnost v tlaku musí být vyšší než 4 MN/m^2 při plné hydrataci.

Toto omezení je vyvoláno skutečností, že bobtnání implantátu nucleus pulposus je izotropní, to znamená, že má stejnou hodnotu v radiálním i axiálním směru. V důsledku toho by příliš velká expanze v axiálním směru vyvolala srovnatelnou expanzi v radiálním směru, která by však byla příliš velká pro poškozený annulus fibrosus a mohla by způsobit jeho rupturu, vyboulení nebo vyhřeznutí. Mimo to jsou hydrogely, popsané v uváděném patentovém spisu isotropní elastomery, které mají ve všech směrech stejnou deformovatelnost. Axiální zatížení tedy vyvolá radiální deformaci, která bude největší ve směru nejmenšího odporu, to znamená ve směru, kde annulus fibrosus byl zeslaben chirurgickým zákrokem nebo předchozím poraněním meziobratlové ploténky. Tím může opět dojít k vyklenutí, vytlačení nebo vyhřeznutí implantátu a vzniká problém, obdobný problému při poškození meziobratlové ploténky, kterým byla vyvolána nutnost chirurgického zákroku.

Některé svrchu uvedené nevýhody byly odstraněny v implantátu podle US 5192326 (Bao a další). V tomto případě je jádro implantátu tvořeno hydrogelovými kuličkami s obsahem vody alespoň 30 %, přičemž tyto kuličky jsou obklopeny ohebným polopropustným obalem. Tento porézní obal má ve svém plně rozepnutém stavu

rozměry a tvar dutiny, která byla vytvořena vyjmutím nucleus pulposus. Rozměr kuliček je alespoň 3x větší než rozměr pórů v obalu, takže hydrogel je v obalu bezpečně uložen. Při plné hydrataci může hydrogel obsahovat až 99 % hmotnostních kapaliny. Celkový objem plně hydratovaných kuliček hydrogelu může být větší než objem dutiny, zbývající po odstranění nucleus pulposus vzhledem k tomu, že obal omezuje bobtnání a brání expanzi hydrogelu za vnitřní objem a rozměry obalu. Obal může být vytvořen například spletenými vlákny. S výhodou je obal ještě opatřen na svém povrchu biologicky vysoce kompatibilním polymerem, tak aby nedošlo k nepříznivé reakci na implantát. Avšak i v případě tohoto povlaku může obal vyvolat reakci na cizorodé těleso, vyvolat ukládání proteinů, kolonizaci bakteriemi nebo jiné problémy. Při použití obalu se zmenšují některé výhody hydrogelů, například vysoká biologická kompatibilita a kluznost povrchu. Mimo to mají kuličky mezi sebou poměrně velké intersticiální prostory.

V US 4772287 (Ray a další) s popisuje implantát, který se skládá ze dvou ohebných válcových měchýřů, vyplněných kapalinou, s výhodou thixotropní kapalinou. Měchýře jsou obaleny vláknitým obalem s vysokou pevností, s výhodou kombinovaných s biologicky degradovatelným polymerem, který podporuje prorůstání okolní tkáně. Měchýře mohou být případně opatřeny přívodem pro přidávání nebo odebírání kapaliny. Je zřejmé, že implantát tohoto typu nenapodobuje tvar ani vlastnosti nucleus pulposus a pouze napodobuje některé jeho funkce. Vláknitý obal má usnadnit integraci implantátu do zbývající tkáně meziobratlové ploténky a napomáhat začlenění implantátu do tkáně.

V US 4904260 (Ray) se popisuje zlepšení tohoto základního implantátu, v němž je obal vyroben ze semipermeabilního materiálu a vyplněn vodnou kapalinou, obsahující účinnou látku, která může pomalu difundovat z implantátu do okolní tkáně.

Podle US 5674295 (Ray) se popisuje další zlepšení základního implantátu, v němž se místo měchýřů, naplněných kapalinou užívá válcovité těleso z hydrogelu. Pevný vláknitý obal je upraven tak, že dovoluje větší míru bobtnání v axiálním směru než v radiálním směru, takže umožňuje dostatečnou axiální expanzi a současně chrání annulus fibrosus proti příliš vysokému tlaku z expandovaného a/nebo deformovaného hydrogelu.

Tento implantát je dále modifikován podle US 5824093, v němž hydrogelová tělíska mají oválný průřez a jsou opatřena pevným obalem, udržujícím obecný tvar hydrogelu při plné hydrataci a zatížení.

Ve všech implantátech, navrhovaných Rayem nenapodobuje implantát tvar, rozměry, vlastnosti ani plnou funkci nucleus pulposus. Objem hydratovaného hydrogelu je podstatně menší než objem přirozeného nucleus pulposus. Také tvar implantátu se podstatně liší a z tohoto důvodu je možno předpokládat řadu problémů při stálosti uložení takových implantátů. Ke zlepšení této stálosti je možno uložit do zbývajících tkání meziobratlové ploténky vláknitý obal. Tím však může dojít k částečnému spojení a tím, k částečné imobilizaci kloubu mezi sousedícími obratli. Uvedené implantáty nevyplňují prostor, zbývajících po vyjmutí nucleus pulposus, což může

vyvolat tendenci vytlačit za určitých podmínek implantát nebo může dojít k jeho poškození.

Jak je zřejmé ze svrchu uvedených skutečností, žádný z dosud známých implantátů nepředstavuje uspokojivé řešení problému náhrady nucleus pulposus a bylo by tedy zapotřebí navrhnout náhradu dokonalejší.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří biomimetický implantát jádra meziobratlové ploténky, jehož konstrukce je upravena tak, že nahrazuje funkci meziobratlové ploténky a meziobratlového kloubu po odstranění části nebo celého nucleus pulposus z meziobratlové ploténky živého obratlovce, například člověka. Implantát podle vynálezu je elastický útvar, schopný nabobtnání, zejména anisotropního nabobtnání a je tvořen hydrogelem s anisotropickou deformovatelností. Implantát jádra ploténky je možno implantovat malým řezem, což usnadňuje chirurgický zákrok, snižuje na co nejmenší míru poranění v důsledku chirurgického zákroku a zvyšuje bezpečnost použití implantátu podle vynálezu.

Vynález bude podrobněji popsán v souvislosti s přiloženými výkresy.

Přehled obrázků na výkresech

Na obr. 1 je znázorněn implantát v perspektivním pohledu v průřezu meziobratlové ploténky.

Na obr. 2 je znázorněn řez prstencovými vlákny annulus fibrosus meziobratlové ploténky.

Na obr. 3, 4, 5 a 6 jsou znázorněny perspektivní pohledy na různé stupně ukládání implantátu podle vynálezu při chirurgickém zákroku, je znázorněno vytvoření dutiny, to znamená odstranění nucleus pulposus, zasunutí implantátu a jeho postupná úplná hydratace.

Na obr. 7, 8, 9 a 10 jsou znázorněny implantáty v kulovité formě, válcové formě, spirálové formě a vejčité formě.

Na obr. 11, 12 a 13 jsou znázorněny řezy strukturou implantátu jádra meziobratlové ploténky.

Na obr. 16 až 18 jsou znázorněna další výhodná provedení implantátu podle vynálezu.

Jak již bylo uvedeno, je implantát podle vynálezu určen k náhradě struktury a funkce přirozeného nucleus pulposus. Implantát by měl nahrazovat všechny podstatné funkce tohoto útvaru i při uložení implantátu do zeslabeného annulus fibrosus, současně by mělo být možné zasunout implantát do jeho polohy malým řezem.

Ve výhodném provedení má implantát podle vynálezu vlastnosti, které blízce napodobují podstatné vlastnosti přirozeného nucleus pulposus:

- Implantát je vyroben z hydrofilního materiálu s rovnovážným obsahem vody přibližně 90 % nebo ještě vyšším při plné hydrataci implantátu.

- Jde o dvoufázovou strukturu, která obsahuje oblasti s vysokou krystalinitou a nízkým obsahem vody, tak zvané „hydrofobní oblasti“ a dále oblasti s nízkou krystalinitou a vysokým obsahem vody, tak zvané „hydrofilní oblasti“.
- Implantát má vysoký obsah karboxylátových skupin, zejména ve svých hydrofilních oblastech s vysokým obsahem vody a na povrchu implantátu.
- Implantát obsahuje ve vodě rozpustné polymery, koncentrované v hydrofilních oblastech s vysokým obsahem vody.
- Obsah vody silně závisí na osmotickém tlaku prostředí, v němž dochází k nabobtnání implantátu.
- Implantát má vysoce hydratovaný kluzný povrch s negativním nábojem.

Implantát jádra meziobratlové ploténky podle vynálezu se v některých směrech od přírodního nucleus pulposus liší.

- Rozměry implantátu v jeho plně hydratovaném stavu neodpovídají rozměrům nucleus pulposus.
- Tvar implantátu v jeho plně hydratovaném stavu rovněž neodpovídá tvaru nucleus pulposus.
- Implantát má anisotropní bobtnavost, přičemž k bobtnání dochází především v axiálním směru páteře, bobtnání je naopak potlačeno v radiálním směru, to znamená v horizontální rovině.
- Implantát má anisotropní deformovatelnost, přičemž jeho deformovatelnost je větší v axiálním směru, v radiálním směru je implantát pevnější.

Tyto vlastnosti implantátu podle vynálezu budou dále podrobněji vysvětleny.

