

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 149**

51 Int. Cl.:

A61L 27/20 (2006.01)

A61L 27/24 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

A61F 2/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2007 E 07859164 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **09.09.2009 EP 2097116**

54 Título: **Sistema in situ para la reparación de tejido condral y óseo intraarticular**

30 Prioridad:

22.12.2006 US 871554 P

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

08.02.2013

73 Titular/es:

**LABORATOIRE MEDIDOM S.A. (100.0%)
ENETRIEDERSTRASSE 44
6060 SARNEN, CH**

72 Inventor/es:

MATHIES, BURKHARD

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 395 149 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema *in situ* para la reparación de tejido condral y óseo intraarticular

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de composiciones bioafectoras y composiciones de tratamiento corporal que presentan componentes asociados como capas o matriz impregnada.

10 Antecedentes de la invención

Uno de los objetivos de la medicina, incluyendo las técnicas quirúrgicas, es la recuperación de la salud que se ha perdido, siendo la pérdida el resultado de lesión o enfermedad. En las técnicas quirúrgicas, se buscan estrategias de tratamiento cada vez más efectivas para tratar los defectos del cartílago. Dichos defectos en las articulaciones (intraarticulares) pueden resultar de varias causas diferentes, incluyendo traumatismos y enfermedades tales como la osteoartritis. El cartílago articular hialino es un tejido conectivo especializado en el cuerpo con propiedades y funciones de soporte de peso y de absorción de impactos. Las lesiones o pérdidas en este tejido conectivo especializado en una articulación conducen a dolor y a alteraciones de la función articular.

Aunque el cartílago articular hialino presenta algunas capacidades de autorreparación, éstas son muy limitadas. Por lo tanto, el campo de las técnicas quirúrgicas ortopédicas ha estado interesado en el desarrollo de terapias que sustituyen o inducen la regeneración del cartílago articular dañado. Ésta ha sido la respuesta al gran número de lesiones articulares que se producen cada año y el número creciente de personas de edad avanzada con problemas articulares. Típicamente estas terapias son meramente métodos quirúrgicos que desbridan y reparan mecánicamente la lesión, con o sin adición al sitio de la lesión de una composición activa para estimular la cicatrización o para prevenir la inflamación/infección.

Más recientemente, en el campo se han intentado terapias con influencias bioingenieriles en las que se añadía una composición estructural a la lesión, tal como injertos de tejido autólogo, con el fin de estimular una cicatrización apropiada. Sin embargo, las lesiones osteocondrales, que son una lesión combinada de hueso y cartílago, representan retos terapéuticos y en muchos casos todavía no se dispone de composiciones terapéuticas y métodos de tratamiento totalmente satisfactorios. Por ejemplo, determinados procedimientos quirúrgicos para la osteocondritis disecante utilizando el trasplante de condrocitos autólogos requiere periodos extensivos para el aspecto del cultivo y crecimiento celular y múltiples cirugías. Además, estas terapias con frecuencia resultan en la propagación de un tejido fibrocartilaginoso, el cual es un pobre sustituto del cartílago articular hialino. Ver J. Kramer *et al.*, Cell. Mol. Life Sci. 63:616-626, 2006.

La patente US nº 2005/186283 da a conocer un material de matriz de colágeno cargado con una secuencia de ácidos nucleicos derivada estimuladora del crecimiento celular que puede utilizarse en un método de estimulación de la regeneración del cartílago superficial de una articulación. El material de matriz de colágeno puede ser parte de un material de membrana de colágeno que comprende por lo menos una capa de barrera que evita el paso de células a través de la misma y que inhibe la adhesión celular a la misma.

Por lo tanto, resultaría beneficioso en el campo disponer de un tratamiento alternativo para las lesiones osteocondrales que no requiriesen el cultivo celular y no resultasen en la propagación de un tejido de sustitución fibrocartilaginoso en el sitio de la lesión. Resultaría todavía más ventajoso que el tejido de sustitución resultante fuese apreciablemente representativo del cartílago articular de tipo hialino natural.

50 Descripción resumida de la invención

La presente invención se define según las reivindicaciones adjuntas. Se da a conocer adicionalmente un sistema y método *in situ* estimulador de la cicatrización/crecimiento tisular que utiliza ácido hialurónico no humano natural y células madre mesenquimales autólogas para regenerar las lesiones del cartílago intraarticular. Más específicamente, se proporciona un sistema y método que puede estimular el crecimiento de cartílago tipo hialino *in situ* para corregir defectos del cartílago intraarticular. Con este fin, el presente sistema comprende un parche médico de reparación del cartílago que consiste de un compuesto natural de ácido hialurónico y una matriz de fibras de colágeno en el que además se incluyen hormonas de crecimiento y/o factores de crecimiento, y diacereína y/o composiciones de reína. El sistema utiliza células madre mesenquimales autólogas obtenidas mediante microfractura del hueso subcondral durante la instalación del parche de reparación de cartílago como componente del sistema para conseguir la construcción de tejido condral y óseo en los defectos intraarticulares.

