

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 080**

51 Int. Cl.:

A61F 2/28 (2006.01)
A61L 27/38 (2006.01)
A61F 2/30 (2006.01)
A61L 27/36 (2006.01)
A61L 27/56 (2006.01)
A61F 2/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2004 E 04713503 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 1613364**

54 Título: **Preparado para la reparación de un tejido cartilaginoso, en particular de defectos de cartílagos articulares**

30 Prioridad:

26.02.2003 CH 296032003

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

30.05.2013

73 Titular/es:

**ZIMMER ORTHOBIOLOGICS, INC. (100.0%)
12024 VISTA PARKE DRIVE
AUSTIN, TEXAS 78726-4050, US**

72 Inventor/es:

**BERARDI VILEI, SIMONA;
BITTMANN, PETER;
WAGNER, PHILIPP y
FRENZ, MARTIN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 405 080 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

Preparado para la reparación de un tejido cartilaginoso, en particular de defectos de cartílagos articulares

El invento se encuentra en el sector de la técnica medicinal y se refiere a un preparado de acuerdo con el prefacio de la primera reivindicación independiente de esta patente. El preparado sirve para la reparación de un tejido cartilaginoso, en particular para la reparación de defectos en cartílagos articulares

Es conocido reparar defectos encondrales de cartílagos articulares, es decir unos defectos de cartílagos articulares que conciernen solamente al cartílago pero no al tejido óseo situado debajo, mediante el recurso de incorporar en el sitio defectuoso unas células con un potencial condrogéno (condrocitos, células madre, etc.) en suspensión, en un gel o en una matriz ventajosamente resorbible. Con el fin de retener con seguridad allí al material incorporado en el sitio defectuoso, inmediatamente después de la intervención quirúrgica y durante una fase de curación, se propone por ejemplo suturar un trozo del periostio por encima del sitio defectuoso. Unos materiales de matriz para la reparación de defectos encondrales se describen por ejemplo en las publicaciones de patente de los EE.UU. US-6352558 y de solicitud de patente internacional WO-99/19005 (de Geistlich). Se trata en tal caso de unas membranas de múltiples capas constituidas sobre la base de colágeno, que son cortadas al tamaño del sitio defectuoso que se ha de reparar e incorporadas en el sitio defectuoso. Estas membranas tienen una capa de matriz, que se compone en particular de colágeno del tipo II y tiene una estructura a modo de esponja, que por lo tanto es apropiada para la colonización de condrocitos o de otras células con un potencial condrogéno. Además, las membranas tienen una capa de barrera que es dirigida, al realizar la implantación, hacia la placa ósea subcondral. Esta capa de barrera se compone en particular de colágeno de los tipos I y III y su estructura significativamente más densa en comparación con la capa de matriz debe de impedir la inmigración de células procedentes del tejido óseo en el sitio de la reparación y por consiguiente también la vascularización de éstas. Con el fin de mantener a la membrana mencionada en el sitio defectuoso, sobre ésta, tal como antes se ha mencionado, se sutura un trozo de periostio. Se propone también proveer a la membrana por ambas caras de una capa de barrera, con lo cual ella adquiere en la cara exterior unas propiedades mecánicas, que permiten suturar firme y fijamente a la membrana propiamente dicha en el tejido cartilaginoso circundante.

También para la reparación de defectos osteocondrales de cartílagos articulares, es decir aquellos defectos que no solamente conciernen al tejido cartilaginoso sino también al tejido óseo situado por debajo del tejido cartilaginoso, se propone la implantación de unos preparados ventajosamente resorbibles. Tales preparados se describen por ejemplo en las publicaciones WO-93/15694 y US-5152791. Ellos tienen una parte cartilaginosa y una parte ósea, diferenciándose entre sí las dos partes en lo que se refiere a la porosidad y/o en lo que se refiere al material. Los preparados son implantados usualmente en unos orificios (taladros) correspondientemente tratados previamente, teniendo el orificio una sección transversal algo más pequeña que el preparado. El denominado ajuste a presión (del inglés pressfit), resultante de este modo en el tejido óseo que es mecánicamente más fuerte, y la mayor profundidad del anclaje en comparación con unos preparados colocados en defectos encondrales son usualmente suficientes para retener al implante firme y fijamente en el sitio defectuoso de tal manera que éste permanezca en su sitio incluso al ejercerse una carga sobre la articulación.

