



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107427604 B

(45) 授权公告日 2021.07.09

(21) 申请号 201680012394.X

(22) 申请日 2016.01.15

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107427604 A

(43) 申请公布日 2017.12.01

(30) 优先权数据
62/104,632 2015.01.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.08.25

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/013718 2016.01.15

(87) PCT国际申请的公布数据
W02016/115532 EN 2016.07.21

(73) 专利权人 脊柱康健公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 S·杨 N·阿莱恩
N·J·马恩赛斯

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256
代理人 陈文平 侯宝光

(51) Int.Cl.
A61L 27/16 (2006.01)
A61L 27/20 (2006.01)
A61L 27/48 (2006.01)
A61F 2/02 (2006.01)

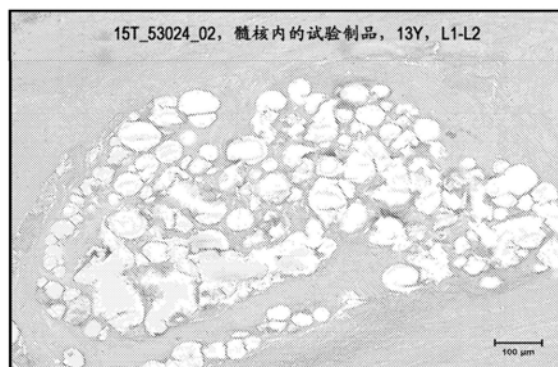
(56) 对比文件
CN 1852743 A, 2006.10.25
CN 101502676 B, 2013.02.13
审查员 郭翔

权利要求书2页 说明书15页 附图1页

(54) 发明名称
治疗椎间盘的方法

(57) 摘要

根据本发明的治疗椎间盘的方法可以包括将异物填充剂插入椎间盘以治疗缺损。异物填充剂具有多个微粒和含透明质酸的悬浮剂。填充剂导致密封缺损、增加椎间盘的压力、增加椎间盘的高度、提高椎间盘的稳定性并提高椎间盘的结构完整性中的至少一种。



1. 一种医疗试剂盒, 包括:
药剂, 包含悬浮在粘度为50,000-200,000厘泊之间的溶液中的微粒, 其中所述溶液含有透明质酸; 和
包含所述药剂的终端灭菌的注射器, 并且
其中所述微粒包含具有玻璃转变温度为至少120℃的交联聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)。
2. 根据权利要求1所述的医疗试剂盒, 其中所述溶液含有交联的透明质酸。
3. 根据权利要求1所述的医疗试剂盒, 其中所述包含PMMA的微粒具有15微米至250微米的平均直径。
4. 根据权利要求1所述的医疗试剂盒, 其中所述包含PMMA的微粒包含线性PMMA。
5. 根据权利要求2所述的医疗试剂盒, 其中递送装置包括尺寸为18号至25号的针头。
6. 根据权利要求1所述的医疗试剂盒, 其中所述溶液中所述透明质酸的浓度为1.0%至3.0%。
7. 根据权利要求1所述的医疗试剂盒, 其中所述溶液中所述透明质酸的浓度为1.6%至2.4%。
8. 根据权利要求1所述的医疗药剂盒, 其中所述药剂中所述透明质酸的分子量大于1.6MDa。
9. 根据权利要求1所述的医疗试剂盒, 其中所述药剂中所述透明质酸的分子量大于2.8MDa。
10. 根据权利要求1所述的医疗试剂盒, 其中所述药剂中所述PMMA的浓度为25%至50%。
11. 根据权利要求1所述的医疗试剂盒, 其中所述药剂中所述PMMA的浓度为38%至48%。
12. 一种植入剂, 其包含悬浮在含有透明质酸的非胶凝溶液中的多个微粒, 其用于修复和/或改善椎间盘的结构完整性, 其中所述微粒包含PMMA, 其中所述包含PMMA的微粒包含玻璃转变温度至少为120℃的交联PMMA。
13. 根据权利要求12所述的植入剂, 其中所述含有透明质酸的溶液包含交联的透明质酸。
14. 根据权利要求12所述的植入剂, 其中所述包含PMMA的微粒具有15微米至250微米的平均直径。
15. 根据权利要求12所述的植入剂, 其中所述包含PMMA的微粒包含线性PMMA。
16. 根据权利要求12所述的植入剂, 其中所述溶液中所述透明质酸的浓度为1.0%至3.0%。
17. 根据权利要求12所述的植入剂, 其中所述溶液中所述透明质酸的浓度为1.6%至2.4%。
18. 根据权利要求12所述的植入剂, 其中所述药剂中所述透明质酸的分子量大于1.6MDa。
19. 根据权利要求12所述的植入剂, 其中所述药剂中所述透明质酸的分子量大于2.8MDa。
20. 根据权利要求12所述的植入剂, 其中所述药剂中所述PMMA的浓度为25%至50%。

21. 根据权利要求12所述的植入剂,其中所述药剂中所述PMMA的浓度为38%至48%。

治疗椎间盘的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2105年1月16日提交的题为“治疗脊髓内部错位的方法”的美国临时专利申请序列号62/104632的优先权,其内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明总的来说涉及外科植入物,更具体地涉及异体椎间盘植入物和手术。

背景技术

[0004] 椎间盘包括被称为纤维环的第二区域包围的称为髓核的中心区域。纤维环部分包括胶原纤维,其可能变弱、破裂或撕裂,导致髓核的受损纤维环的限制并产生椎间盘膨出、椎间盘突出和其它椎间盘病变。持续的、经常致残的背部疼痛的主要原因是椎间盘纤维环的破裂、椎间盘的慢性炎症(例如椎间盘突出)或围绕给定椎间盘的椎体的相对不稳定性,例如由于退行性疾病经常发生不稳定性。在一些情况下,椎间盘组织被不可修复的损伤,因此需要外科手术除去椎间盘一部分或整个椎间盘以消除炎症和压力的来源。除去后,椎间盘可能包含纤维环缺损或开口,这可能增加复发性并发症(例如将来的髓核突出)的可能性。

[0005] 治疗这种缺损的一些方法集中在将含有基于胶原的悬浮剂的组合物注入受影响的椎间盘中。例如,美国专利号8,398,638公开了一种包含悬浮在胶原悬浮剂中的微粒的组合物,并教导了这种组合物可用于治疗损伤的椎间盘。同样,美国专利号8,586,089描述了一种微粒和交联胶原与生物相容性明胶形式的生物相容性载体介质的组合物,用于治疗患者的组织或流体。其旨在调节生物相容性载体介质中交联胶原的比例,以提高组合物的粘度。更具体地,美国专利号8,586,089涉及在生物相容性载体介质中使用交联胶原,以改善“抗变形性”、“剪切模量”和“动态粘度”,以及允许注射而不使用过量的力。

发明内容

[0006] 根据本发明的一个方面,提供了用于治疗 and 密封在纤维环上具有撕裂或裂缝的椎间盘的方法。

[0007] 在一个实施方案中,治疗椎间盘的方法包括将药剂递送至椎间盘,其中所述药剂包含多个微粒和透明质酸。

[0008] 在另一个实施方案中,医疗试剂盒包括包含微粒和透明质酸的药剂和被配置用于修复至少一个椎间盘的一种或多种手术工具。

[0009] 在另一个实施方案中,植入剂包括多个微粒和透明质酸,用于修复和/或改善椎间盘的结构完整性。

[0010] 此外,治疗椎间盘的方法包括将多个颗粒放置在椎间盘的内部部分中。

附图说明

[0011] 图1描绘了测试动物13Y的椎间盘切片L1-L2的髓核内的试验制品。

[0012] 图2示出了测试动物13R的椎间盘切片L4-L5的髓核中的裂缝。

具体实施方案

[0013] 本文描述的任何特征或特征的组合都包括在本发明的范围内,条件是包括在任何这样的组合中的特征不是相互不一致的,如从上下文、本说明书以及本领域技术人员知识将是显而易见的。此外,任何特征或特征的组合可以被特别地排除在本发明的任何实施方案之外。为了总结本发明的目的,本文描述了本发明的某些方面、优点和新特征。当然,应当理解,所有这些方面、优点或特征不必都体现在本发明的任何具体实施方案中。