Aby bylo možno nahradit nebo napodobit funkce nucleus pulposus, je implantát jádra meziobratlové ploténky podle vynálezu vyroben z materiálu, který je schopný bobtnat v přítomnosti vody a má schopnost měnit obsah vody v závislosti na vnějších podmínkách, například na tlaku, teplotě, osmotickém tlaku nebo hodnotě pH. Je možno uvést dva typy bobtnatelných materiálů, vhodných pro použití při výrobě implantátu podle vynálezu. Jde o organizovanější hydrofilní složené materiály, obsahující některé hydrofobnější struktury s charakterem chrupavčité tkáně a o homogenní hydrogely.

Hydrofilní složené materiály podle vynálezu mohou obsahovat oblasti, které je možno označit jako kontinuální hydrofobní oblasti a ohraničené hydrofilní oblasti, přičemž přechody mezi oběma typy těchto oblastí jsou kontinuální.

Výhodným materiálem pro výrobu implantátu meziobratlové ploténky je syntetický složený materiál se svrchu uvedenými oblastmi, „buněčného typu“ se strukturou, podobnou struktuře nucleus pulposus. Tato struktura tedy obsahuje pevnější fibrilární krystalickou fázi a amorfní fázi, která je tvořena polymery, nesoucími náboj. Polymery, které tvoří složku složeného materiálu, nejsou biologicky degradovatelné a s výhodou mají uhlíkovou kostru. Výhodným typem polymerů pro toto použití jsou sledové akrylové polymery. Složené materiály mohou být materiály, v nichž jsou polymery uloženy v ohraničených hydrofilních oblastech nebo může jít o útvar, v němž oba typy materiálů vytvářejí síť, v níž se tyto materiály navzájem pronikají.

Požadavky na vlastnosti implantátu jádra meziobratlové ploténky podle vynálezu je možno splnit také některými typy hydrogelů. Na rozdíl od složených materiálů jsou hydrogely tvořeny jednotným typem sítě, a to kovalentní, fyzikální nebo kombinované. Pouze hydrogely s určitými kombinacemi vlastností jsou pro toto použití vhodné, jak bude dále podrobněji popsáno.

Podle vynálezu je výška, to znamená axiální rozměr plně hydratovaného implantátu jádra meziobratlové ploténky vyšší než maximální vzdálenost mezi sousedícími obratli ve vzpřímené poloze. Průměr plně hydratovaného implantátu je však v podstatě stejný jako průměr dutiny, vzniklé po odstranění nucleus pulposus.

V následujícím popisu bude pojem „bobtnatelná plastická hmota“ používán k zahrnutí složených materiálů i hydrogelů.

Bobtnatelné plastické hmoty mohou obsahovat jednu nebo větší počet polymerních složek. S výhodou obsahují tyto bobtnatelné plastické hmoty polymerní složky s uhlíkovou kostrou. Polymery tohoto typu, například polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon nebo deriváty kyseliny polyakrylové a polymetakrylové, jsou odolnější k biologické degradaci než polymery, které ve své kostře obsahují heteroatomy, například polyurethany nebo polyestery.

S výhodou alespoň jedna z polymerních složek obsahuje jak hydrofilní, tak hydrofobní skupiny.

Výhodná bobtnatelná plastická hmota obsahuje dvě polymerní fáze s různou hydrofilností, přičemž méně hydrofilní fáze má vyšší obsah hydrofobních skupin a hydrofilnější fáze má vyšší obsah hydrofilních skupin. Méně hydrofilní fáze je s výhodou krystalická, kdežto hydrofilnější fáze je s výhodou amorfní, jak je možno prokázat difrakcí v rtg-záření.

Výhodnými hydrofobními skupinami jsou nitrilové substituenty v poloze 1,3 polymethylenové kostry, tak jak tomu je například v polyakrylnitrilu nebo polymethakrylonitrilu. Hydrofilní fáze má s výhodou vysokou koncentraci iontových skupin. Výhodnou hydrofilní fází jsou deriváty kyseliny akrylové a/nebo methakrylové, jako soli, akrylamidin, N-substituovaný akrylamidin, akrylamid a N-substituovaný akrylamid a různé směsi těchto látek. Zvláště výhodná směs obsahuje přibližně 2/3 kyseliny akrylové a jejích solí na molární bázi, zbytek tvoří směs akrylamidů a akrylamidinů, popřípadě N-substituovaných.

Alespoň jednou polymerní složkou je s výhodou vícesledový kopolymer se střídajícími se sekvencemi hydrofilních a hydrofobních skupin. Tyto sekvence je obvykle možno rozdělit na dvě polymerní fáze za vzniku silně fyzikálně zesíťovaných hydrogelů. Kopolymery tohoto typu mohou být například produkty hydrolýzy nebo aminolýzy polyakrylonitrilu nebo polymethakrylonitrilu a kopolymerů těchto látek. Pro jednoduchost budou dále označovány PAN všechny polymery a kopolymery, které obsahují alespoň 80 % molárních akrylonitrilových a/nebo methakrylonitrilových jednotek. Hydrolýza a aminolýza PAN a produktů z těchto materiálů byla popsána například v US

patentových spisech 4107121, 4331783, 4337327, 4369294, 4370451, 4379874, 4420589, 4943618 a 5252692.

Bobtnatelný plastický materiál může být tvořen alespoň dvěma polymerními složkami, tvořícími vzájemně se pronikající sítě. V tomto případě je jednou z uvedených složek v podstatě hydrofobní polymer, schopný vytvářet krystalickou vláknitou síť nebo kostru. Jako příklady takových polymerů je možno uvést polyurethan, polymočovinu, PAN, expandovaný polytetrafluorethylen, triacetát celulózy a polyvinylalkohol. Prostory mezi vlákny jsou vyplněny kontinuální fází hydrofilního polymeru s trojrozměrnou fyzikální nebo kovalentní sítí, to znamená hydrogelem, jde například o zesítěný polyvinylalkohol nebo polyvinylpyrrolidon. Nejvhodnějšími hydrogely pro toto použití jsou hydrogely na bázi hydrofilních derivátů kyseliny polyakrylové a polymethakrylové.

Výhodným materiálem pro implantát jádra meziobratlové ploténky je syntetický složený materiál, který obsahuje kontinuální fází, tvořenou hydrofobním polymerem nebo hydrofilním polymerem s nízkým až středním obsahem vody a vytvářejícím houbovitou strukturu s „uzavřenými dutinami“, tato složka zajišťuje pevnost a tvarovou stálost implantátu. Jako příklady vhodných polymerů pro toto použití je možno uvést polyurethany, polymočoviny, PAN, polymethylsiloxany, to znamená silikonové pryže a vysoce krystalické sledové kopolymery kyseliny akrylové a methakrylové. Polymer musí být dostatečně propustný pro vodu. Je známo, že i hydrofobní polymery, například silikonové pryže, mohou tvořit bobtnatelné složené materiály. Kontinuální fáze je s

výhodou tvořena silně hydrofilním polymerem s dostatečnou permeabilitou pro vodu, avšak s nepropustností pro rozpuštěné látky s vysokou molekulovou hmotností. Příkladem takových polymerů mohou být vysoce krystalické hydrogely na bázi segmentovaných polyurethanů, polyvinylalkoholy nebo vícesložkové sledové akrylonitrilové kopolymery s deriváty kyseliny akrylové. V typických případech mají vhodné polymery pro kontinuální fázi v těchto složených materiálech v plně hydratovaném stavu obsah vody v rozmezí 60 až 90, s výhodou 70 až 85 % hmotnostních.

Druhou složkou je vysoce hydrofilní polymer s dostatečně vysokou molekulovou hmotností, pro nějž je kontinuální fáze nepropustná. Tato složka je udržována uvnitř matrice, tvořené kontinuální fází. Uzavřené hydrofilní polymery mohou být ve vodě rozpustné polymery s vysokou molekulovou hmotností, asociativní ve vodě rozpustné polymery nebo vysoce bobtnatelné hydrogely, které ve svém plně hydratovaném stavu obsahují alespoň 95 a až 99,8 % hmotnostních vody. Tyto hydrogely mají velmi nízkou mechanickou pevnost. Tato skutečnost však není na závadu ve složených materiálech, v nichž úlohou těchto polymerů je tvorba osmotického tlaku a nikoliv odolávání zátěží, pevnost těchto polymerů v tlaku při plné hydrataci se pohybuje v oblasti $0,01 \text{ MN/m}^2$ nebo pod touto hodnotou.

Takový systém s uzavřenými oblastmi nebo dutinami, obsahujícími vysoce bobtnatelné nebo ve vodě rozpustné polymery může tvořit složené materiály s velmi vysokým bobtnacím tlakem, jak je to nezbytné pro funkci implantátu jádra meziobratlové ploténky. Jako příklady

vhodných hydrofilních polymerů pro toto použití je možno uvést polyakrylamid s vysokou molekulovou hmotností, kyselinu polyakrylovou, polyvinylpyrrolidon, polyethylenoxid, kopolymery ethylenoxidu a propylenoxidu nebo kyseliny hyaluronové, dále může jít o kovalentně zesítené hydrogely, jako hydrofilní estery nebo amidy kyseliny polyakrylové nebo polymethakrylové a fyzikálně zesítené hydrogely, například produkty hydrolýzy nebo aminolýzy PAN.

Zvláště výhodné jsou asociativní ve vodě rozpustné polymery, schopné tvořit vysoce viskózní roztoky nebo dokonce měkké fyzikální gely. Z těchto polymerů jsou výhodné polymery, nesoucí skupiny s negativním nábojem, jako karboxylátové skupiny, sulfoskupiny, fosfátové nebo sulfátové skupiny. Zvláště výhodné jsou polymery tohoto typu, vzniklé hydrolýzou a/nebo aminolýzou PAN ve vysoké, avšak omezené míře, takže zbývá určitý počet nezreagovaných nitrilových skupin, v typických případech v rozmezí 5 až 25 % molárních.