El parche laminado implantable de reparación del cartílago de la presente invención es un dispositivo quirúrgico que es biocompatible y fisiológicamente absorbible para la reparación *in situ* del cartílago en las lesiones intraarticulares. El parche de reparación del cartílago es un dispositivo laminado o multicapa. El dispositivo presenta una capa de base o del fondo que se adapta para disponerla contiguamente al sitio óseo que debe tratarse. Esta capa es "porosa a las células", en el aspecto de que permite que la migración de células desde el sitio de la herida atraviese la capa.

- En la parte superior y estrechamente asociado a la capa de base se encuentra una capa de matriz cartilaginosa. La matriz cartilaginosa una capa colagénica y es un sumidero para la difusión de células madre autólogas y otros componentes sanguíneos en el sitio de la herida. La capa de matriz incluye componentes químicos que estimulan la generación de cartílago de tipo hialino en presencia de las células madre autólogas. También opcionalmente, la capa superior puede ser oclusiva en cierto grado, por ejemplo no permitiendo que pasen células, pero permitiendo que pasen otros elementos de pequeño tamaño, tales como agua, gas y moléculas pequeñas. Todos estos elementos y características en combinación proporcionan los materiales biocompatibles flexibles que forman el parche laminado fisiológicamente absorbible de reparación del cartílago de la presente invención.
- 5
- 10 Breve descripción de los dibujos
- La fig. 1 es una vista de una sección transversal de hueso subcondral que muestra una lesión condral/osteocondral en la que falta una sección de cartílago que cubre la parte ósea del hueso.
- 15 La fig. 2a es una vista lateral de una sección transversal del parche laminado flexible esterilizable de reparación de heridas del cartílago que se da a conocer en la presente memoria, que detalla la composición de la matriz del parche, en el que el colágeno y el ácido hialurónico están dispuestos como fibras.
- 20 La fig. 2B es una vista lateral de una sección transversal del parche laminado flexible esterilizable de reparación de heridas del cartílago que se da a conocer en la presente memoria, que detalla la composición de la matriz interna del parche, en la que el colágeno está dispuesto como fibras y el ácido hialurónico está dispuesto como una suspensión de crema o como una solución viscoelástica.
- 25 La fig. 2C es una vista lateral de una sección transversal del parche laminado flexible esterilizable de reparación de heridas del cartílago que se da a conocer en la presente memoria, que muestra una capa inferior y una capa superior, en la que ambas presentan un elemento estabilizador mecánico en cada capa.
- 30 La fig. 2D es una vista lateral de una sección transversal del parche laminado flexible esterilizable de reparación de heridas del cartílago que se da a conocer en la presente memoria, que muestra una realización que presenta una capa inferior y un elemento estabilizador mecánico.
- 35 La fig. 2E es una vista lateral de una sección transversal del parche laminado flexible esterilizable de reparación de heridas del cartílago de la presente invención, que muestra una realización en la que la capa inferior presenta elementos estabilizadores mecánicos complejos en la misma.
- La fig. 3 es un gráfico de flujo generalizado que ilustra los estadios principales del método del sistema dado a conocer en la presente memoria.
- 40 Las figs. 4A y 4B son vistas de secciones transversales de un sitio de herida representativo e ilustra una primera etapa de preparación del sitio de la herida para recibir el presente parche laminado flexible de reparación del cartílago: (A) causando microfracturas o perforaciones en la superficie del hueso subcondral, y (B) formando un coágulo sanguíneo del sangrado local iniciado al causar las microfracturas.
- 45 La fig. 5 es una vista de una sección transversal de un sitio de herida representativo e ilustra una etapa de la segunda etapa del presente sistema: aplicar el "adhesivo de fibrina" potenciado con suero autólogo en el sitio de la herida.
- 50 La fig. 6A es una vista de una sección transversal de un sitio de herida representativo e ilustra la colocación del parche laminado flexible de reparación del cartílago en el sitio de la herida sobre un adhesivo de fibrina/coágulo de sangre.
- 55 La fig. 6B es una vista de una sección transversal de un sitio de herida representativo e ilustra la migración de células madre mesenquimales y otros componentes sanguíneos de respuesta a las lesiones del coágulo sanguíneo hacia el interior del adhesivo de fibrina para formar un compuesto de coágulo sanguíneo/adhesivo de fibrina.
- 60 La fig. 6C es una vista de una sección transversal de un sitio de herida representativo e ilustra la migración de células madre mesenquimales y otros componentes sanguíneos de respuesta a la lesión del compuesto de coágulo sanguíneo/adhesivo de fibrina todavía más hacia el interior de la matriz del parche de reparación del cartílago.
- La fig. 7 es una vista de una sección transversal de un sitio de herida representativo e ilustra el sitio reparado resultante después de que el parche de reparación del cartílago se haya reabsorbido y el sitio se haya transformado en hueso y/o un cartílago de tipo hialino.

Descripción detallada de la invención

En referencia a los dibujos, en los detalles de las realizaciones preferentes de la presente exposición ilustrados gráfica y esquemáticamente, elementos iguales en los dibujos están representados por números iguales, y cualesquiera elementos similares están representados por números iguales con un sufijo letra minúscula diferente.