[0014] 参考本文的公开内容,仅为了方便和清楚的目的,可以使用诸如顶部、底部、左、右、上、下、上部、下部、上方、之上、之下、下面、后面和前面的方向性术语。这些方向性术语不应被解释为以任何方式限制本发明的范围。应当理解,本文给出的实施方案被当作为示例而不是被当作为限制。尽管讨论了示例性实施例,但是以下详细描述的目的应理解为涵盖实施方案的所有修改、替代和等同,这些修改、替代和等同可以落在本发明的精神和范围内。

[0015] 本发明提供用于选择性地治疗椎间盘内或椎间盘上的缺损的组合物和方法。这些手术包括:椎板切除术/椎间盘切除术,用于治疗突出的椎间盘的手术,用于腰骶椎和颈椎狭窄的减压椎板切除术,内侧椎骨关节面切除术,后腰骶椎和颈椎融合术,治疗与椎体疾病相关的脊柱侧凸,用于去除椎间孔的顶以减轻神经根压迫的椎间孔切开术,和前颈部和腰椎间盘切除术。这些手术可以通过开放手术(例如椎板切开术、椎板切除术、半椎板切开术和半椎板切除术)或使用微创技术进行,例如胸腔镜检查、关节镜检查、腹腔镜检查、椎间盘造影(例如,通过靠近椎间盘的后侧、后外侧、外侧、前侧或前外侧经皮肤进行)等。

[0016] 根据本发明的一个方面,提供生物相容性异物植入物,用于密封椎间盘的撕裂或其它缺损或病症,例如在椎间盘的纤维环中的裂缝。生物相容性异物植入物可被插入至破裂的椎间盘,填充髓核和/或纤维环的一部分并提供密封。在一个实施方案中,将生物相容性异物植入物插入破裂的椎间盘的中心区域。根据某些方面,在微椎间盘切除术之后,将生物相容性异物植入物插入髓核中,其关闭外科医生创建的医源性裂缝或破膜切开术,从而使复发性椎间盘突出风险最小化,或作为可注射的密封剂施用于椎间盘的中心,例如在椎间盘造影术之后,以便密封一个或多个纤维环撕裂。

[0017] 在使用本发明治疗这种撕裂或缺损的程度上,可以减轻或消除复发性椎间盘突出和可能的修复手术的风险。这种修复通常需要稍大的切口、更大的骨切除、瘢痕组织的清除、更难的收缩、增加的出血、增加的麻醉时间、以及增加的损害神经根或对硬脑膜或根袖的可能损伤的风险,导致潜在的脑脊髓液(CSF)泄漏、痿、感染等。由于对修复手术的需要最小化,可以改善手术结果,并且可以减少在同一水平重复手术的需要。

[0018] 此外,由于可能增加使用刺激性的椎间盘造影术以确定例如是否需要并入计划融合之上或之下的相邻区段,用户可以灌注生物相容性异物植入物以使至相邻段的融合扩展最小化。使用常规手术,例如,如果计划将不稳定的运动段融合,并且术前刺激性的椎间盘造影术显示相邻区段(例如相邻的椎间盘)也是有症状的,则该水平将包括在融合段中。然

而,根据本发明的一个方面,本发明的生物相容性异物植入物可以在手术之前被灌注到相邻区段中,以帮助密封纤维环撕裂。在一个实施方案中,本发明的生物相容性异物植入物可以在术前刺激性的椎间盘造影术期间灌注到相邻区段。结果,本发明的生物相容性异物植入物的使用不限于微椎间盘切除术或开放性椎间盘切除术手术,而且也可用于封闭手术,其中,例如成像研究已证明存在再现一致性疼痛的纤维环撕裂或裂缝。根据本发明的一个实施方案,生物相容性异物植入物的安装可以特别适合于无症状的并且不产生不一致疼痛的纤维环撕裂。

[0019] 生物相容性异物植入物的植入,如果在封闭手术的情况下进行,可以从后中线或后外侧途径或直接外侧途径完成。如果在开放手术的情况下进行,则可以从后中线途径、后外侧途径、前侧、前外侧或直接外侧途径实现生物相容性异物植入物的植入。因此,如果单独使用前侧途径用于前侧椎间盘切除术,则可以将本发明的生物相容性异物植入物通过注射器和针头灌注入髓核间隙中,例如,可以在例如除去有害的椎间盘片段后。在某些实施方案中,可以通过可变长度和直径的柔性导管(例如行业中已知的标准经皮针头和标准导管尖端)引入材料。在例如进行椎板切除术或微椎间盘切除术的示例性开放手术中,借助于注射器,例如具有3或4”18号针头的注射器,可以更容易地注射根据本发明使用的生物相容性异物植入物。在代表性的实施方案中,针头的尺寸可以从14号到26号,从18号到25号,或者从20号到24号,或者从22到26号。在某些实施方案中,针头的尺寸可以是20号或更小,21号或更小,或22号或更小。这些规格分类符合工业标准的内外径,18号针头的外径小于1300微米(标称1270微米),内径小于900微米(标称838微米)。22号到26号针头的范围对应于750微米至450微米的外径、450微米至240微米的内径。在一些实施方案中,注射器可以包括具有至少3英寸、至少5英寸、至少6英寸或至少8英寸的长度的针头。在一些实施方案中,针头包括铅笔尖样针头。铅笔尖样针头可以在纤维环中产生较小的穿孔,这可以限制通过穿孔的生物相容性异物植入物的挤出。较小的穿孔也可以改善患者的舒适度。硬脑膜中较大的穿孔,例如用18号针头造成的穿孔,可导致患者头颈部疼痛,如头痛。引起较小穿孔的针头如25号针头,可以降低这种疼痛的风险。

[0020] 根据本发明的一个方面,本发明的生物相容性异物植入物的熟化可以随着时间的推移对纤维环提供额外的或至少部分的稳定,其可以为涉及的运动节段提供额外的支持。生物力学的这种变化可以转化为这个运动节段的稳定性的部分增加。具有纤维环撕裂通常可以导致运动节段的支撑结构的弱化。使用本发明的生物相容性异物植入物治疗椎间盘的髓核可以在某些实施方案中允许最大量的髓核物质保留在中心位置和/或可以增加周围纤维环的完整性。

[0021] 本发明的生物相容性异物植入物优选包含多个微粒和悬浮剂。悬浮剂优选包含透明质酸。透明质酸是天然存在的可生物降解的聚合物。它可以在所有动物组织的细胞外基质中发现,并且涉及几种生物学功能。透明质酸为身体组织提供机械特征。它还具有调节细胞粘附和细胞运动的作用。此外,透明质酸参与操纵细胞分化和增殖。在一些实施方案中,透明质酸在溶解之前是粉末形式。在其它实施方案中,透明质酸在溶解之前可以为纤维形式或饼形式。悬浮剂可以进一步包含水和盐水中的至少一种。此外,悬浮剂可以与表面活性剂如Tween ad混合,因为这种表面活性剂改变水的表面张力,使得微粒具有更均匀的分布。悬浮剂还可以包括无菌磷酸盐缓冲溶液(PBS)。在某些实施方案中,透明质酸在PBS中的浓