Výhodné složené materiály mají jak kontinuální fázi, tak dispergovanou fázi, vytvořenou různými produkty hydrolýzy nebo aminolýzy PAN. V tomto případě jsou obě složky kompatibilní a jejich hydrofobní řetězce se mohou účastnit týchž krystalických oblastí. Tato situace zlepšuje zakotvení hydrofilnější složky a brání výstupu této složky z implantátu. Rozměry hydrofilnějších oblastí se mohou měnit v širokém rozmezí, zásadně od nanometrů do milimetrů, s výhodou v rozmezí desítek nanometrů až mikrometrů.

Poměr mezi kontinuální a vyplňující fází, to znamená mezi hydrofobnější a hydrofilnější složkou se může měnit v poměru 1:2 až 1:100 na bazi suché hmotnosti, výhodný hmotnostní poměr je 1:5 až 1:20.

Jakýkoliv bobtnatelný plastický materiál, například hydrogel, může být charakterizován různým způsobem. Nejdůležitější vlastností je obsah vody ve stádiu plné hydratace. Pojem „plná hydratace“ je v průběhu přihlášky použit v obvyklém významu, to znamená, že jde o rovnovážný stav hydratace při plném a neomezeném styku s přebytkem kapaliny definovaného složení při určité teplotě po dobu, dostatečnou k dosažení rovnovážného stavu bez jakéhokoliv omezení nabobtnání vzorků vzhledem k omezenému místu, k dostupnosti kapaliny nebo vzhledem k vnějšímu tlaku nebo zátěži hydrogelu. Pokud není výslovně uvedeno jinak, je použitým kapalným prostředím roztok chloridu sodného s koncentrací 0,9 % hmotnostních, jde o izotonický roztok bez pufru s tělesnou teplotou $36,6 \pm 0,5$ °C.

Dehydratovaný bobtnatelný plastický materiál je často označován jako „xerogel“.

Další vlastností uváděných materiálů je pevnost v tlaku. Tuto hodnotu je možno měřit podle normy ASTM, postup D695 při ponoření do vody. Pokud není uvedeno jinak, rozumí se uváděná pevnost v tlaku při plné hydrataci a při teplotě místnosti.

Bobtnatelný plastický materiál, použitelný pro účely vynálezu by měl mít následující základní vlastnosti.

- Obsah kapaliny ve stadiu plné hydratace deionizovanou vodou při teplotě místnosti je vyšší než 70 a s výhodou vyšší než 95 % hmotnostních vody.
- Obsah kapaliny ve stadiu plné hydratace při použití 0,9% vodného roztoku chloridu sodného při tělesné teplotě je vyšší než 65 a s výhodou vyšší než 85 % hmotnostních kapaliny.
- Schopnost anisotropního bobtnání, to znamená schopnost xerogelu se rozpínat v důsledku hydratace i v nepřítomnosti vnějšího zatížení nebo jakéhokoliv jiného vnějšího omezení ve zvoleném směru nebo směrech je větší než v jiných směrech. Například tyčinka s anisotropního xerogelu může v důsledku hydratace zvýšit svůj průměr a současně zmenšit svoji délku.
- Bobtnatelné plastické materiály, zvláště vhodné pro účely vynálezu, mají modul elasticity, který se zvyšuje s deformací. Tato vlastnost je důležitá pro omezení radiální deformace, to znamená pro zábranu vyhrěznutí při vysokém axiálním zatížení. Bobtnatelné plastické materiály, které mají tuto vlastnost, jsou typicky takové materiály, které obsahují ve své struktuře krystalickou fázi.
- Bobtnatelné plastické materiály, vhodné pro účely vynálezu, jsou materiály, schopné udržet již dosaženou deformaci, tak zvanou „zamrzlou deformaci“, a uvolnit ji až v plně hydratovaném stavu. Materiály tohoto typu se často označují jako „hydrogely s pamětí“. Zvláště vhodné jsou takové materiály, které jsou schopné udržet původní deformaci i při teplotě nižší než je tělesná teplota.

Deformaci je pak možno uvolnit vysokou hydratací, zahřátím na tělesnou teplotu nebo kombinací obou těchto opatření.

- Bobtnatelné plastické materiály, zvláště vhodné pro účely vynálezu, jsou materiály s vysokou hydraulickou permeabilitou. Všechny hydrofilní plastické materiály včetně hydrogelů mají poměrně vysokou difuzivní permeabilitu pro vodu a vodné roztoky. Implantát jádra meziobratlové ploténky však vyžaduje odlišný typ permeability, tak zvanou hydraulickou permeabilitu, při níž je transport usnadněn spíše tlakovým než koncentračním gradientem. Hydraulickou permeabilitu je možno charakterizovat tak zvaným filtračním koeficientem K_f . Bobtnatelné plastické materiály, vhodné pro účely vynálezu, budou mít tento koeficient $K_f > 5 \cdot 10^{-14}$ [ml.cm tloušťky/s.cm² (dyn/cm²)], s výhodou $K_f > 1 \cdot 10^{-12}$ [ml.cm tloušťky/s.cm² (dyn/cm²)].

Implantát jádra meziobratlové ploténky podle vynálezu má následující vlastnosti.

Implantát jádra meziobratlové ploténky v plně hydratovaném stavu má objem větší než je objem dutiny, vzniklé částečným nebo úplným odstraněním nucleus pulposus. Objem implantátu jádra meziobratlové ploténky je v plně nabobtnaném stavu v tělesné tekutině při tělesné teplotě s výhodou alespoň o 5 %, zvláště alespoň o 10 % větší než objem dutiny, do níž má být implantát vložen. Objem dutiny je určen maximálním přirozeným odstupem obratlů při horizontální poloze těla.

Implantát jádra meziobratlové ploténky podle vynálezu může zaujmout tři základní tvary:

původní tvar A

tvar B při ukládání implantátu

tvar C při uložení implantátu.

Původní tvar A

Odpovídá nejuvolněnějšímu stavu polymerní sítě ve stadiu plné hydratace bobtnatelného plastického materiálu, to znamená ve stavu s minimálním množstvím volné enthalpie. Implantát jádra meziobratlové ploténky ve stavu tvaru A má plochu příčného řezu v podstatě ekvivalentní ploše příčného řezu dutiny, vzniklé odstraněním nucleus pulposus, přičemž výška implantátu je o něco vyšší než výška takto vzniklé dutiny. Výškou se v tomto případě rozumí rozměr, v podstatě rovnoběžný s osou páteře, plocha průřezu dutiny je naopak kolmá na uvedenou výšku.

Tvar B při ukládání

Tvar B je tvar xerogelu deformovaného takovým způsobem, aby bylo usnadněno jeho ukládání a anisotropní bobtnání ve výhodném směru osy páteře. Xerogel v tomto tvaru a v anisotropně dehydratovaném stavu má tvar, který je optimalizovaný pro uložení do dutiny malým řezem v annulus fibrosus. Výhodný tvar je přibližně válcový tvar s délkou, která je rovna přibližně délce delší osy příčného řezu nucleus pulposus. V přítomnosti tělesných tekutin a v nepřítomnosti vnějšího zatížení nebo jiného prostorového omezení, by implantát jádra meziobratlové ploténky samovolně změnit svůj tvar z tvaru B na původní tvar A.

Tvar C při uložení

Tvar C je v podstatě tvar dutiny, vzniklé při částečném nebo úplném odstranění tkáně nucleus pulposus. Implantát jádra meziobratlové ploténky se implantuje v částečně dehydratovaném stavu a ve tvaru B. Po svém uložení dochází k příjmu další vody z tělesných tekutin a ke zvětšování objemu až do dosažení tvaru C. Objem implantátu ve tvaru C je menší než jeho objem ve tvaru A a jeho hlavní rozměry jsou odlišné. Ve tvaru B je implantát jádra meziobratlové ploténky částečně dehydratován vzhledem k tomu, že omezení místem a tlakem obklopujících struktur nedovoluje plně hydratovat xerogel. Ve tvaru C dosáhne xerogel v podstatě plně hydratovaného stavu vzhledem ke tvaru B. V důsledku toho dochází k radiálnímu bobtnacímu tlaku, kterým by mohl být příliš namáhán annulus fibrosus a mohlo by dojít k vytlačení nebo vyhřeznutí implantátu. Výška ve tvaru C je menší než výška plně hydratovaného tvaru A, takže implantát vytváří bobtnací tlak přednostně v axiálním směru.

Po svém uložení do dutiny, zbývající po vyjmutí jádra meziobratlové ploténky, dochází k anisotropnímu bobtnání implantátu meziobratlové ploténky z tvaru B na tvar C, to znamená odlišně v různých směrech. Pro isotropní bobtnání, které je typické pro hydrogely, až dosud užívané pro implantáty jádra meziobratlové ploténky, je relativní zvýšení všech lineárních rozměrů stejné a relativní zvýšení v jakémkoliv směru je podkladem pro relativní objemovou expanzi. To znamená, že v případě, že se objem isotropního hydrogelu při hydrataci zvýší 8krát, jakýkoliv lineární rozměr,

například tloušťka, průměr, zakřivení a podobně, se zdvojnásobí.