Tal como se muestra en la fig. 1, uno de los problemas a los que se enfrenta el presente campo es cómo estimular la regeneración de un tejido cartilaginoso en el sitio del defecto o de la herida (lesión del cartílago) 6 tan similar como resulte posible al cartílago natural 8 contiguo al sitio, o de otro modo, que el que habría cubierto el hueso subcondral 4 en el sitio 6. Esto resulta especialmente difícil en sitios de heridas en los que la lesión incluye tanto cartílago como hueso.

Tal como se muestra en las figs. 2A a 2E, se da a conocer en la presente memoria un parche implantable 10 de reparación del cartílago que es biocompatible y fisiológicamente absorbible, y que funciona *in situ* estimulando la regeneración del cartílago en las lesiones condrales u osteocondrales intraarticulares 6 (ver la fig. 1). El presente parche 10 de reparación del cartílago es un laminado flexible esterilizable 12 que puede implantarse en un sitio de herida 6 y actuar estimulando la generación del cartílago de tipo hialino. El objetivo del parche 10 de reparación del cartílago es estimular el crecimiento del cartílago de tipo hialino *in situ* tras la aplicación quirúrgica artroscópica o abierta del parche 10 de reparación de cartílago en pacientes con una lesión condral u osteocondral. Un objetivo adicional es que el parche 10 de reparación de cartílago sea biodegradable mediante la interacción de sus constituyentes con colagenasa y otras proteasas, y que resulte reabsorbido y desaparezca con el tiempo.

El laminado 12 del parche 10 de reparación de cartílago se construye completamente de materiales que son tanto biocompatibles como fisiológicamente absorbibles, de manera que el parche de reparación de cartílago pueda implantarse permanentemente en un paciente y desaparecer el sitio de implantación con el tiempo. En una realización, el parche laminado 12 de reparación de cartílago presenta una primera capa superior (opcionalmente oclusiva) 16, y una segunda capa porosa de fondo o de base 22. Ver las figs. 2A a 2C. En otra realización preferente, el parche laminado 12 de reparación de cartílago presenta únicamente dos capas: una capa de base 22 y una capa de matriz 30. Ver las figs. 2D y 2E. La capa de base está destinada a su interposición con la superficie del hueso en el sitio de la herida 6. Tanto la capa de base 16 como la capa superior 22 están realizadas en colágeno laminar (ver Angele *et al.*, patente US nº 6.737.072). Un ejemplo de una fuente comercialmente disponible satisfactoria de colágeno laminar es XENODERM™, Biometica AG, Suiza. Dispuesta sobre la capa de base porosa 22 se encuentra una capa de matriz cartilaginosa 30. La capa de matriz cartilaginosa 30 proporciona un sustrato colagénico en el que se atrapan células madre mesenquimales, y un medio de soporte del crecimiento celular en el que crecerán y se diferenciarán en condrocitos en presencia de los demás componentes naturales de la capa e matriz 30.

En una realización preferente, la capa de matriz 30 es una almohadilla compuesta colagénica porosa, estéril o esterilizable, con fibras entremezcladas de colágeno no humano 36 y fibras de ácido hialurónico naturales 40. El colágeno natural se derivad de una fuente no humana, tal como el colágeno porcino, bovino o vegetal. El ácido hialurónico (AH) natural se deriva de una fuente no de mamífero natural, tal como mediante fermentación bacteriana y mediante extracción a partir de crestas de gallos. Entre otros nombres del AH se incluyen: sal sódica de ácido hialurónico, hialuronato sódico y hialuronano. El AH natural puede proporcionarse en la matriz 30 en forma de fibras de HA natural 40, tal como se muestra en la fig. 2A o en forma de AH en polvo 40a en un gel o suspensión de crema 42 dispersado en los espacios vacíos de las fibras de colágeno 36, tal como en al fig. 2B.

En la realización preferente, la matriz cartilaginosa compuesta 30 también incluye una o más hormonas de crecimiento tisulares (por ejemplo somatotropina) y/o estimulantes de factores del crecimiento 46. Los estimulantes de factor del crecimiento son compuestos químicos que incrementan la expresión de un factor de crecimiento en un sitio dado. En la realización ilustrada, los estimuladores de factor del crecimiento son la diacereína 46a y la reína 46b. En la realización ilustrada en la fig. 2B, la suspensión 42 también contiene reína 46b y/o diacereína 46a. La proporción de intervalos de peso de colágeno a AH debe ser de entre aproximadamente 0,1:99,9 y aproximadamente 50:50, con AH natural de peso molecular comprendido entre 0,5 y 6 millones de daltons. Las concentraciones de diacereína o reína deben encontrarse comprendidas en el intervalo de entre aproximadamente 10 y 50 micromolar añadidas a la matriz en forma de polvos o de gel o crema de AH que contiene la diacereína o reína. Entre las otras composiciones que se prevén para la inclusión en la capa de matriz 30 se incluyen las composiciones de quitosano y las composiciones de ácido poliláctico.