度至多为1.8%。透明质酸在PBS中的浓度可以在1.0%至3.0%或1.6%至2.4%之间。在某些实施方案中,透明质酸在PBS中的浓度可以为1.2%。

[0022] 虽然以前治疗损伤的椎间盘的尝试集中于基于胶原悬浮剂,但是包含悬浮剂与透明质酸的生物相容性异物植入物相对于使用胶原的悬浮剂具有许多优点。透明质酸是高亲水性的,这允许其相对于质量占据大的体积。透明质酸的亲水性进一步允许水分子与悬浮剂和透明质酸的结合,以增加生物相容性异物植入物的粘度。包含透明质酸的悬浮剂可以结合水分子,从而在插入到椎间盘内部之后增加粘度。通常,较高粘度的组合物将需要更大的针头和更大的力,因此注射后增加粘度允许更宽范围的针头用于注射。此外,注射后增加粘度可以防止通过由脊椎盘中的针头产生的穿孔的挤出。透明质酸还能够以低浓度形成凝胶,并且当水被吸入透明质酸基质时能够承受压缩力。透明质酸也没有表现出组织或物种特异性,这允许最小的免疫应答或排斥,例如当使用包含胶原的传统悬浮剂时可能发生的那些。

[0023] 以前用于改进基于胶原植入物的治疗尝试集中在通过改变悬浮剂中的交联胶原的比例来改善悬浮剂的粘度。与基于胶原的悬浮剂相比,包含透明质酸的悬浮剂的粘度更有利于注射进和治疗损伤的椎间盘。包含透明质酸的悬浮剂的粘度也可以比含有胶原的悬浮剂更容易调节。这种调节可以通过改变悬浮剂中透明质酸的分子量、浓度或交联量来实现。这些性质是可单独调节的,允许根据患者需要改善对悬浮剂的粘度的控制。在高浓度下,透明质酸可以具有坚硬的、粘稠的特性,像明胶的特性。同时,透明质酸的剪切模量也允许使用细针头进行注射。这些性质允许注射植入物,其提供改善的结构完整性,而不需要较大的穿孔或增加的力。在代表性的实施方案中,悬浮剂与透明质酸的粘度可以在20,000厘泊至约350,000厘泊之间,有利地在50,000厘泊至200,000厘泊之间。透明质酸也可以交联以增加生物相容性异物植入物的粘度。透明质酸交联度越高,粘度越大。尽管透明质酸可以具有高的消除率和转换率,但是这些性质可以通过改性和交联来克服。更大量的交联可以阻碍降解,增加包含透明质酸的生物相容性异物植入物的寿命。透明质酸在悬浮剂中的浓度也会影响生物相容性异物植入物的寿命,更高浓度的透明质酸导致更长的寿命。因此,可以根据患者的需要来控制消除和转换时间。在一些实施方案中,生物相容性异物植入物在2℃至8℃之间或在室温下储存时可具有至少12个月的保质期。在某些实施方案中,生物相容性异物植入物可以在2℃至8℃之间或在室温下储存时可具有至少18个月的保质期。

[0024] 透明质酸的粘性也可以用于防止从注射生物相容性异物植入物期间产生的穿孔的挤出。透明质酸的亲水性导致其结合水分子直至完全饱和。注射含有不完全饱和的透明质酸的生物相容性异物植入物允许悬浮剂在放置在椎间盘内部之后与更多的水分子结合。当透明质酸与椎间盘内部的水分子结合时,椎间盘内物质的粘度和体积可能增加,因此可防止发生通过注射时产生的针头穿孔的挤出。

[0025] 纤维环的径向测量在6毫米至8毫米之间。纤维环包括多个胶原层(薄层),范围在15-40层之间。引入髓核的针头穿过胶原层。针头可以包括管心针,使得将针头引入纤维环导致大部分纤维环被压缩而不是被切割,这反过来防止由于注射过程导致的组织偶然被除去。当注射后取出针头时,被穿孔的组织可至少部分收缩。例如,22号针头的外径约为700微米。在取出22号针头时,纤维环的层中的穿孔将具有约350微米或更小的直径。当取出针头时,可以重新调节胶原层,使得通过至少一些层的穿孔可以被抵消。此外,胶原层是交叉线

的并且具有粘附性。为了发生挤压,植入物必须穿过每个胶原层。响应于轴向载荷,具有低粘度的物质可以通过每个胶原层挤出,但是高粘度物质,例如包括透明质酸的生物相容性异物植入物,可以抗挤压。在一些实施方案中,这种物质可以包括平均直径为约70微米的微球。

[0026] 透明质酸在悬浮剂中的浓度可影响饱和水平。更高浓度的透明质酸将需要更多的水分子才能完全饱和。因此,可以调节悬浮剂中透明质酸的浓度以根据需要改变饱和度。在代表性的实施方案中,悬浮剂中透明质酸的浓度范围为12-50mg/ml。高于20mg/ml的浓度可以结合大量的水,因此可能有利于防止挤出的发生。

[0027] 在代表性的实施方案中,透明质酸的平均分子量可以是至少1.6MDa,至少2.8MDa或至少3MDa。在一些实施方案中,可以使用10N至30N之间的挤压力挤出生物相容性异物植入物。透明质酸是剪切稀化聚合物。较高分子量的透明质酸也具有较大的剪切稀化效果。较高分子量的透明质酸在植入后也可在体内持续更长时间。体内降解可以是酶促的或由于施加的力导致降解。这种降解可以通过从聚合物链切割低分子量片段而发生。使用较高分子量的透明质酸会导致分裂后残留较大的聚合物部分,从而改善植入物在体内持续的时间。此外,具有3MDa分子量透明质酸的生物相容性异物植入物的降解导致仍具有明显粘度的物质。在一些实施方案中,透明质酸可具有大于95%的纯度。透明质酸的水分百分比可以在8%至15%之间。在一些实施方案中,透明质酸的水分百分比可以小于20%。

[0028] 本发明的生物相容性异物植入物优选包含多个微粒,在代表性的实施方案中其可以包含固体微粒。多个微粒可以包含聚甲基丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、固化聚合物、完全聚合的聚合物和玻璃中的一种或多种。PMMA微球可以是线性的(未交联的)或交联的。交联的PMMA可能比非交联的PMMA脆性低,因此在负载或重量下更具弹性并且更不容易断裂。在修改的实施方案中,微粒可能不是完全固体的,例如涉及中空或多孔微粒的实施方案。在一个实施方案中,生物相容性异物植入物可包含粉末形式的组织相容性固体。形成固体的微粒可以掺入包含透明质酸的悬浮剂中。如本文所用,术语“微粒”是指具有500微米或更小的平均直径的微粒(例如灰尘或粉末形式)。通常,平均直径将大于约20微米,使得微粒太大而不能被单核细胞“吃掉”。微粒可以具有足够的直径以防止其从植入部位通过淋巴管或其它组织管道被冲走。如果微粒不具有球形,则本文所用的直径是指最小横截面积的最大直径。然而,也可以使用直径为4-5微米或5-10微米的较小的微粒。在代表性的实施方案中,微粒可以具有约15微米至约300微米,约15微米至250微米,约40微米至300微米,约20微米至250微米,约80微米至180微米,约40微米至110微米或约50微米至约100微米的平均直径。在一些实施方案中,在悬浮剂中使用透明质酸允许与包含胶原的悬浮剂相比更大的平均直径的微粒,其平均粒径在约80微米至300微米的范围内。在代表性的构造中,微粒足够小以通过精细计量管(例如18号)或注射器注射到期望的椎间盘区域。具有本文规定的直径的颗粒可能对周围组织即卡尔囊或神经根袖的硬脑膜具有相对最小的影响。