V případě anisotropního bobtnání se objemové změny dosahuje přednostní expanzí materiálu ve zvolených směrech. Dochází k tomu, že implantát meziobratlové ploténky podle vynálezu po implantaci nabobtná více v axiálním směru než v radiálním směru relativně k páteři. Implantát může bobtnat pouze v axiálním směru nebo dokonce může nabobtnat v axiálním směru a zmenšit svůj průměr. Toto anisotropní bobtnání ve výhodných směrech dovoluje vznik bobtnacího tlaku v axiálním směru, tento tlak je nezbytný pro udržení odstupu obratlů, bez příliš velkého radiálního bobtnání proti annulus fibrosus. Tato vlastnost dovoluje použití implantátu jádra meziobratlové ploténky v plně hydratovaném objemu, který je větší než objem dutiny, vzniklé po odstranění tkáně nucleus pulposus. Relativní změna v axiálním směru je větší než relativní změna v laterálním směru o alespoň 25 a s výhodou o alespoň 100 %, to znamená, že jde o změnu v podstatě dvojnásobnou.

Tvar B je tvar, který je odlišný od původního tvaru A, přičemž jeho průřez je zmenšen tak, aby bylo usnadněno ukládání implantátu malým řezem. Deformovaný stav je stálý tak dlouho, dokud hydrogel implantátu jádra meziobratlové ploténky je částečně nebo plně dehydratován a pokud teplota zůstává pod teplotou skelného přechodu a/nebo pod teplotou tání alespoň jedné polymerní fáze v hydrogelu. Výhodným deformovaným tvarem B může být tvar plochého kotouče, který je možno přeložit nebo svinout pro uložení do přibližně válcového tvaru. Je možno jej

také složit do tvaru písmene M nebo do jakéhokoliv jiného vhodného tvaru.

Implantát jádra meziobratlové ploténky podle vynálezu může být tvořen jednou částí nebo větším počtem částí, přičemž každá z těchto částí implantátu bobtná anisotropně, tak jak bylo popsáno svrchu. Části implantátu jsou menší než jednolitý implantát jádra meziobratlové ploténky a je možno je kombinovat na výsledný útvar, který v podstatě splní svrchu popsané požadavky na implantát. Jednotlivé části je možno ukládat menším řezem a skládat uvnitř dutiny meziobratlové ploténky tak, aby byla splněna funkce implantátu.

Implantát jádra meziobratlové ploténky může být například vytvořen z řady jednotlivých tenkých kotoučů, z nichž každý bobtná anisotropně tak, že zvětšuje svou tloušťku spíše než svůj průměr. Tyto kotouče se ukládají na sebe do vnitřního prostoru meziobratlové ploténky. Tlak, vytvořený v průběhu jejich bobtnání, a skutečnost, že nemůže dojít k úplné hydrataci, zajistí dostatečnou adhezi mezi jednotlivými vrstvami. Vzájemnou polohu jednotlivých vrstev je rovněž možno zajistit různým způsobem, například stehem, sponkou, adhezivní vrstvou a podobně.

Implantát jádra meziobratlové ploténky ve tvaru B může být také vytvořen jedinou částí podlouhlého tvaru, například ve formě pásky, která se vsunuje do vnitřního prostoru meziobratlové ploténky malým řezem a tam se skládá, překládá nebo jinak upravuje na požadovaný výsledný tvar.

Další výhodou složeného materiálu implantátu jádra meziobratlové ploténky při jeho různém tvaru je zlepšený transport kapaliny z implantátu a do implantátu. Ukládání malým řezem je usnadněno použitím bobtnavého plastického materiálu, který je dostatečně deformovatelný ve stavu, v němž je ukládán. Vzhledem k tomu, že řada bobtnavých plastických materiálů je tuhá nebo dokonce křehká v plně dehydratovaném stavu, je možno přidávat k implantátu změkčovadlo ve formě netoxické, s vodou mísitelné kapaliny, může jít například o roztoky solí, glycerol, polyethylenglykol, glycerodiacetát, glycerolfomal, dimethylsulfoxid a podobně, tyto látky je možno užít samostatně nebo v kombinaci s vodou. Další možností je změkčení omezeným množstvím vody, přestože dlouhodobé řízení určené koncentrace vody může být obtížné.

Implantát jádra meziobratlové ploténky se implantuje do více nebo méně poškozeného annulus fibrosus. Anisotropní bobtnání chrání annulus fibrosus před příliš velkým bobtnacím tlakem v radiálním směru, který by mohl vést k vytlačení nebo vyhřeznutí materiálu implantátu. Další ochranu je možno zajistit anisotropní deformovatelností implantátu jádra meziobratlové ploténky. Zejména je žádoucí, aby výsledný implantát byl deformovatelnější v axiálním než v radiálním směru. Toho je možno dosáhnout řadou způsobů. Jedním z nich je použití bobtnavého plastického materiálu, který současně s deformací zvyšuje svůj modul elasticity. Tento jev je možno pozorovat u celé řady materiálů s krystalickou složkou, například u přírodních pryží, u šlach a chrupavek, u některých typů složených materiálů a zejména vzájemně se prostupujících sítí.

Uvedené chování materiálu je možno snadno prokázat mechanickou zkouškou. Příznivý vliv této vlastnosti může být dále zlepšen radiální orientací krystalické sítě v implantátu jádra meziobratlové ploténky, vyrobeném z bobtnavého plastického materiálu.

Dalším způsobem pro omezení radiální deformace je použití vyztužení z pevných materiálů, jako kovů, plastů, polymerních vláken a podobně. Důležitá je správná konstrukce tohoto vyztužení, tak aby nedocházelo k omezení axiální deformace. Výhodné je například šnekovité uspořádání, například ve tvaru kovové pružiny nebo navinutých vláken. Další možností uspořádání je použití zanořených koncentrických prstenců. Další možností jsou proplétané struktury, například cévní štěpy, které mají podobné požadavky na anisotropní deformaci. Tyto štěpy se již vyrábějí z materiálů, podrobených zkouškám pro lékařské použití, což je další výhodou. Polymerní výztuže je možno vytvořit z polyurethanů, polyesterů, polyamidů a jiných polymerů s dostatečnou pevností, podrobených zkouškám na vhodnost pro takové použití.

Vyztužení je s výhodou možno vytvořit z permeabilních dutých vláken, například takových, která jsou užívána pro mimotělní okysličení krve, například v umělých ledvinách nebo hybridních orgánech. Taková dutá vlákna mohou také zlepšit transport hydraulické kapaliny, který je kritický pro správnou funkci implantátu jádra meziobratlové ploténky.

Kovové výztuže, například prstence nebo spirální pružiny, mohou být s výhodou užity také jako označení pro zobrazování rtg-zářením, takže je možno sledovat polohu a

eventuelní deformaci implantátu. Tyto prvky je možno použít jako takové nebo v kombinaci s jinými vyztužujícími materiály nebo jinými látkami, kontrastními v rtg-záření.

Implantát jádra meziobratlové ploténky je určen pro celoživotní použití a je proto vysoce žádoucí jeho vysoká biokompatibilita. Toho je možno dosáhnout nejlépe tak, že výsledný implantát má kontinuální vysoce hydratovaný povrch, s výhodou s vysokým obsahem skupin, nesoucích negativní náboj, jako jsou karboxylátové skupiny. Zvláště výhodný je povrch s gradientem koncentrace karboxylátových skupin a z hydratací, která se zvyšuje od vnitřního prostoru implantátu k jeho povrchu. Povrchy tohoto typu nejsou jen vysoce biokompatibilní, nýbrž mají také velmi nízké tření za vlhka a neporušují tedy přiléhající tkáň, například hyalinní chrupavku nebo koncové ploténky obratlů. Mimo to brání takový povrch adhezím, které by mohly omezit pohyb implantátu, bránit transportu kapaliny a komplikovat odstranění implantátu nebo jeho výměnu v případě potřeby. Výhodný postup je uveden v US 5939208, P. Stoy: Method for Creation of Biomimetic Surfaces, z 17. srpna 1999.

Výhodný způsob výroby je možno uskutečnit v následujících stupních:

1. Vytvoření implantátu z vhodného bobtnavého plastického materiálu. To je možno uskutečnit odlitím, uložením výztuže, vytvořením biomimetického povrchu a jinými postupy, které mohou být nezbytné pro vytvoření vhodného implantátu jádra meziobratlové ploténky.

2. Extrakce nečistot ve stavu plné hydratace implantátu při použití vhodné vodné kapaliny, například destilované vody nebo isotonického roztoku chloridu sodného. Tento stupeň může být tvořen několika podstupni včetně bobtnání ve vodném roztoku změkčovadla, například glycerolu.

3. Dehydratace odpařením vody do předem stanoveného stupně v deformovaném stavu. V průběhu dehydratace se používá axiálního tlaku pro dosažení deformace. Tlak je možno použít v průběhu postupu nebo pouze na konci dehydratace. V takovém případě se v podstatě již dehydrovaný implantát zahřeje, deformuje se použitím tlaku pomocí vhodného zařízení a pak se zchladí. Tento konečný stupeň se s výhodou provádí ve velmi čistých až sterilních podmínkách.

4. Sterilizaci je možno provést po dehydrataci nebo deformaci nebo v jejím průběhu.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Prostředek Aquacryl 90MD hydrogel byl získán od GelMed International s.r.o., V Cibulkách 51, Praha 5, Česká republika. Jde o akrylový vícesložkový sledový kopolymer se střídajícími se hydrofilními a hydrofobními řetězci, přičemž hydrofobní řetězec je tvořen akrylonitrilovými jednotkami, hydrofilní řetězec je

tvořen kombinací jednotek kyseliny akrylové, akrylamidinu a akrylamidu. Polymer má následující molární složení:

jednotky akrylonitrilu	55 %
jednotky kyseliny akrylové	30 %
jednotky akrylamidu	9 %
jednotky akrylamidinu	6 %

Hydrogel obsahuje 98,6 % hmotnostních kapaliny ve stavu plné hydratace čistou vodou a 90,6 % hmotnostních ve stavu plné hydratace při použití isotonického roztoku chloridu sodného, který obsahuje 0,9 % hmotnostních chloridu sodného ve vodě.