Las células madre mesenquimales autólogas 60 derivadas de una fuente externa al parche de reparación de cartílago 10 se difunden al interior del parche 10 a través de la capa de base porosa 22 y hasta el interior de la capa de matriz 30, en donde reciben el soporte de los componentes fibrosos (fibras de colágeno 36 y/o fibras de AH 40a) de la matriz 30. Las fibras de la matriz 40 y 40a proporcionan un medio de soporte para que las células madre crezcan y se diferencien en condrocitos. Los factores de crecimiento exógenos 46, tales como la diacereína, regulan negativamente los parámetros inflamatorios (por ejemplo las citoquinas: IL-2, TNF- α y radicales libres), que contribuyen a la inflamación a la degradación del cartílago. La diacereína estimula la producción de determinados factores del crecimiento tales como TGF- β , que adicionalmente estimularán la producción de componentes del

cartílago tales como AH, el colágeno de tipo II y los proteoglicanos (incluyendo los agreganos). La hormona del crecimiento estimulará la producción de cartílago y tejido óseo. Además, los factores de crecimiento endógenos 50 de una fracción de suero autóloga se añaden a la composición de adhesivo de fibrina 54, estimulando la diferenciación de las células madre 60 en la interfaz de coágulo sanguíneo/parche. El efecto acumulado de estas interacciones conduce al crecimiento de cartílago de tipo hialino.

La fig. 3 es un gráfico de flujo generalizado que ilustra las etapas principales del método del sistema dada a conocer en la presente memoria. En un método preferente de utilización, el presente sistema comprende tres etapas: preparación del sitio de la herida 100, preparación e instalación del adhesivo de fibrina 120, y aplicación del parche de reparación de cartílago 140. En la primera etapa 100, como parte del diseño, se extrae una muestra de sangre del paciente y se obtiene una fracción de suero autólogo. La fracción de suero autólogo se utiliza como fuente de componentes cicatrizantes de heridas, tales como TGF- β 1 y se añaden en la implantación dentro del adhesivo de fibrina al sitio de la herida 6. Estos componentes endógenos incrementan la diferenciación de las células madre mesenquimales.

También en esta etapa, se realizan microfracturas/perforaciones en la superficie del hueso subcondral 14 para provocar el sangrado local 58, que perfunde el sitio de la herida 6 con sangre fresca. Ver la fig. 4A. Puede provocarse el sangrado local 58 en la superficie del hueso subcondral 14 de varias maneras. En la realización preferente ilustrada en la fig. 4B, la preparación de las lesiones condrales u osteocondrales existentes se lleva a cabo provocando microfracturas o perforaciones 56 en la superficie 14 del hueso subcondral 4, con frecuencia asociadas a abrasión del hueso esclerótico. Tal como se muestra en la figura, las microfracturas/perforaciones/abrasiones 56 en el hueso subcondral 4 provocan el sangrado 58 en el sitio de la herida 6. La sangre 58 que entra en el sitio de la herida 6 contiene células madre mesenquimales autólogas 60 y otros componentes de cicatrización liberados por el hueso subcondral 4 en respuesta a la realización de las microfracturas, perforaciones o abrasiones 56.

Tal como se muestra en la fig. 4B, la sangre 58 perfundida en el sitio de la herida 6 resulta en un coágulo de sangre 59 que se forma en el sitio. El presente sistema utiliza la técnica de microfractura para provocar sangrado y estimular la liberación de células madre mesenquimales autólogas (CMM) y factores de crecimiento al interior del coágulo 59. Estas CMM pluripotentes en presencia del presente parche 10 de reparación de cartílago se diferenciarán en condrocitos y producirán matriz de cartílago de tipo hialino extracelular para reparar/sustituir la lesión condral/osteocondral existente 6.

Tras preparar el sitio de la herida 6, se lleva a cabo la segunda etapa 120 del método del presente sistema. Esta etapa 120 es la preparación y aplicación del adhesivo de fibrina 54 en el coágulo sanguíneo 59 en el sitio del a herida 6. Tal como se muestra en la fig. 5, el adhesivo de fibrina 54 se mezcla con el coágulo de sangre fresca, formando un compuesto de coágulo sanguíneo/adhesivo de fibrina 54-59. Sin embargo, se conocen otros medios de aplicación del adhesivo de fibrina 54 en el sitio y que serán seleccionables por el experto ordinario en la materia para la práctica del presente sistema. Por ejemplo, el parche 10 de reparación de cartílago puede suturarse en el sitio (no mostrado).

Tras aplicar el adhesivo de fibrina 54 en el sitio de la herida, seguidamente se lleva a cabo la tercera etapa 140 del presente método. Esta tercera etapa 140 es la colocación del parche laminado flexible 10 de reparación en el sitio de la herida sobre el compuesto de adhesivo de fibrina/coágulo sanguíneo 59/54 en el sitio de la herida 6. En la fig. 6A, el parche laminado flexible 10 de reparación de cartílago se aplica en el sitio de la herida 6. El adhesivo de fibrina 54 también puede aplicarse libremente tras la colocación del parche de reparación 10 con el fin de conseguir adicionalmente la adhesión del parche de reparación 10 al sitio de la herida 6. Tras llevar a cabo esta etapa, se completan las etapas quirúrgicas del presente sistema y el parche de reparación 10 de cartílago continúa realizando su propósito de cicatrización *in situ*.