[0029] 在一些实施方案中,线性或未交联的PMMA微球可以具有105℃的玻璃转变温度(Tg)。该玻璃转变温度可以导致PMMA微球在与用于高压灭菌的温度(约120℃)接触时失去球形度和机械性能。交联PMMA微球具有较高的玻璃转变温度,这可以使生物相容性异物植入物对于热和机械暴露更加稳定。在一些实施方案中,PMMA可以交联成足以具有120℃或更高的玻璃转变温度的量。在一些实施方案中,PMMA可以交联成足以具有135℃或更高的玻璃

转变温度的量。在一些实施方案中,PMMA可以交联成足以具有130℃或更高的玻璃化转变温度的量。交联PMMA微球可包括交联剂。交联剂可以包括浓度可小于生物相容性异物植入物的1% (w/w) 的乙二醇二甲基丙烯酸酯。

[0030] 由于使用的微粒的形成的表面和尺寸,它们不被内源性巨噬细胞检测为异物,因此不发生防御反应。根据代表性的实施方案,微粒具有能够在植入位置形成密集排列,并且还能够被瘢痕组织单独包封的球形或类球形形式。

[0031] 微粒可以与没有角和边缘的光滑表面组织相容,可以动态平衡,并且可以具有椭圆形和球形形式中的至少一种。例如,多个微粒通常可以包括多个微球,其可以作为松散的微粒插入到脊椎盘中,并且作为松散的微粒保持在其中。

[0032] 在本发明的代表性实施方案中,生物相容性异物植入物可以包含20-60%的微球。在一些实施方案中,包含20-60%微球的生物相容性异物植入物还可以包含含有浓度为20-50mg/ml的透明质酸的悬浮剂。将浓度在20-50mg/ml范围内的透明质酸与20-60%百分比范围内的微球结合可以产生生物相容性异物植入物,其可以通过22-23号针头注射,但不会通过由针头产生的穿孔挤出,这是由于在与椎间盘内部的水分子结合之后体积和粘度增加。在一些实施方案中,生物相容性异物植入物可以包含25-75%的微球。

[0033] 在一些实施方案中,生物相容性异物植入物可以包含25%至50% (w/w) 的PMMA, 30%至50% (w/w) 的PMMA, 38%至50% (w/w) 的PMMA, 38%至48% (w/w) 的PMMA, 38%至44% (w/w) 的PMMA, 38%至42% (w/w) 的PMMA, 43%至44% (w/w) 的PMMA, 或40%至50% (w/w) 的PMMA。在一些实施方案中,PMMA可以具有至少95%的纯度。

[0034] 在本发明的代表性实施方案中,多个微粒可以包含PMMA微球。使用PMMA可以产生比传统上用于生物相容性植入物的其它聚合物如硅树脂更低的粘附力和摩擦系数。如上所述,更高度交联和更高浓度的透明质酸悬浮剂宜应在注射后与椎间盘内部的水结合。然而,这种粘度增加的悬浮剂可能需要使用较大的注射针头。使用PMMA微球可以降低存在于生物相容性异物植入物中的粘附力和摩擦系数,允许使用较小的针头进行注射,从而为可能的挤出创建较小的穿孔。

[0035] 本文所述的物质和方法的一个方面是物质可以由医生用相对较小的针头注射到椎间盘中,但是物质不会从注射后由针头在患者中留下的穿孔挤出。这是通过本发明的实施方案实现的,而不使用植入材料中的任何胶凝剂或硬化剂,其引起材料在注射之后通过纤维环适当地聚合、胶凝或以其它方式硬化。因此,可以使用简单组成的植入物,降低注射后不良反应或并发症的风险。

[0036] 在常规刺激性CT椎间盘造影期间,通常测量开放椎间盘的压力。在椎间盘造影或上述任何手术的情况下,根据本发明的某些方面,通过将生物相容性异物植入物引入椎间盘的髓核中,优选地引入髓核的中心区域,可以显著改变开放椎间盘的压力,使得例如可以从内向外完成椎间盘的至少部分密封。

[0037] 作为将生物相容性异物植入物植入椎间盘的结果,可以通过例如在一个实施方案中髓核从植入位置(例如,中间,或在一些实施方案中更优选为髓核的中心区域)沿着例如朝向纤维环缺损的方向移位到纤维环缺损中形成密封或闭塞,使得髓核被移位到纤维环缺损附近,从而用于加强或以其它方式影响椎间盘或缺损的至少一种性质。在本发明的另一个实施方案中,可以通过,例如通过直接在纤维环缺损或邻近附近将生物相容性异物植

入物引入髓核中,在纤维环缺损中形成密封或闭塞,从而用于增强或以其它方式影响椎间盘或缺损的至少一种性质。例如,如果生物相容性异物植入物以封闭方式或开放方式注入或插入,并且如果将生物相容性异物植入物的足够部分放置(和/或使其凝固或熟化)在中心,则增加的髓核支持不仅可以产生增加的纤维环完整性,而且还可以增加髓核的稳定性。

[0038] 一旦放置到髓核中,生物相容性异物植入物可以模拟或提供椎间盘的生理结构的至少一个特性的替代物。例如,生物相容性异物植入物可以模拟椎间盘并作为部分人造椎间盘操作或作为部分人造髓核操作。因此,在植入生物相容性异物植入物之后,可以改善椎间盘的形态。例如,生物相容性异物植入物的微粒的积聚和/或瘢痕组织在髓核内的微粒周围的积聚可以赋予椎间盘内部和/或纤维环的外部部分一定的物理稳定性。在密封剂(即,生物相容性异物植入物)已经熟化(例如,通过例如在植入物的微粒周围形成永久性瘢痕组织被并入宿主组织中)之后的后续测试可以产生髓核压力梯度的增加。此外,椎间盘空间高度的略微增加可以与灌注的生物相容性异物植入物的量成比例地实现,该量可以从椎间盘间变化,但是在代表性实施方案中其不超过约3-4立方厘米(ccs),通常在约0.5-1.5ccs的范围内。在注射期间,在从椎间盘取出针头的过程中,当针尖距离椎间盘的外表面约3-5mm以内时,释放针筒柱塞上的压力是有利的。

[0039] 关于微粒的熟化,其在代表性的实施方案中可以包含PMMA球形珠,由于PMMA珠的尺寸和物理稳定性,它们不能被吞噬或裂解。为了隔离异物,动物身体只能以疤痕组织的形式纤维化地隔离异物。该过程用不能被动物身体破坏的几乎任何异物发生。在安装生物相容性异物植入物和任何去除一部分椎间盘(如果适用的话)之前或基本同时,连接到上面和下面的椎骨端板的纤维环可以被最小程度地切除,以允许点状出血发生在例如端板的边缘。

[0040] 根据本发明的实施方案使用的微粒有利的是具有光滑的表面并且没有角和边缘,使得微粒在其表面上不具有尖锐的过渡。此外,它们可能没有任何类型的尖峰或锥形突起。根据一个实施方案,表面没有孔。在另一个实施方案中,表面可以包括孔。尽管光滑的,特别是球形的颗粒可能是有利的,但是在一些实施方案中,在本发明的椎间盘治疗应用中仍然可以使用具有角或峰等的非光滑微粒。