Pevnost v tahu při teplotě místnosti a při plné hydrataci isotonickým roztokem je 6 kg/cm². Při plné hydrataci vodou je hydrogel příliš křehký pro měření pevnosti v tahu i pevnosti v tlaku, výsledné hodnoty jsou v obou případech nižší než 1 kg/cm².

Aquacryl byl dodáván jako roztok polymeru s koncentrací 10 % hmotnostních v rozpouštědle obsahujícím thiokyanát sodný (vodný roztok s obsahem 55 % hmotnostních).

Aquacryl byl vytvořen v porézní polootevřené formě do přibližného tvaru (i když ne ve všech rozměrech), nucleus pulposus 71, jak je znázorněno na obr. 14. Je zřejmé, že průřez tohoto útvaru má ledvinovitý tvar, přičemž největší rozměr je přibližně 40 mm. V případě, že se nejdelší rozměr ve směru osy X orientuje v orthogonálních koordinátách, je zřejmé, že největší rozměr ve směru osy Y je 20 mm. Výška prostoru mezi dvěma obratli, kterou zaujme implantát ve směru osy páteře a ve

směru osy Z orthogonálního systému je přibližně 15 mm. Uvedené hodnoty jsou přibližné a průměrné. Je zřejmé, že se rozměry nucleus pulposus liší u jednotlivých meziobratlových plotének a také u různých osob. Zejména výška se podstatně liší v závislosti na zátěži a v průběhu času.

Porézní forma má průřez, který je vypočítán podle přibližných rozměrů průřezu nucleus pulposus. Výpočet byl proveden ze známého objemu frakcí polymerní složky ve výchozím roztoku a ve výsledném, plně hydratovaném hydrogelu. Poměr objemů roztoku a gelu je převrácenou hodnotou objemu frakcí polymeru v obou uvedených systémech. V tomto případě je poměr jakéhokoliv rozměru formy k odpovídajícímu rozměru hydrogelu třetí odmocninou odpovídajícího objemu. Výška formy je podstatně vyšší než výška nucleus pulposus.

Roztok prostředku Aquacryl se uloží do formy a nechá se ztuhnout koagulací s přebytkem izotonického roztoku chloridu sodného. Ztuhlý hydrogel se vyjme z formy a důkladně se promyje izotonickým roztokem až do úplného odstranění thiokyanátu sodného.

Po promytí jsou rozměry plně hydratovaného implantátu v izotonickém roztoku následující:

délka	31 mm
šířka	18 mm
výška	86 mm

Vzorek byl rozřezán na řezy s tloušťkou 25 mm a části byly sušeny za axiálního tlaku, který byl postupně zvyšován tak, aby současně byl udržen původní průřez

jednotlivých částí. Části byly sušeny nejprve při teplotě místnosti a pak byla teplota zvyšována až na 100 °C, při této teplotě byl xerogel udržován 24 hodin. Pak byl zchlazen na teplotu místnosti. Tlak byl udržován až do úplného zchlazení. Výsledek tohoto postupu je část xerogelu s průřezem s rozměry přibližně 32 x 19 mm a s tloušťkou přibližně 2,5 mm. Implantát ve tvaru xerogelu je znázorněn na obr. 15A pod vztahovou značkou 81A a na obr. 15B pod vztahovou značkou 81B je znázorněna tatáž část po opětovém nabobtnání na svůj plně hydratovaný stav.

V případě, že tento útvar z xerogelu se ponoří do izotonického roztoku chloridu sodného při tělesné teplotě, dojde k plné hydrataci a nabobtnání na původní rozměry 31 x 18 x 25 mm. Bobtnací faktory ve směru jednotlivých os jsou následující:

osa X = 0,97, osa Y = 0,95, osa Z = 10.

Část nucleus pulposus je možno chirurgicky odstranit, čímž vznikne dutina s příčným průřezem, který přibližně odpovídá příčnému průřezu implantátu. Tento implantát ve stavu xerogelu a ve tvaru pevného kotouče může být uložen do meziobratlové ploténky horizontálním štěrbinovitým řezem v annulus fibrosus. Řez je možno zajistit stehem. Implantát pak několik hodin bobtná, přičemž zvyšuje svou výšku tak dlouho, až se dotkne horní koncové ploténky obratle. Při dalším bobtnání dochází ke zvyšování prostoru mezi obratli a k nabobtnání do stavu a napětí, při nichž může implantát dlouhodobě splnit svou funkci. Implantát tedy při částečné hydrataci v podstatě vyplní tvar dutiny, vytvořené odstraněním původní tkáně. Přibližné rozměry implantátu jsou pak 31x18x15 mm. Faktory bobtnání v jednotlivých osách jsou následující:

osa X = 0,97, osa Y = 0,95, osa Z = 6.

Příklad 2

Prostředek Aquacryl 80MD byl získán z téhož zdroje jako prostředek z příkladu 1. Tento typ prostředku měl tutéž strukturu a obsahoval tytéž funkční skupiny v následujícím odlišném poměru v % molárních:

jednotky akrylonitrilu	79,7 %
jednotky kyseliny akrylové	13,5 %
jednotky akrylamidu	4,1 %
jednotky akrylamidinu	2,7 %

Hydrogel obsahuje 90,3 % hmotnostních kapaliny při plné hydrataci čistou vodou a 79,8 % hmotnostních v hydratovaném stavu při použití izotonického roztoku chloridu sodného, to znamená roztoku s obsahem 0,9 % hmotnostních chloridu sodného ve vodě. Pevnost v tahu při teplotě místnosti a při plné hydrataci v izotonickém roztoku je 17,3 kg/cm². Aquacryl 80MD byl dodán jako 10 % hmotnostních polymeru ve formě roztoku, obsahujícího 55 % hmotnostních thiokyanátu sodného ve vodě.

Asociativní polymer Visacryl T2 byl získán od GelMed International s.r.o., V Cibulkách 51, Praha 5, Česká republika. Jde o akrylový vicesložkový sledový kopolymer se střídajícími se hydrofilními a hydrofobními řetězci. Hydrofobní řetězce jsou tvořeny akrylonitrilovými jednotkami, hydrofilní řetězce jsou tvořeny kombinací jednotek kyseliny akrylové, akryloamidinu a akrylamidu. Část amidových amidinových jednotek je substituována sulfoethylenovými jednotkami. Molární složení materiálu je následující:

jednotky akrylonitrilu	22,2 %
jednotky kyseliny akrylové	51,9 %
jednotky akrylamidu	8,5 %
jednotky N-sulfoethylakrylamidu	6,6 %
jednotky akrylamidinu	6,1 %
jednotky N-sufloethylakrylamidinu	4,7 %

Polymer je rozpustný v čisté vodě při vyšších teplotách za vzniku thixotropních roztoků při teplotě místnosti, tyto roztoky snižují při stříhovém namáhání svoji viskozitu. Při teplotě místnosti se polymer nerozpouští, avšak vytváří měkké gely obsahující 99,5 % hmotnostních vody při použití čisté vody a 97,6 % hmotnostních vody při použití izotonického roztoku chloridu sodného. Polymer byl dodáván ve formě granulovaného gelu s obsahem pevných látek 5 % hmotnostních.

20 hmotnostních dílů koncentrátu Visacryl T2 bylo smíšeno s 80 hmotnostními díly roztoku Aquacryl 80MD a směs byla míchána ve vysokorychlostním mísícím zařízení až do vzniku viskózní pasty. Pak byla směs zahřáta na 60 °C v uzavřené nádobě a na této teplotě byla udržována 12 hodin k odstranění zachyceného vzduchu. Pasta byla uložena do formy, popsané v příkladu 1 a po koagulaci byla promyta způsobem podle příkladu 1. Výsledný hydrofilní složený materiál měl obsah vody vyšší než 90 % hmotnostních a zlepšený modul elasticity a bobtnací tlak ve srovnání s hydrogelem z příkladu 1. Vytvořený implantát byl uložen na 24 hodin do směsi, obsahující 12,5 hmotnostních dílů glycerolu, 0,9 hmotnostních dílů chloridu sodného a 86,6 hmotnostních dílů dionizované vody. Pak byl materiál rozřezán a usušen pod tlakem

způsobem, popsaným v příkladu 1. Po usušení byl materiál ponechán 24 hodin při teplotě místnosti na vzduchu při relativní vlhkosti 60 %. Výsledné implantáty jádra meziobratlové ploténky jsou měkké a deformovatelné pro snadnější uložení malým řezem. Implantát z xerogelu je možno svinout do přibližně válcového tvaru 91A, znázorněného na obr. 16A. Po uložení do chirurgicky vytvořené dutiny dojde k rozvinutí implantátu a k jeho anisotropní expanzi do částečně hydratovaného tvaru. V případě, že dojde k plné hydrataci bez mechanického omezení, nabobtná implantát na původní tvar, znázorněný na obr. 16B. Implantáty mají odlišné vlastnosti od implantátu z příkladu 1 v tom smyslu, že rychleji anisotropně bobtnají a dochází k vyššímu bobtnacímu tlaku.

Příklad 3

Hydrogel z příkladu 1 byl zpracován následujícím způsobem:

Roztok polymeru byl zředěn na 7,5 % ke snížení viskozity a zvýšení obsahu vody ve výsledném materiálu na 92,3 % hmotnostních při použití izotonického roztoku chloridu sodného.