Tal como se muestra en la fig. 6B, las células madre mesenquimales y otros componentes sanguíneos sensibles a lesiones del coágulo sanguíneo 59 migran al adhesivo de fibrina 54. La fig. 6C ilustra que la migración posterior de las células madre mesenquimales y otros componentes sanguíneos sensibles a lesiones del compuesto de adhesivo de fibrina/coágulo sanguíneo 54/59 continúa a través de la capa externa porosa 22 y hacia el interior de la capa de matriz 30 del parche de reparación 10 de cartílago. En la capa de matriz 30, las células madre mesenquimales y los factores de crecimiento autólogos interactúan con los constituyentes del parche de reparación 10 de cartílago. La presencia de esto componentes resulta de su difusión a partir del coágulo 59 al interior de la matriz cartilaginosa 30 del parche de reparación 10 de cartílago. La capa oclusiva 16 del parche de reparación 10 de cartílago evita durante n tiempo la difusión posterior de dichas composiciones diferentes al espacio articular. A la inversa, los constituyentes móviles de la capa de matriz 30 pueden migrar al exterior del parche de reparación de cartílago y al interior de la masa del coágulo de fibrina 54 y adicionalmente al interior del coágulo sanguíneo 59 en la superficie 14 del hueso subcondral 4.

La diacereína 46a y la reína 46b inhiben la producción y la actividad de las citoquinas inflamatorias tales como IL-1 β , el óxido nítrico (NO), los radicales libres y las metaloproteinasas de matriz, la totalidad de las cuales se encuentran implicadas en la inflamación y destrucción del cartílago, en particular en las articulaciones osteoartíticas. La

diacereína 46a y la reína 46b también estimulan la producción de factores de crecimiento tales como TGF- β , que, a su vez, estimulan la expresión de componentes del cartílago tales como el ácido hialurónico, los proteoglicanos, los agreganos y la colagenasa II, la totalidad de los cuales resultan componentes importantes de la matriz del cartílago. La hormona del crecimiento también estimulará el crecimiento del cartílago y el tejido óseo. Con el tiempo, tal como se ilustra en la fig. 7, el parche de reparación 10 de cartílago resulta reabsorbido y el sitio del defecto 6 se transforma con relativa rapidez en un cartílago fisiológicamente más similar al de tipo hialino 90.

Parche de colágeno de reparación de cartílago

10 **Ejemplo**

Se utilizó una lámina de colágeno 22 (xenodermo - colágeno porcino de tipos 1 y 2) para la capa inferior 22. La capa inferior presenta propiedades mecánicas para resistir la cizalladura y tracción y era reabsorbible en aproximadamente 6 semanas. La lámina de colágeno 22 se conformó y después se cargó con una suspensión de colágeno-AH a la que se añadió una solución de diacereína o de diacereína en polvo con el fin de obtener una concentración de entre 5 y 50 micromolar en peso seco en el parche tras el liofilizado y la esterilización.

El resultado fue una almohadilla de colágeno de doble capa con la capa inferior dispuesta contiguamente a la superficie del hueso. Tras la fabricación y antes de la esterilización, las almohadillas se introdujeron en una prensa mecánica para obtener un grosor de entre 0,5 y 2 mm. La concentración de AH en el producto final liofilizado se encontraba comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 0,1% y 2%. El AH era AH natural, es decir, AH no modificado químicamente, de origen fermentativo.

En una ventaja, se proporciona un dispositivo y una terapia que estimulan mejor la regeneración del cartílago articular lesionado.

En otra ventaja, se proporciona un tratamiento y un dispositivo para lesiones osteocondrales que no requiere el cultivo celular.

En todavía otra ventaja, se proporciona un tratamiento y un dispositivo para dichas lesiones que no resulta en la propagación de un tejido de sustitución fibrocartilaginoso en el sitio de la lesión.

En todavía otra ventaja, se proporciona un tratamiento y un dispositivo que garantizan mejor que el tejido de sustitución resultante sea apreciablemente representativo del cartílago articular de tipo hialino natural.

El alcance de la invención se define según el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Parche laminado de reparación de cartílago que es biocompatible y fisiológicamente absorbible para la reparación *in situ* del cartílago en lesiones intraarticulares, que consiste de:
- 5 una capa base que es porosa a las células y que consiste de colágeno laminar, y una matriz cartilaginosa dispuesta sobre la capa base, siendo la matriz cartilaginosa una almohadilla compuesta colágena porosa estéril o esterilizable, con fibras colágenas no humanas entremezcladas y ácido hialurónico natural en forma de fibras de ácido hialurónico natural o de ácido hialurónico en polvo en una gel o suspensión de crema dispersada en los espacios vacíos de las fibras de colágeno.
- 10 2. Parche laminado implantable de reparación de cartílago según la reivindicación 1, en el que el colágeno de la matriz cartilaginosa consiste esencialmente de colágeno porcino, bovino o vegetal.
- 15 3. Parche laminado implantable de reparación de cartílago según la reivindicación 1, en el que el ácido hialurónico natural de la matriz cartilaginosa consiste esencialmente de un ácido hialurónico no de mamífero natural.
- 4 Parche laminado implantable de reparación de cartílago según la reivindicación 1, en el que el ácido hialurónico natural de la matriz cartilaginosa consiste esencialmente de un ácido hialurónico no humano natural procedente de una fuente de fermentación bacteriana
- 20 5. Parche laminado implantable de reparación de cartílago según la reivindicación 1, en el que la matriz cartilaginosa está impregnada con una composición química que estimula la regeneración del cartílago que comprende uno o más compuesto seleccionados de entre el grupo de un factor de crecimiento, la diacereína, la reína, el ácido poliláctico y el quitosano.
- 25