[0041] 完全聚合的PMMA是组织相容的,并且可以并入人体中而没有有害的毒性或致癌反应,使得其可以被认为物理化学惰性的和生物相容的。由于这些原因,PMMA聚合物已经被用于制造植入物,例如用于面部和颅骨中的骨缺损的塑料覆盖物的骨粘固剂,或者用于全髋关节或全膝关节置换术中。该聚合物也用于制造人造牙齿,用作人造心脏瓣膜和用于制造眼内透镜和透析膜。在一些实施方案中,生物相容性异物植入物可包括具有小于3%MMA单体的PMMA,MMA分子不溶于水。具有小于3%MMA单体的PMMA是无毒且生物相容的。在一些实施方案中,生物相容性异物植入物的内毒素水平可以小于0.06EU/ml。在一些实施方案中,生物相容性异物植入物可以具有6.5-7.5的pH值。在某些实施方案中,生物相容性异物植入物可以具有7.0-7.5之间的pH值。

[0042] 悬浮剂的组分的混合比例可以根据需要,特别是根据用于注射的注射器的尺寸来选择。例如,可以通过改变溶液中透明质酸的分子量、浓度或交联量来控制包含透明质酸的悬浮剂的粘度。对于根据本发明实施方案使用的微粒的应用或注射,微粒可以在流体惰性介质中悬浮或浆化。在一个具体实施方案中,选择两体积份的悬浮剂和一体积份的微粒或

聚合物微粒的比例。

[0043] 可以通过以下步骤处理生物相容性异物植入物的代表性实施方案：(i) 在PBS中水合透明质酸，(ii) 添加PMMA颗粒，(iii) 搅拌组合物，(iv) 将植入物装入注射器，(v) 通过高压灭菌器灭菌。高压灭菌可以在约120℃的温度下进行。蒸汽高压灭菌不会损害玻璃转变温度高于高压灭菌温度的PMMA微球。生物相容性异物植入物可以是最终稳定的，这意味着可以在桶中对已经填充有植入物的整个注射器上进行高压灭菌，从而不需要无菌材料的加工和加载。

[0044] 另外，可以生产包含用于用组织促进植入物治疗和/或修复腱和韧带所必需的元件的医疗试剂盒。这种试剂盒可以包括一定数量的植入物，以及递送装置，例如注射器或其它施用器。在常规椎间盘导入和修复手术中使用的一种或多种外科手术工具也可以可选地在这种药剂盒中提供。

[0045] 在一个优选的实施方案中，生物相容性异物植入物可以包括具有无菌PBS和线性、植入级、不含内毒素的、未灭菌的透明质酸的悬浮剂，该透明质酸的分子量大于1.6MDa，纯度大于95%，含水量在8-15%之间，在PBS中的浓度在1.0-3.0%之间。生物相容性异物植入物还可以包括未灭菌、不含内毒素的交联PMMA微球，其玻璃转变温度大于130℃，平均直径在40-110微米之间，纯度大于95%，生物相容性异物植入物中的PMMA浓度在25-50%之间，并且在上述下限和上限规格范围内的一致性大于80%。生物相容性异物植入物可以与具有标准医用级皮下注射针头的1ml长的玻璃预填充注射器一起使用，其中针头的长度至少为3英寸，且为20号或更小。注射器可以具有用于针头连接的标准鲁尔内孔连接器。生物相容性异物植入物可以具有小于0.06EU/ml的内毒素水平，pH值在6.5-7.5之间，并且在2℃和8℃之间储存时保质期大于12个月。填充的注射器可以蒸汽灭菌，无菌保证等级为 10^{-6} 。

[0046] 在另一个优选的实施方案中，生物相容性异物植入物可以包括具有无菌PBS和线性、植入级、不含内毒素的、未灭菌的透明质酸的悬浮剂，该透明质酸的分子量大于2.8MDa，纯度大于95%，含水量在8-15%之间，在PBS中的浓度在1.6-2.4%之间。生物相容性异物植入物还可以包括未灭菌的、不含内毒素的交联PMMA微球，其玻璃转变温度大于130℃，平均直径在50-100微米之间，纯度大于95%，生物相容性异物植入物中的PMMA浓度在38-48%之间，并且在上述下限和上限规格范围内的一致性大于90%。生物相容性异物植入物可以与具有标准医用级皮下注射针头的1ml长的玻璃预填充注射器一起使用，其中针头的长度至少为6英寸，且为21号或更小。注射器可以具有用于针头连接的标准鲁尔内孔连接器。生物相容性异物植入物可以具有小于0.06EU/ml的内毒素水平，pH值在6.5-7.5之间，并且在2℃和8℃之间或室温下储存时保质期大于18个月。填充的注射器可以蒸汽灭菌，无菌保证等级为 10^{-6} 。

[0047] 实验数据

[0048] 实验使用包括HTL Biosciences透明质酸钠(透明质酸钠盐)和Syringa Lab Supplies Ganzpearl GM-5003交联的PMMA聚(甲基丙烯酸甲酯)微球的生物相容性异物植入物进行。透明质酸钠在25℃下的固有粘度为 $2.92\text{m}^3/\text{kg}$ ，平均分子量为3.1M da。PMMA微球的直径范围为53-106微米，平均直径为66.15微米，中值粒径为63.51微米，标准偏差为10.02微米。小于1%的微球具有在50-100微米范围之外的直径。PMMA微球的比重为1.19。

[0049] 挤压力测试

[0050] 在2015年11月11日,对具有透明质酸和具有上述规格的PMMA微球的生物相容性异物植入物的各种组合物进行挤压力测试。当形成植入物时,将透明质酸钠水合并用无菌PBS重构。将PMMA珠在1N NaOH中洗涤,在无菌注射用水(SWFI)中漂洗,并干燥,但不灭菌。在实验中,使用1cc BD-Hypak注射器通过22号、6英寸RELI脊髓穿刺针挤出植入物。在测试之前,将注射器高压灭菌。注射器在120℃下进行最终灭菌,在15-81psi下暴露15分钟,缓慢升高和空气过压排气。测试了三种制剂:在PBS中透明质酸浓度为2.0%且包含40.5% (w/w) PMMA的制剂A;在PBS中透明质酸浓度为2.0%且包含42.5% (w/w) PMMA的制剂B;和在PBS中透明质酸浓度为2.2%且包含42.5% (w/w) PMMA的制剂C。每种制剂以每分钟1.5英寸和每分钟2.5英寸的注射器行进速率进行测试,每个行进速率使用三种不同的注射器。挤压力测试在室温下在具有校准的50lb测力传感器的Mark-10Force Stand上进行。测试的制剂和测量的平均挤压力总结在下表1中。

[0051]	产品浓度	平均挤压力 @ 1.5"/min	平均挤压力 @ 2.5"/min
	制剂 A: 2.0% HA 基底, 40.5% PMMA	27.6N	29.0N
	制剂 B: 2.0% HA 基底, 42.5% PMMA	28.8N	30.8N
	制剂 C: 2.2% HA 基底, 42.5% PMMA	32.0N** 1 个注射器失败	所有 3 个注射器都失败

[0052] 表1

[0053] 绵羊研究

[0054] 使用包含1.2% (w/w) 透明质酸、40.5% (w/w) 交联PMMA微球和58.3% (w/w) 缓冲PBS的组合物的试验制品由北美科学协会 (NAMSA) 进行研究。透明质酸的平均分子量为3.0MDa。PBS的pH为7.1,渗透压为300mOsm/L。PMMA微球的平均直径为53-106微米。PMMA珠的玻璃转变温度为135℃,比重为1.19。PMMA微球也含有连接剂。使用一种技术测得该制剂的旋转粘度为89,000厘泊,剪切速率为4秒⁻¹,挤压力为29.0N,并使用另一种技术测得该制剂的旋转粘度为190,000厘泊,剪切速率为1秒⁻¹。