Roztokem byl impregnován pramen polyesterových vláken, tento pramen byl spirálovitě navinut kolem mřížky ze skelných vláken s průměrem 250 mikrometrů a uložen do porézní formy z příkladu 1, zkráceném na 25 mm. Forma pak byla vyplněna zředěným roztokem polymeru, koagulace byla uskutečněna vodou z vodovodu.

Po vyjmutí z formy byla skelná vlákna vyjmuta z gelu. Polyesterová vlákna jako výztuž byla úplně zanořena do hydrogelu a vytvářela spirálu, koaxiální s implantátem. Tato výztuž omezuje radiální deformaci implantátu, kanálky usnadňují drenáž kapaliny, vytlačené z hydrogelu působením axiálního tlaku.

Implantát pak byl promyt isotonickým roztokem chloridu sodného a uložen do směsi, obsahující 12,5 % hmotnostních glycerolu, 0,9 % hmotnostních NaCl a 86,6 % hmotnostních čisté vody.

Změkčený hydrogel byl pak sušen pod tlakem způsobem, popsaným v příkladu 1. Výsledkem byl ohebný útvar elipsovitého průřezu s tloušťkou 3,5 mm. Tento útvar je možno snadno složit nebo stočit k usnadnění implantace, tak jak je popsáno v příkladu 2. Po implantaci dochází k nabobtnání pouze v axiálním směru, čímž se dosáhne oddálení obratlů působením bobtnacího tlaku.

Implantát odolává expanzi v radiálním směru při působení axiálního tlaku, takže je možno zabránit vytlačení nebo vyhrěznutí implantátuv případě, že annulus fibrosus je poškozen. Na obr. 17A je znázorněn implantát 101A ve svém plně hydratovaném stavu, znázorněna je také spirální výztuž 103A v expandovaném stavu. Na obr. 17B je znázorněn implantát 101B ve formě xerogelu se spirální výztuží 103B ve stlačeném stavu.

Příklad 4

Válcová tyčinka expandovaného materiálu PTFE (GORTEX, Gore Associates) s průměrem 52,2 mm a podílem

pórů 45 % byla použita ke tvorbě sítě. Materiál PTFE byl axiálně až 3krát dloužen a uložen k nasáknutí do kapaliny, obsahující 25 % glyceroldiacetátu a 75 % směsi monomerů, obsahující 93,4 % HEMA, 0,5 % EGMA, 6 % kyseliny methakrylové a 0,1 % dibenzoylperoxidu. Pak byla tyčinka axiálně stlačena na 50 % své původní délky a monomery byly polymerovány pod dusíkem při teplotě 65 °C. Složený materiál IPN je možno zpracovat na odlišný tvar pro pohodlné uložení do meziobratlové ploténky po zahřátí na 80 °C, stlačení a zchlazení za tohoto stlačení.

Nabobtnání hydrogelové složky mimo matrici PTFE v izotonickém roztoku chloridu sodného a při tělesné teplotě je 73 % hmotnostních. Pevnost v tlaku v plně nabobtnaném stavu vně matrice PTFE je přibližně 0,05 NM/m². V případě nabobtnání v isotonickém roztoku chloridu sodného expanduje složený materiál přednostně v axiálním směru. Nabobtnaný složený materiál IPN je deformovatelnější v axiálním směru než v radiálním směru. Složený materiál je velmi pevný, při axiálním tlaku odolává radiální expanzi a současně vyvíjí dostatečně vysoký bobtnací tlak v axiálním směru. Složky tohoto složeného materiálu jsou vysoce biokompatibilní a stále v biologickém prostředí, takže je možno s úspěchem použít jako implantáty, které mají v organismu zůstat dlouhou dobu. Tvarová paměť dovoluje udržení deformovaného tvaru pro ukládání za podmínek skladování při teplotě místnosti. Kombinace uvedených vlastností zaručuje výjimečnou vhodnost tohoto materiálu pro výrobu implantátu k náhradě jádra meziobratlové ploténky.

Příklad 5

Roztok polymeru z příkladu 1 se uloží jako membrána s tloušťkou 2 mm. Tato membrána se nechá nasáknout až do rovnovážného stavu roztokem thiokynátu sodného a pak se částečně vysuší na předem vypočítanou hmotnost. Podmínky se vypočítají tak, aby konečná koncentrace thiokyanátu sodného v máčecí kapalině byla 45 % hmotnostních.

Dále se připraví prstence s průměrem 15 mm z drátu ze slitiny niklu a titanu s průměrem 0,75 mm. Pak se svrchu připravené fólie ukládají na sebe, přičemž vždy mezi dvě vrstvy fólie se uloží svrchu popsany prstenec. Pak se celá sestava stlačí při teplotě 95 °C k roztátí a spojení vrstev polymeru. Po zchlazení a promytí se získá blok hydrofilního polymeru s uvnitř uloženými vyztužujícími prstenci, jak je znázorněno v plně hydratovaném stavu na obr. 18, kde je možno pozorovat hydratovaný polymer 111A a vyztužující kovové prstence 113A. Polymer se důkladně promyje izotonickým roztokem chloridu sodného a pak se máčí ve zředěném glycerolu a suší pod tlakem stejným způsobem jako v příkladu 2.

Dále budou podrobněji popsány jednotlivé výkresy, které znázorňují poměry v prostoru mezi jednotlivými obratli, provedení chirurgického zákroku a zavedení implantátu podle vynálezu.

Na obr. 1 je znázorněna meziobratlová ploténka 1 živého obratlovce, například člověka nebo opice. Ploténka má středový nucleus pulposus 11 a prstencové vrstvy 3, 5, 7, 9.

Na obr. 2 je znázorněn částečný řez jednou z prstencových vrstev 5, kde je zřejmé, že vlákna svírají s vertikální osou 2 úhel 60° .

Na obr. 3, 4, 5 a 6 jsou znázorněny perspektivní pohledy na meziobratlovou ploténku z obr. 1 v různých stádiích chirurgického zákroku pro zavedení implantátu. Totožné části ploténky jsou označeny stejnými vztahovými značkami jako na obr. 1.

Na obr. 3 již byl proveden řez 15 a byl odstraněn poškozený nucleus pulposus 11 ve své převážné části. Je možno pozorovat pouze zbytek 13 tohoto útvaru v dutině 17, která vznikla odstraněním převážné části poškozeného nucleus pulposus 11.

Na obr. 4 je znázorněn implantát 21A v částečně hydratované svinuté formě, který se zasune řezem 15 do dutiny 17.

Na obr. 5 je znázorněn rozvinutý implantát 21B, uložený v dutině 17 a na obr. 6 je znázorněn tentýž plně hydratovaný implantát 12C, který zvětšil své rozměry, takže došlo ke změnám jeho objemu i obsahu kapaliny v důsledku změn osmotického tlaku a vnějšího tlaku. Uvedený implantát 21A byl vyroben způsobem podle některého ze svrchu uvedených příkladů.

Na obr. 7A, 7B, 8A, 8B, 9A, 9B, 10A a 10B jsou znázorněny různé tvary implantátů 31A, 31B, 33A, 33B, 35A, 35B, 37A a 37B. Na obr. 7A je znázorněn kulovitý implantát 31A, na obr. 8A je znázorněn válcový implantát 33A, na obr. 9A je znázorněn spirálový implantát 35A a na

obr. 10A je znázorněn vejčitý implantát 37A. Na dalších výkresech jsou znázorněny tytéž implantáty ve formě xerogelu. Na obr. 7B je znázorněn implantát z obr. 7A ve formě bikonvexního čočkovitého útvaru 31B, na obr. 8B je znázorněn implantát z obr. 8A ve formě svinutého kotouče 33B, na obr. 9B je znázorněn implantát z obr. 9A jako sploštělá spirála 35B a na obr. 10B je znázorněn implantát z obr. 10A ve formě přeložené elipsy 37B. Všechny uvedené formy mohou popřípadě být vyztuženy svrchu popsánymi strukturami, které nejsou na výkresech znázorněny.

Na obr. 11 je znázorněn pohled shora na implantát 39 jádra meziobratlové ploténky s měkkým jádrem 41 s vysokým obsahem vody a s vnějším pláštěm 43, obsahujícím vysoké množství krystalického polymeru. Na rozhraní 45 může být uložená výztuž nebo přechodná vrstva.

Na obr. 12 je znázorněn implantát 54 jádra meziobratlové ploténky s jádrem 53 a pláštěm 55, mimo to jsou znázorněny vyztužující prvky 57A v jádru 53 a vyztužující prvky 57B v plášti 55.

Na obr. 13 je znázorněn částečný řez implantátem 61 jádra meziobratlové ploténky v kulovitém tvaru, řez je proveden podle čáry AB. Implantát 61 má jádro 63 s nízkým obsahem polymeru a vysokým obsahem vody s gradientem, v němž se zvyšuje množství polymeru a snižuje množství vody směrem k vnější vrstvě 69. Jádro 63 může například obsahovat 10 % polymeru a 90 % vody, vrstva 65 může obsahovat 20 % polymeru a 80 % vody a vrstva 67 může obsahovat 30 % polymeru a 70 % vody, přičemž vnější

vrstva 69 obsahuje ještě vyšší množství vody při hladkém povrchu, nesoucím negativní náboj.

Je zřejmé, že by bylo možno navrhnout ještě četné změny, modifikace a variace svrchu popsaných výhodných provedení implantátu, rovněž spadajících do rozsahu vynálezu. Z tohoto důvodu nemůže být vynález omezen na popsané provedení.

Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Implantát jádra meziobratlové ploténky pro náhradu alespoň části tkáně nucleus pulposus, odstraněné z meziobratlové ploténky živého obratlovce k náhradě funkce meziobratlové ploténky a meziobratlového kloubu, implantát je implantovatelný do dutiny, vzniklé odstraněním tkáně nucleus pulposus, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je tvořen bobtnatelným biomimetickým plastickým materiálem, který má hydrofobní fázi s vysokou krystalinitou a nízkým obsahem vody a hydrofilní fázi s nízkou krystalinitou a vysokým obsahem vody, biomimetický plastický materiál má svůj původní tvar, v němž je plně hydratován a má uvolněnou síť polymeru, dále tvar při ukládání, v němž je alespoň částečně dehydratován do stavu xerogelu a upravitelný do kompaktnějšího tvaru pro nejsnadnější ukládání při chirurgickém zákroku, implantát je schopný anisotropní expanze vzhledem k částečné rehydrataci in situ na tvar, který v podstatě odpovídá rozměru a tvaru dutiny, do níž byl uložen, v implantátu může probíhat osmotický pohyb kapaliny v důsledku změn vnějšího tlaku, čímž dochází ke zvýšení a snížení obsahu kapaliny v hydratovaném stavu, současně anisotropicky bobtnatelný biomimetický plastický materiál bobtná přednostně ve vertikální rovině, přičemž jeho bobtnání v horizontální rovině je potlačeno.

2. Implantát podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je anisotropicky deformovatelný po svém uložení do dutiny meziobratlové ploténky při přednostní deformovatelnosti ve vertikální rovině a potlačené

deformovatelnosti v horizontálních rovinách po svém stlačení ve vertikálním směru.

3. Implantát podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že bobtnatelný biomimetický plastický materiál je ve stavu xerogelu pro ukládání alespoň částečně hydratován.

4. Implantát podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že biomimetický plastický materiál je vytvářen ve fyziologicky bezpečné formě a je ve stavu xerogelu změkčován pomocí netoxické kapaliny.

5. Implantát podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užije netoxická kapalina v koncentraci méně než 50 % hmotnostních, vztaženo na množství změkčovaného anisotropicky bobtnatelného biomimetického plastického materiálu.

6. Implantát podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se netoxická kapalina volí ze skupiny glycerol, glycerolmonoacetát, glyceroldiacetát, glycerylformal, dimethylsulfoxid, voda a směsi těchto látek.

7. Implantát podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že bobtnatelný biomimetický plastický materiál je dehydratovaný anisotropně bobtnatelný plastický materiál, v němž hydrofobní fáze i hydrofilní fáze mají hydrofobní i hydrofilní vlastnosti, přičemž hydrofobní fáze je méně hydrofilní a obsahuje vyšší množství hydrofobních skupin, hydrofilní fáze je méně

hydrofobní a obsahuje relativně vyšší množství hydrofilních skupin.

8. Implantát podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že anisotropně bobtnatelný, biomimetický plastický materiál obsahuje nedegradovatelný polymer s uhlíkovou kostrou.

9. Implantát podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že méně hydrofilní fáze je krystalická fáze, obsahující nitrilové skupiny.

10. Implantát podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hydrofilní fáze obsahuje hydrofilní skupiny, které se volí ze skupiny hydroxylové skupiny, karboxylové skupiny, karboxylátové skupiny, amidové skupiny, N-substituované amidové skupiny, amidinové skupiny a N-substituované amidinové skupiny.

11. Implantát podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že bobtnatelný biomimetický plastický materiál má obsah vody vyšší než 70 % hmotnostních ve stádiu plné hydratace deionizovanou vodou.

12. Implantát podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že bobtnatelný biomimetický plastický materiál má obsah vody vyšší než 95 % hmotnostních ve stavu plné hydratace.

13. Implantát podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hydrofilnější fáze je tvořena v podstatě ohraničenými hydrofilními oblastmi, které jsou rozptýleny ve v podstatě kontinuální méně hydrofilní oblasti.

14. Implantát podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jak hydrofilní fáze, tak hydrofobní fáze jsou tvořeny v podstatě kontinuálními hydrofilními oblastmi a hydrofobními oblastmi, které vytvářejí navzájem se pronikající síť.

15. Implantát podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hydrofobní fáze obsahuje krystalický polymer, který lze prokázat difrakcí v rtg-záření.

16. Implantát podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hydrofobnější fáze je tvořena v podstatě ohraničenými krystalickými oblastmi, rozptýlenými ve v podstatě kontinuální hydrofilnější oblasti.

17. Implantát podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že bobtnatelný biomimetický plastický materiál má hydrofilní kluzný povrch.

18. Implantát podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hydrofilní kluzný povrch je vytvořen pomocí gradientu, v němž se množství karboxylových skupin zvyšuje ze středu implantátu směrem k jeho povrchu.

19. Implantát podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je tvořen dvěma následujícími strukturními složkami:

a) vnitřním jádrem z bobtnatelného plastického materiálu
a

b) vnějším pláštěm, který obklopuje jádro a je vytvořen z bobtnatelného plastického materiálu, který je ve svém

plně hydratovaném stavu méně bobtnatelný než materiál vnitřního jádra.

20. Implantát podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že má alespoň jeden výztužný prvek z v podstatě nebobtnatelného materiálu, uloženého do bobtnatelného, biomimetického plastického materiálu.

21. Implantát podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje alespoň jeden výztužný prvek z podstatě nebobtnatelného materiálu, uloženého do bobtnatelného biomimetického plastického materiálu, přičemž tento alespoň jeden výztužný prvek je uložen mezi jádro a vnější plášť.

22. Implantát podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že alespoň jeden uvedený výztužný prvek je vytvořen z implantovatelného materiálu, který se volí ze skupiny kov, slitiny kovu, uhlík, keramické materiály, polymery a kombinace těchto materiálů.

23. Implantát podle nároku 22, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se polymer volí ze skupiny akrylových polymerů, methakrylových polymerů, polyesterů, polyurethanu, polymočoviny, polyolefinu, halogenovaného polyolefinu, polysacharidu, vinylového polymeru, polyfosfazenu a polysiloxanu.

24. Implantát podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m, že vnitřní jádro lne a je spojeno s vnějším pláštěm.

25. Implantát podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že výztužný prvek je deformovatelnější v axiálním směru než v laterálním směru pod vlivem axiálního tlaku.

26. Implantát podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že výztužný prvek může mít obecně tvar spirály, prstence, elipsoidu, válce a měch.

27. Chirurgický implantační postup pro náhradu alespoň části tkáně nucleus pulposus, odstraněné z meziobratlové ploténky živého obratlovce, náhradě funkce meziobratlové ploténky a meziobratlového kloubu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

a) vytvoří implantát jádra meziobratlové ploténky ve formě anisotropicky bobtnatelného biomimetického plastického materiálu ve formě xerogelu s dvoufázovou strukturou s hydrofobní fází s vysokou krystalinitou a nízkým obsahem vody a s hydrofilní fází s nízkou krystalinitou a vysokým obsahem vody, přičemž tento plastický materiál ve formě xerogelu je anisotropicky expandovatelný po rehydrataci do svého původního stavu s uvolněnou polymerní sítí při plné hydrataci a umožňuje osmotický pohyb kapaliny při vyvíjení vnějšího tlaku, čímž současně dochází ke zvyšování a snižování obsahu kapaliny v plastickém materiálu v jeho hydratovaném stavu,

b) chirurgicky se odstraní alespoň část nucleus pulposus z meziobratlové ploténky živého obratlovce za vzniku dutiny a

c) do této dutiny se implantuje implantát jádra meziobratlové ploténky v alespoň částečně hydratovaném stavu.

28. Chirurgický implantační postup podle nároku 27, v y z n a č u j í c í s e t í m, že implantát jádra meziobratlové ploténky má ve svém plně hydratovaném stavu v podstatě větší objem než je objem dutiny, vytvořené odstraněním tkáně nucleus pulposus.

29. Chirurgický implantační postup podle nároku 27, v y z n a č u j í c í s e t í m, že implantát jádra meziobratlové ploténky ve svém plně hydratovaném stavu má plochu průřezu v podstatě ekvivalentní ploše průřezu dutiny, vytvořené odstraněním tkáně nucleus pulposus, přičemž jeho výška je podstatně vyšší než výška uvedené dutiny, pod pojmem „výška“ se rozumí rozměr, v podstatě rovnoběžný s osou páteře a pod pojmem „plocha průřezu“ se rozumí plocha v obou směrech laterálně od osy páteře.

30. Chirurgický implantační postup podle nároku 27, v y z n a č u j í c í s e t í m, že xerogel plastického materiálu po uložení do dutiny bobtná podstatně více ve směru osy páteře, než v laterálním směru.

31. Chirurgický implantační postup podle nároku 27, v y z n a č u j í c í s e t í m, že xerogel plastického materiálu se implantuje v anisotropně dehydratovaném stavu, v němž jeho objem tvoří méně než 50 % objemu dutiny, vytvořené odstraněním tkáně nucleus pulposus.

32. Chirurgický implantační postup podle nároku 31, v y z n a č u j í c í s e t í m, že xerogel plastického materiálu ve svém anisotropně dehydratovaném

stavu má tvar, optimalizovaný pro uložení do dutiny malým řezem v annulus fibrosus, přičemž tento tvar přibližně odpovídá tvaru válcového tělesa.

33. Chirurgický implantační postup podle nároku 31, v y z n a č u j í c í s e t í m, že anisotropicky dehydratovaný stav se dosahuje anisotropickou deformací xerogelu.

34. Chirurgický implantační postup podle nároku 33, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se anisotropická deformace dosahuje zahřátím xerogelu nad jeho teplotu skelného přechodu, vystavením materiálu deformujícímu tlaku ve zvoleném směru a jeho zchlazením pod jeho teplotu skelného přechodu za stálého působení deformujícího tlaku.