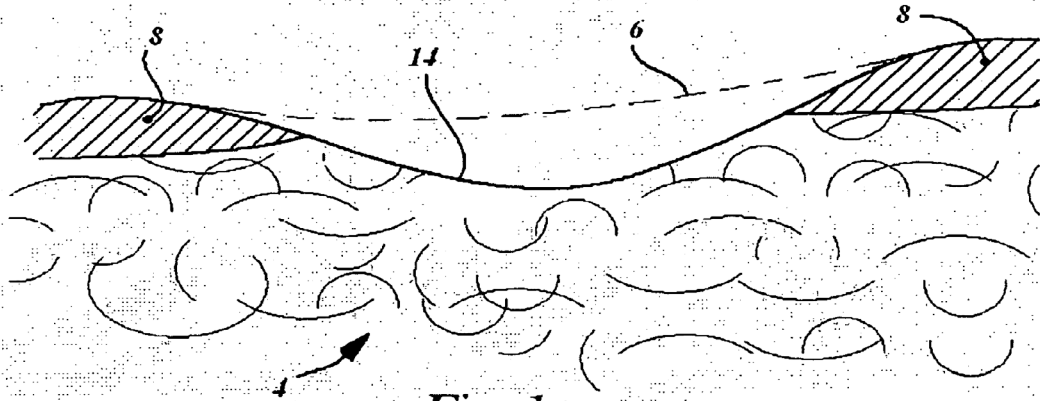


Fig. 1

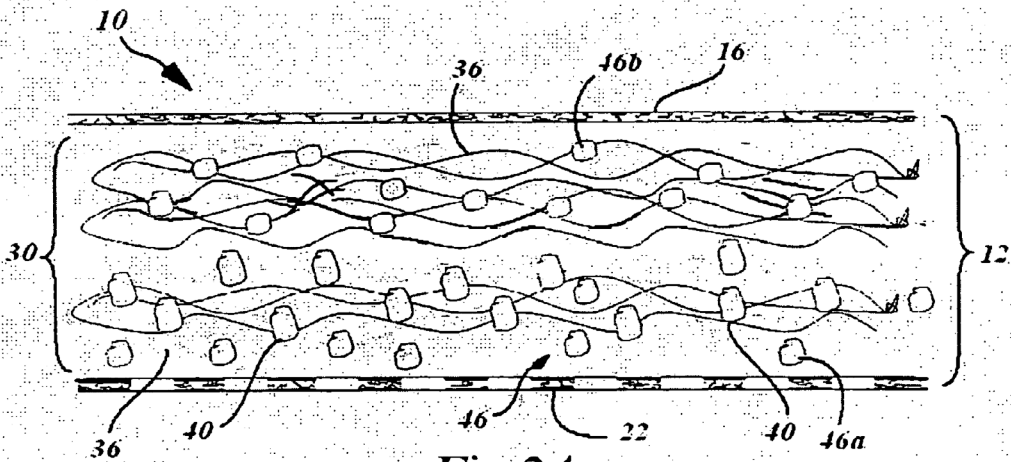


Fig. 2A

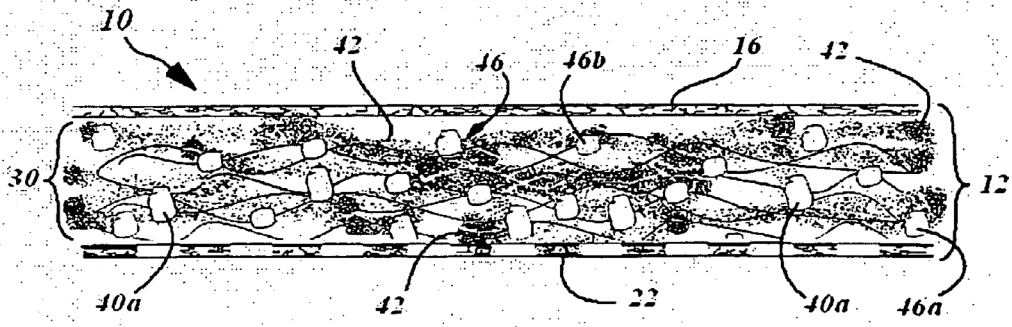


Fig. 2B