[0055] 研究的目的是评估植入在绵羊椎间盘中的生物相容性异物植入物的局部组织反应。测量以下参数:髓核损失的裂缝形成、髓核基质的分解、软骨细胞样细胞的克隆、分叶、髓核向椎体的挤出、炎症、新血管形成和神经向内生长。

[0056] 将测试动物的脊柱提供给具有位置标记指定的NAMSA。根据安乐死术和组织收集形式,动物13R具有位于第三腰椎横突上的线标记。根据安乐死术和组织收集形式,动物88Y具有位于第三腰椎横突上的线标记。根据安乐死术和组织收集形式,动物35Y具有位于第三腰椎横突上的线标记。根据安乐死术和组织收集形式,动物13Y位于第三腰椎横突上的线标

记。从每个动物的线标记确定取向和椎间盘位置。

[0057] 将每只动物的脊柱浸没在10%中性缓冲福尔马林中，并运送至NAMSA。到达NAMSA后，沿横向平面切割腰椎以产生功能性脊柱单位（即颅骨的尾半部、椎间盘和尾椎的头半部）。将腰椎功能性脊柱单位（FSU）固定在10%中性缓冲福尔马林中，以确保充分固定。使用骨锯收集椎间盘的冠状切片，脱钙，加工并嵌入石蜡块中。制备每个椎间盘的至少三个组织切片（4-5μm厚），以捕获髓核的区域和上覆脊髓和椎管的一个组织切片。这些切片用苏木精和伊红染色。

[0058] 在三个月的间隔内，对来自组1的四只动物的椎间盘进行评估，用于与试验制品相关的发现和未受伤和受损的椎间盘细胞结构（其包括髓核和纤维环）的微观外观。评估了试验制品的存在、分布和更改，如包封。评估了未受伤和受损的椎间盘髓核基质中的以下发现：髓核损失的裂缝形成、髓核基质的分解、软骨细胞样细胞的克隆、分叶、髓核向椎体的挤出、炎症、新血管形成和神经向内生长。

[0059] 试验制品是在所有四只动物中标记为L1-L2和L3-L4的椎间盘切片中发现的未染色微球（图1）。图1示出了测试动物13Y的椎间盘切片L1-L2的髓核内的试验制品。在八个处理的椎间盘中的任何一个中没有对微球的存在组织反应（包括包封）。微球通常处于团簇中，主要在髓核中，尽管几个在AF的带之间（例如，13Y的L1-L2）。微球偶尔组织成簇并被嗜碱性基质材料薄层包围。

[0060] 除了几个受损的椎间盘（35Y的L2-L3，13R的L2-L3，13Y的L1-L2，13Y的L3-L4和88Y的L3-L4）之外，在所有四只动物（图2）中标记为L2-L3和L4-L5的椎间盘切片中，损伤证据通常在显微镜下是明显的（即髓核中裂缝通常较大）。图2示出由受伤导致的测试动物13R的椎间盘切片L4-L5的髓核中的裂缝。髓核具有退化变化，其包括软骨细胞样细胞的克隆和基质的分解。缺乏微观损伤证据可能是组织切面的结果。

[0061] 受损的椎间盘（有或没有治疗）的显微镜观察结果存在于未受伤的椎间盘（L5-L6和L6-L7）中，并被认为是椎间盘中的非特异性退行性发现。微观结果包括髓核基质的分解，裂缝，髓核基质的分叶，和形成克隆的软骨细胞样细胞的存在。

[0062] 组织学切片中椎间盘间隙没有明显变窄。88Y的L3-L4处存在髓核向邻近的椎体的局部颅内挤压，88Y的L6-L7椎间盘处存在髓核向邻近的椎体中的尾部挤压。该发现被认为是非特异性退行性疾病。炎症、新血管形成和神经向内生长在椎间盘切片中不明显。

[0063] 在三个月的间隔之后，在受到纤维环撕裂伤害的绵羊的椎间盘中，没有对试验制品的组织反应。有关测试动物的信息见下表2：

[0064]	测试动物	椎间盘切片数据
--------	------	---------

[0065]

测试动物	椎间盘切片数据
动物: 35Y	<p>L1-L2 (受伤, 治疗): (1)NP 中的大中心裂缝, (2)NP 基质的分叶与软骨细胞样细胞的多灶性克隆, (3)NP 中存在试验制品但没有反应。</p> <p>L2-L3(受伤, 未治疗): (1)正常 NP 细胞结构与 NP 基质轻度分解, (2)无试验样品。</p> <p>L3-L4 (受伤, 治疗): (1)NP 中的中心裂缝, (2)NP 基质的分叶与软骨细胞样细胞的多个克隆, (3)外周 NP 中存在试验制品。</p> <p>L4-L5 (受伤, 未治疗): (1)NP 中的大中心裂缝, (2)NP 基质轻度分叶和软骨细胞样细胞的多个克隆, (3)无试验制品。</p> <p>L5-L6 (未受伤, 未治疗): (1)正常 NP 细胞结构与 NP 基质轻度分解和裂缝, (2)无试验制品。</p> <p>L6-L7 (未受伤, 未治疗): (1)NP 中的大中心裂缝, (2)NP 基质的分叶与软骨细胞样细胞的多灶性克隆, (3)NP 基质的分解, (4)无试验制品。</p>
动物: 13R	<p>L1-L2 (受伤, 治疗): (1)NP 中的大中心裂缝, (2)NP 基质的分叶与软骨细胞样细胞的多灶性克隆, (3)NP 中存在试验制品但没有反应。</p> <p>L2-L3 (受伤, 未治疗): (1)正常 NP 细胞结构与 NP 基质的轻度分解, (2)无试验制品。</p> <p>L3-L4 (受伤, 治疗): (1)NP 中的中心裂缝, (2)NP 基质的分叶与多个软骨细胞样细胞的克隆, (3)中心 NP 中存在试验制品但没有反应。</p> <p>L4-L5 (受伤, 未治疗): (1)NP 中的病灶中心裂缝, (2)NP 基质的病灶分叶与软骨细胞样细胞的几个克隆, (3)NP 基质的轻度病灶分叶, (3)无试验制品。</p> <p>L5-L6 (未受伤, 未治疗): (1)NP 细胞结构变形、NP 基质轻度分解和裂缝, (2)无试验制品。</p> <p>L6-L7 (未受伤, 未治疗): (1)NP 基质的中心分解, (2)NP 基质的病灶分叶与软骨细胞样细胞的多灶性克隆, (3)无试验制品。</p>

[0066]