35. Chirurgický implantační postup podle nároku 33, v y z n a č u j í c í s e t í m, že anisotropická deformace se dosahuje úpravou tvaru xerogelu sušením hydratovaného bobtnavého plastického materiálu pod tlakem, přičemž se současně brání smrštění xerogelu v jednom nebo více zvolených směrech.

36. Chirurgický implantační postup podle nároku 35, v y z n a č u j í c í s e t í m, že použitým tlakem je vnější tlak v axiálním směru, který se užije v průběhu dehydratačního postupu.

37. Chirurgický implantační postup podle nároku 35, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se tlak vytvoří za přítomnosti struktury, uložené uvnitř implantátu a bránící smrštění ve směru laterálním od osy páteře.

38. Chirurgický implantační postup podle nároku 27,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že hydratovaný
implantát je při použití axiálního tlaku podstatně
deformovatelnější v axiálním směru než v laterálním
směru.

Zastupuje:

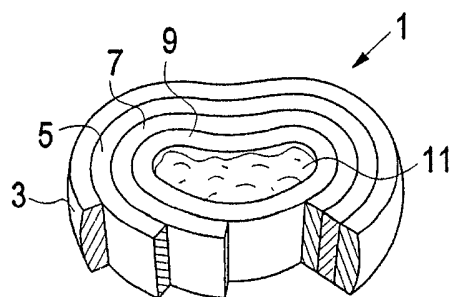


FIG. 1

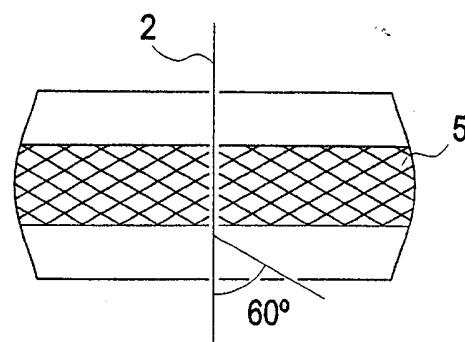


FIG. 2

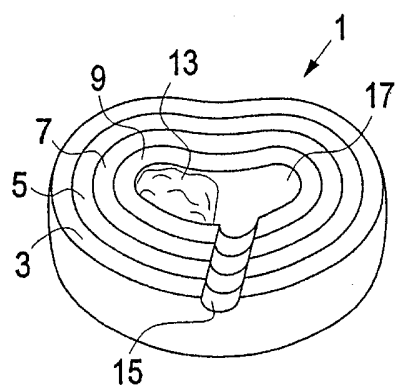


FIG. 3

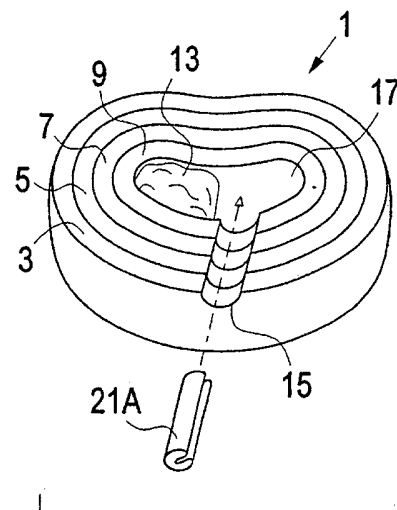


FIG. 4

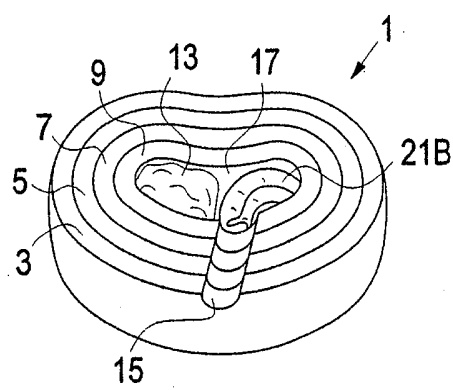


FIG. 5

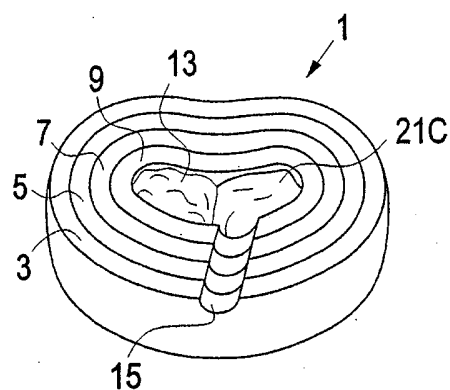


FIG. 6



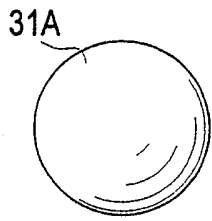


FIG. 7A

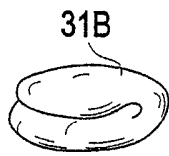


FIG. 7B

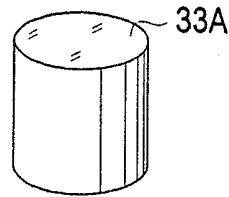


FIG. 8A

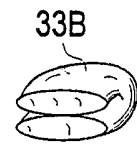


FIG. 8B

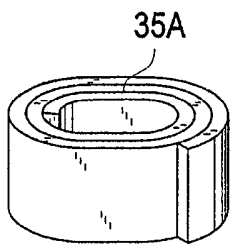


FIG. 9A

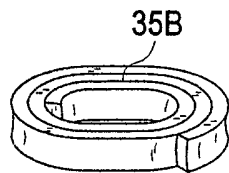


FIG. 9B

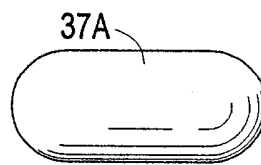


FIG. 10A

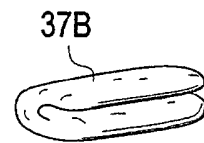


FIG. 10B

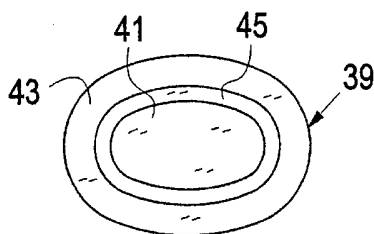


FIG. 11

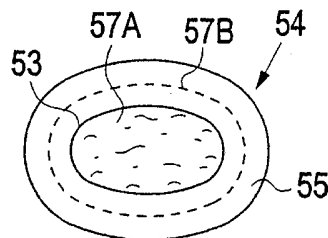


FIG. 12

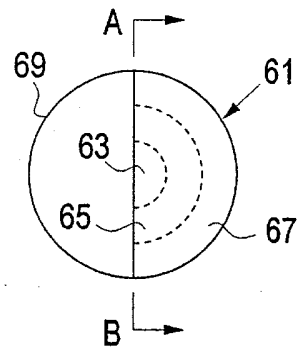


FIG. 13

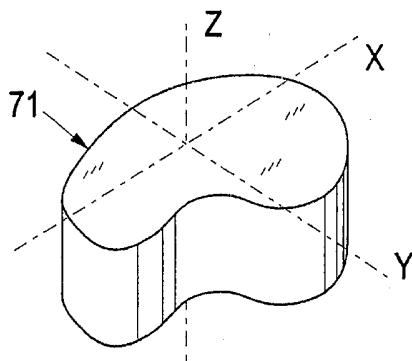


FIG. 14

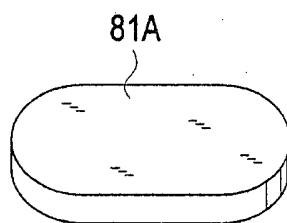


FIG. 15A

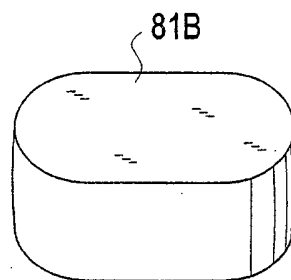


FIG. 15B



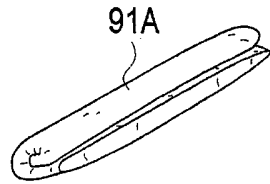


FIG. 16A

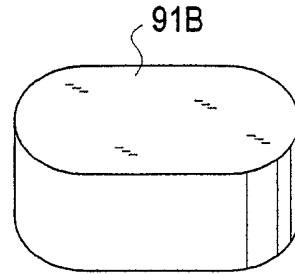


FIG. 16B

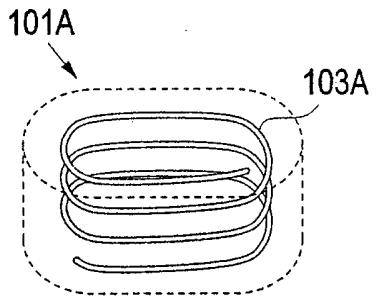


FIG. 17A

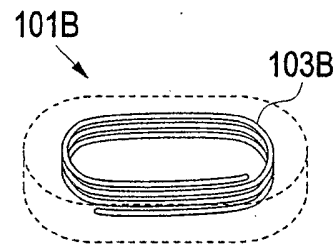


FIG. 17B

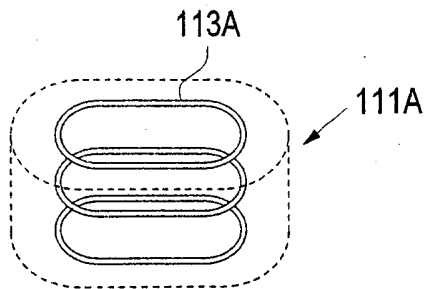


FIG. 18