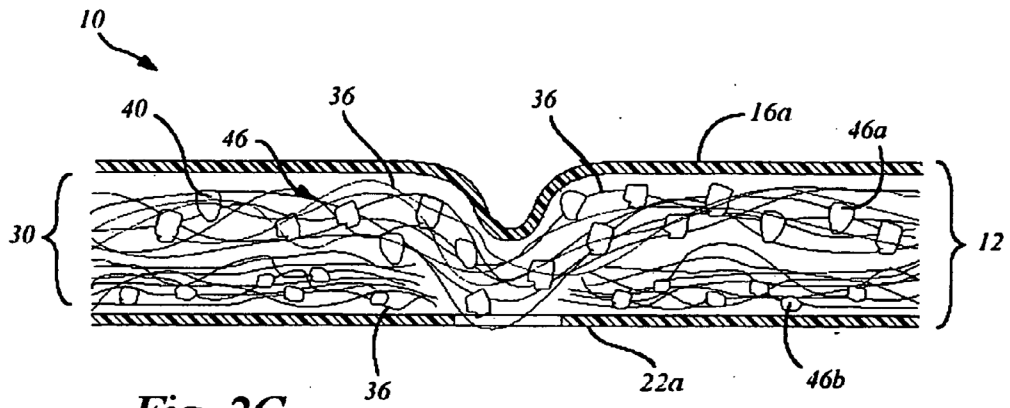


Fig. 2C

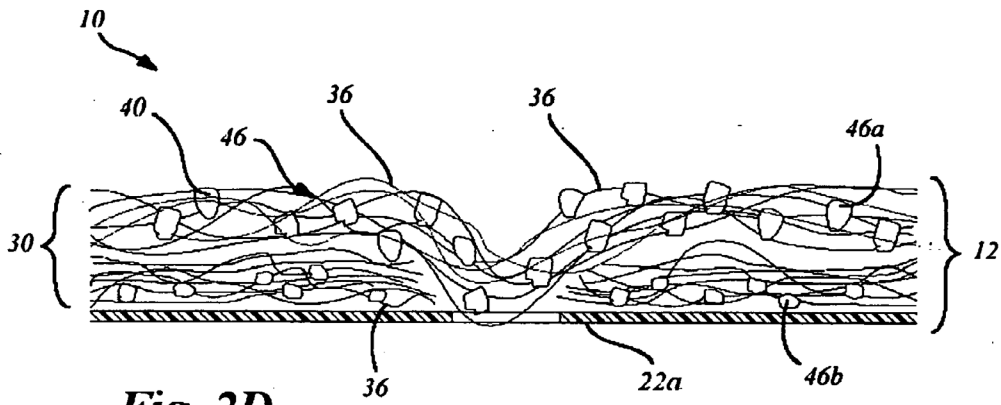


Fig. 2D

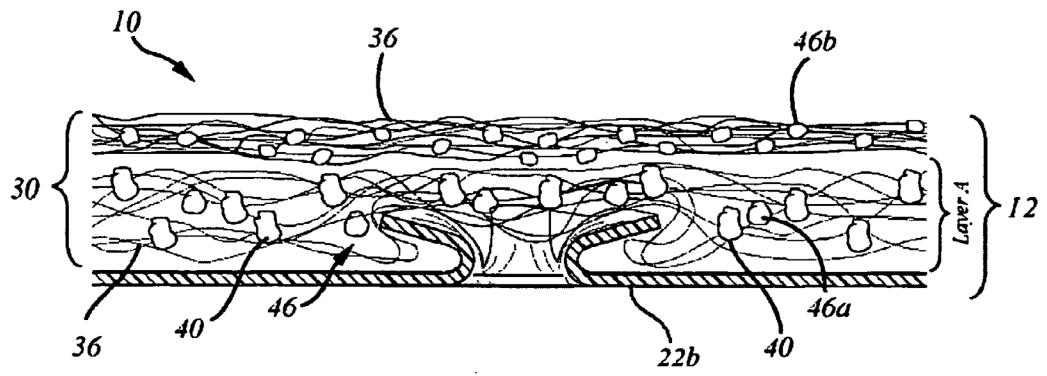


Fig. 2E