测试动物	椎间盘切片数据
动物：13Y	<p>L1-L2 (受伤, 治疗): (1)正常 NP 细胞结构与 NP 基质轻度分解, (2)NP 中存在试验样品, NP 基质轻度分解, (3)AF 中存在试验制品。</p> <p>L2-L3 (受伤, 未治疗): (1)NP 中的中心裂缝, (2)AF 中的 NP 聚集, (3)无试验制品。</p> <p>L3-L4 (受伤, 治疗): (1)正常 NP 细胞结构与 NP 基质轻度分解, (2)NP 基质的轻度和病灶破坏, (3)AF 中存在试验制品, NP 中存在少量。</p> <p>L4-L5 (受伤, 未治疗): (1)NP 中的病灶周边裂缝, (2)NP 基质的轻度和病灶分解, (3)无试验制品。</p> <p>L5-L6 (未受伤, 未治疗): (1)NP 基质的多灶性分解与裂缝, (2)AF 中的 NP 聚集, (3)AF 基质的多灶性破坏, (4)无试验制品。</p> <p>L6-L7 (未受伤, 未治疗): (1)正常 NP 细胞结构与 NP 基质轻度分解, (2)无试验制品。</p>
动物：88Y	<p>L1-L2 (受伤, 治疗): (1)NP 中的大中心裂缝, (2)NP 基质的分叶与软骨细胞样细胞的多灶性克隆, (3)NP 基质的轻度分解, (4) NP 中存在试验制品但没有反应。</p> <p>L2-L3 (受伤, 未治疗): (1)轻度裂缝, (2)轻度分叶, (3)NP 基质轻度分解, (4)无试验制品。</p> <p>L3-L4 (受伤, 治疗): (1)NP 基质轻度分叶, (2)NP 基质轻度分解, (3)NP 向邻近椎体的病灶颅内挤出, (4)NP 中存在少量试验制品。</p> <p>L4-L5 (受伤, 未治疗): (1)轻度裂缝形成, (2)NP 基质轻度分叶, 软骨细胞样聚集, (3)NP 基质轻度分解, (4)无试验制品。</p> <p>L5-L6 (未受伤, 未治疗): (1)NP 中的中心裂缝, (2)NP 基质的分叶与软骨细胞样细胞的多灶性克隆, (3)无试验制品。</p> <p>L6-L7 (未受伤, 未治疗): (1)NP 中的中心裂缝, (2)NP 基质的分叶与软骨细胞样细胞的多灶性克隆, (3)轻度 NP 基质破坏, (4)AF 的轻度多灶性分解, (5)NP 向邻近椎体的病灶尾端挤压, (6)无试验制品。</p>

[0067] 表2

[0068] 代表性方法与用途

[0069] 应当理解,本发明具有多个方面。根据这些方面中的一些,生物相容性异物植入物可用于椎间盘缺损(例如破裂的椎间盘)的纤维环接合或密封。生物相容性异物植入物可以插入破裂的椎间盘中,填充髓核或纤维环的一部分并提供密封。在一个实施方案中,将生物相容性异物植入物插入破裂的椎间盘的中心区域。将生物相容性异物植入物插入破裂的椎间盘可以减轻复发性椎间盘突出的风险并恢复至少一部分的椎间盘的结构完整性或减震

能力。

[0070] 在本发明的一些方面,将含有透明质酸的生物相容性异物植入物插入椎间盘中。在某些实施方案中,透明质酸用作本文之前描述的多个微粒的载体或悬浮剂。包含透明质酸的生物相容性异物植入物可以通过具有可变长度和直径的柔性导管用注射器和针头(例如行业中已知的标准经皮针头和标准导管尖)或借助于注射器(例如具有3或4"18号针头的注射器)插入。在代表性的实施方案中,针头的尺寸范围可以为14号到26号。在一些实施方案中,针头的尺寸范围可以为20号到24号。在一些实施方案中,针头包括铅笔点针头。

[0071] 充当微粒载体的透明质酸可有利于治疗纤维环上的撕裂或裂缝或在椎间盘中形成的其它缺损。透明质酸可以在椎间盘突出前纠正缺损,以防止未来的并发症,并且在椎间盘突出后修复和加固椎间盘。此外,透明质酸可以增强椎间盘的结构完整性。由于透明质酸的亲水性质,包含微粒例如PMMA珠粒和包括透明质酸的悬浮剂的生物相容性异物植入物可以从相邻椎骨的端板将水吸入椎间盘。透明质酸的这一属性可以帮助维持治疗的椎间盘的盘高度。此外,透明质酸的亲水性也可以防止通过注射期间产生的纤维环中的临时针穿孔的挤出。包含微粒和透明质酸悬浮剂的生物相容性异物植入物可以在插入后与水分子结合,以增加椎间盘内的植入物的粘度和体积。增加的粘度和体积可以防止通过针穿孔的挤出。因此,水分子与透明质酸悬浮剂的结合可以用作内部治愈过程,以防止从椎间盘的挤出以及修复和加固椎间盘。通过用包含透明质酸悬浮剂的生物相容性异物植入物治疗的修复和强化可以防止患者不得经历重复手术来纠正背部问题。治疗可以改善脊柱的稳定性和柔韧性,以及改善治疗的椎间盘的减震特性。

[0072] 透明质酸也可有利于治疗塌陷或减弱的椎间盘。它可以加强这些椎间盘并纠正缺损。因此,包含透明质酸悬浮剂的生物相容性异物植入物可以缓解背部疼痛,并防止来自塌陷或减弱的椎间盘的其它并发症。

[0073] 包含透明质酸悬浮剂的植入物的实施方案也可有益于治疗与计划的融合相邻的椎间盘。这些椎间盘可能处于发展成突出、撕裂或缺损的更大风险。融合也可能使相邻椎间盘中的任何预先存在的缺损变得恶化。可以使用含有微粒的透明质酸悬浮剂来治疗预先存在的撕裂,并且在计划的融合之前或之后加强相邻椎间盘的结构完整性,以防止其它并发症。

[0074] 根据本发明的治疗椎间盘的方法可以包括鉴定椎间盘中的缺损并将异物填充剂插入椎间盘中,从而治疗缺损,其中异物填充剂包含多个微粒和含透明质酸的悬浮液。缺损的鉴定可以包括例如通过视镜鉴定缺损。在典型的实施方案中,缺损的鉴定可以包括鉴定包含在椎间盘的部分撕裂或变薄的纤维环内的髓核移位的病灶外翻;可以包括鉴定包含通过在椎间盘的纤维环中的裂缝与椎间盘的内部保持连续性的移位髓核的挤出物;或者可以包括鉴定包含不与椎间盘的内部保持连续性的移位髓核的隔离。

[0075] 插入可以包括将异物填充剂插入到椎间盘中,同时通过视镜观察椎间盘的至少一部分。该视镜可以包括视频荧光镜,并且可以透视地引导插入。在一个实施方案中,异物填充剂可以用水溶性不透射线的染料浸渍,以便于在将异种填充剂插入椎间盘期间的可视化。不透射线的染料可以包含钡。在典型的实施方案中,插入可以包括将约3或4立方厘米(ccs)或更少的异物填充剂插入椎间盘的髓核中,并且在某些实施方案中,插入包括将约0.5-1.5立方厘米(ccs)的异物填充剂插入椎间盘的髓核。

[0076] 插入后可以是椎间盘的高度增加,其中高度的增加与插入椎间盘的异物填充剂的量成比例。根据本发明的一个方面,与插入前椎间盘的结构完整性相比,插入后椎间盘的结构完整性得到改善。例如,相对于在插入之前的纤维环的稳定性,椎间盘的纤维环的稳定性可得到提高,由此与插入前运动节段的生物力学性质相比,椎间盘的运动节段的生物力学性质得到改善。

[0077] 当椎间盘并排在上椎骨和下椎骨中的至少一个附近时,可以在上椎骨和下椎骨中的一个或两个的端板中形成至少一个孔。通常,椎间盘在上椎骨和下椎骨之间并排放置,并且多个孔形成在上椎骨和下椎骨中的至少一个的端板或端板中。孔可以使用针来形成,所述孔可以在诸如例如椎间盘造影术手术正在进行的过程中已经存在于椎间盘中。

[0078] 在本文公开的方法的代表性实施方案中,缺损包括椎纤维环缺损。例如,缺损可以包括内部椎间盘错位。将异物填充剂插入椎间盘可导致在椎纤维环缺损内和周围形成密封。与插入前的椎间盘的运动节段相比,该密封可以创建更稳定的椎间盘的运动节段,通过例如相对于在插入前椎间盘的稳定性增加椎间盘的稳定性。

[0079] 插入可以在椎间盘造影术期间进行,并且缺损可以包括至少一个纤维环裂缝。在椎间盘造影术期间,鉴定可以包括在相同椎间盘造影术期间执行插入前的至少一个裂缝的初始可视化。根据本文公开的本发明方法的一个实施方案,椎间盘造影术包括刺激性的椎间盘造影术,其中该鉴定包括至少一个裂缝的初始可视化,并且其中插入在相同椎间盘造影术期间进行。

[0080] 根据另一个实施方案,可以通过对椎间盘的后侧、后外侧、外侧、前侧或前外侧途径之一经皮进行椎间盘造影术手术。

[0081] 在其它实施方案中,插入可以在开放手术期间进行,并且可以包括使用注射器和针头将异物填充剂以椎板切开术、椎板切除术、半椎板切开术和半椎体切除术开放手术之一插入椎间盘中。

[0082] 可以在椎间盘上执行的本发明的另一种方法包括将包含多个微粒和含透明质酸的悬浮剂的填充材料递送到椎间盘中。递送之前可以将注射装置插入到椎间盘中,并且填充材料可以通过注射装置递送到椎间盘中。当椎间盘定位在上椎骨端板和下椎骨端板中的至少一个附近时,该方法可以包括在上椎骨端板和下椎骨端板中的至少一个中形成一个或多个孔或穿孔。

[0083] 填充材料的递送可以包括将填充材料递送到椎间盘的髓核中,例如椎间盘的中心或非周边区域。递送之前可以检测椎间盘中的病症,并且将填充材料递送到椎间盘以治疗病症。此外,微粒可以成形为例如微球,并且可以均匀分布在包含透明质酸的悬浮剂中。此外,病症的检测可以包括检测椎间盘的部分撕裂或变薄的纤维环内的内椎间盘物质的移位,并且递送可以包括将约3-4立方厘米(ccs)级或更少的填充材料递送到椎间盘。

[0084] 可以通过在植入生物相容性异物植入物之后将患者维持在降低的活动水平几周来进一步改善上述技术的功效。随着活动水平的降低,生物相容性异物植入物可以保留在椎间盘中,直到纤维环可以在约3-4周内愈合。由于中至外纤维环的愈合,导致由注射针头引起的穿孔尺寸随时间减小。因此,挤压的最大风险发生在前2-3周。因此,上述技术可以包括在植入生物相容性异物植入物后2-3或3-4周的减少患者活动的进一步步骤。

[0085] 还可以注意到,本文所述的技术可用于治疗家庭宠物如狗和猫的有效效果。在这

些情况下,脊椎融合和类似的手术通常是成本高昂的,所以用于椎间盘修复的任何较低成本的技术将是有益的。

[0086] 上述实施方案是通过举例的方式提供的,本发明不限于这些实施例。在考虑上述描述之后,所公开的实施方案的多个变化和修改在不会相互排斥的程度上对本领域技术人员而言将会发生。此外,鉴于本文的公开内容,其它组合、省略、替换和修改对于本领域技术人员将是显而易见的。因此,本发明不旨在限制于所公开的实施方案。

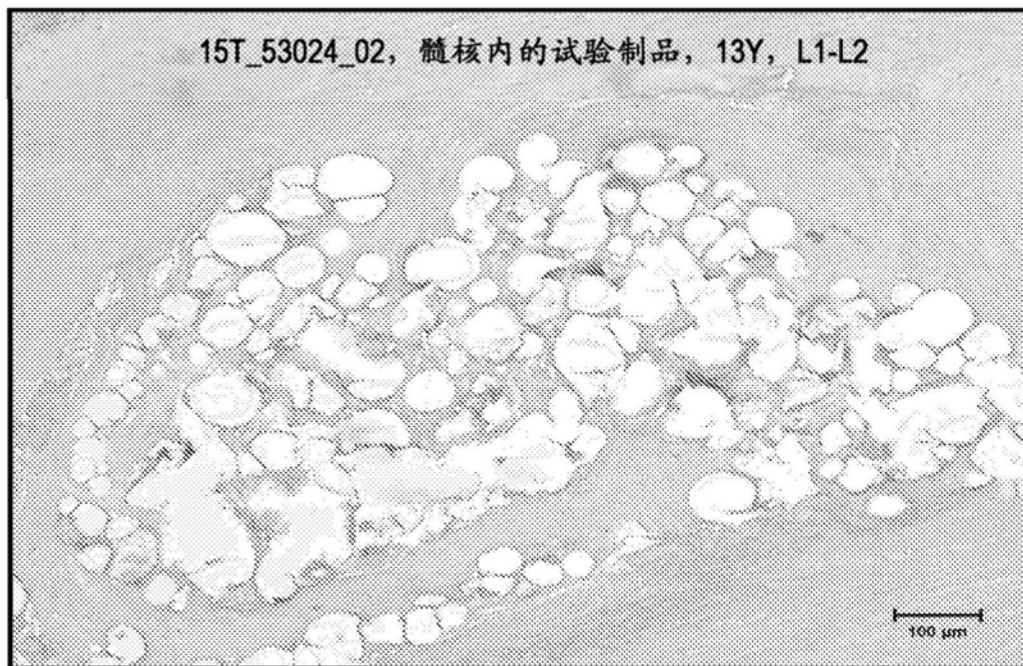


图1

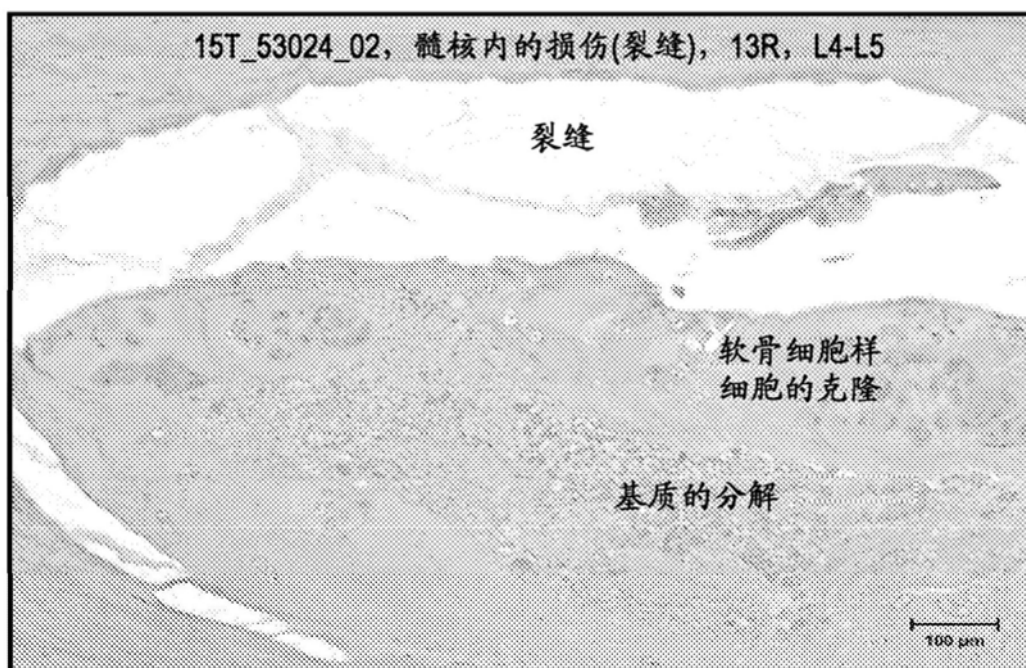


图2