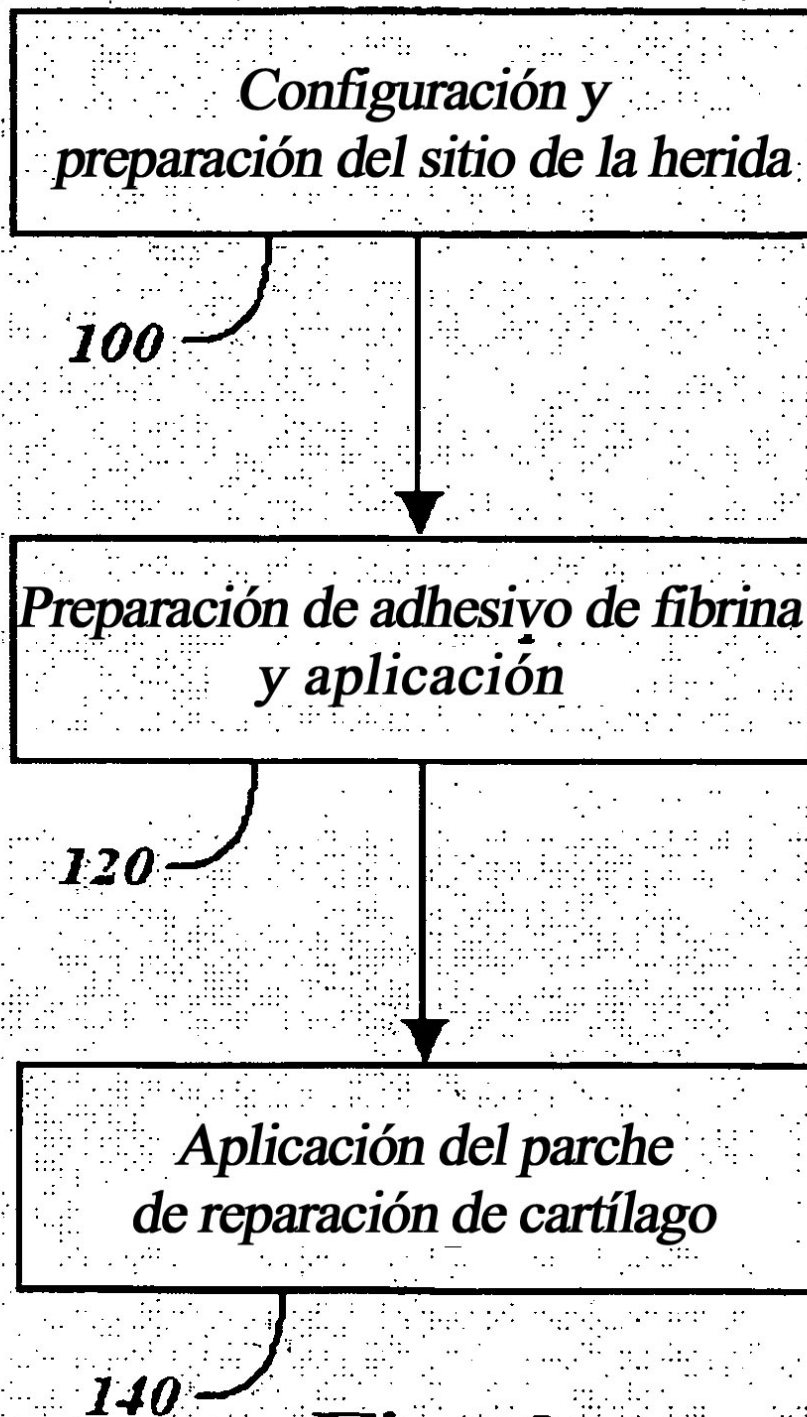


Fig. 3

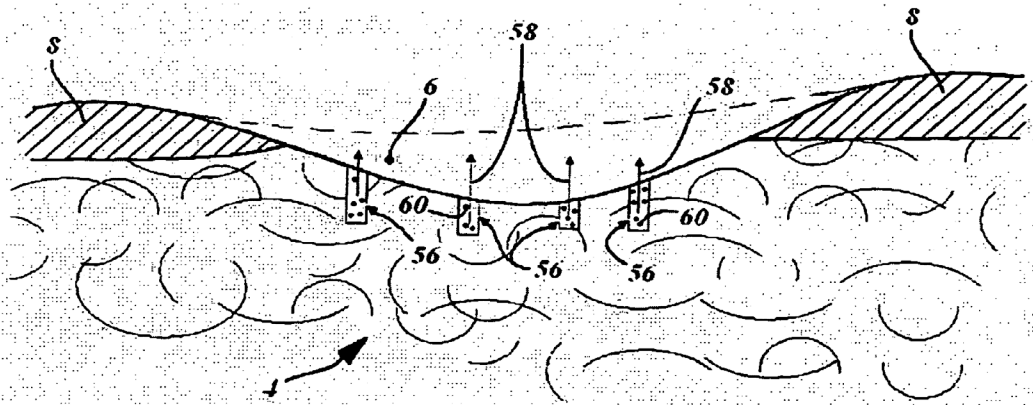


Fig. 4A

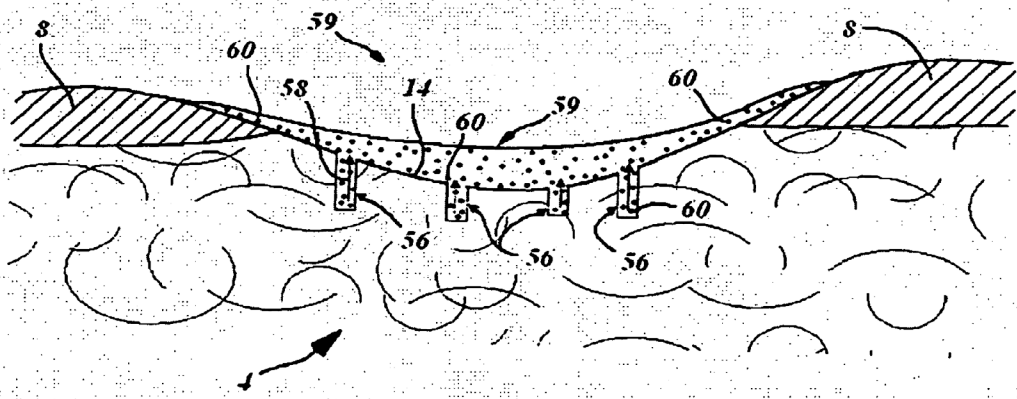


Fig. 4B