A partir de la descripción dada más arriba se desprende que, de acuerdo con el estado de la técnica, por lo menos para unos implantes destinados a defectos encondrales de cartílagos articulares, para la consecución de una estabilidad primaria suficiente que garantice una permanencia del implante en el sitio defectuoso después de la implantación y durante la fase de curación, o bien se necesita una extracción del periostio, es decir una intervención quirúrgica relativamente costosa, o la matriz se tiene que modificar de una manera correspondiente (capa de barrera externa), no pudiendo ser ventajosa esta modificación eventualmente para otras funciones.

Además, se muestra que, adicionalmente al problema de la estabilidad primaria de los mencionados implantes, también ha de resolverse el problema de la integración o adherencia del implante o respectivamente del tejido reparado, resultante en su sitio durante la fase de curación, en el tejido circundante. Se muestra que la integración en el tejido cartilaginoso y en la placa ósea subcondral (o respectivamente en un correspondiente tejido reparado) en muchos casos no resulta satisfactoria.

Otros materiales de matriz para la reparación de defectos encondrales y osteocondrales se describen, por ejemplo, en la publicación de patente europea EP 2.70.025, que divulga una estructura de material compuesto con una parte cerámica porosa y una parte polimérica de poros abiertos con una estructura intermedia; en el documento US 6.454.811, que divulga unos materiales compuestos para la regeneración de un tejido, en particular de un tejido situado entre un hueso y un cartílago con una parte ósea y con una parte cartilaginosa; y en el documento WO-01/17463, donde se divulga un armazón de implante resorbible para la regeneración de un cartílago en articulaciones con unas partes laterales fuertes que contienen células.

El invento se establece por fin la misión de proporcionar un preparado para la reparación de sitios defectuosos en un tejido cartilaginoso, en particular para la reparación de un cartílago articular, cuyo preparado, en comparación con los preparados conocidos, que cumplen con la misma finalidad, aporte una mejoría: en lo que se refiere a la integración y/o en lo que se refiere a la estabilidad primaria, no debiendo ambas mejorías estar vinculadas con una elevación del costo de la intervención quirúrgica. El invento se refiere a la reparación de un tejido cartilaginoso,

teniendo el preparado conforme al invento solamente una parte (parte cartilaginosa) que reemplaza a un tejido cartilaginoso y sirviendo para la reparación de defectos encondrales, o teniendo adicionalmente una parte (parte ósea) que reemplaza al tejido óseo que sigue a la parte cartilaginosa y sirviendo para la reparación de defectos osteocondrales.

5 El problema planteado por la misión establecida se resuelve mediante el preparado que se define en las reivindicaciones de esta patente.

A diferencia de unos correspondientes preparados de acuerdo con el estado de la técnica, la parte cartilaginosa del preparado conforme al invento no es homogénea, sino que tiene en una zona periférica (una zona que, después de la implantación, se sitúa adyacentemente a un tejido cartilaginoso circundante) y/o en una zona basal (una zona que, después de la implantación, se sitúa adyacentemente a la placa ósea subcondral o que, en el caso de un implante para un defecto osteocondral, colinda con la parte ósea del implante) unas propiedades que son útiles para la integración y/o la estabilidad primaria del preparado y no para la evitación de la inmigración de células, mientras que la restante zona central no tiene ninguna de tales propiedades, sino que está organizada para una regeneración óptima de un tejido cartilaginoso. Se muestra que con una tal parte cartilaginosa organizada en algunas zonas para diferentes funciones de reparación, se pueden conseguir unas mejorías en lo que se refiere a la integración y/o a la estabilidad primaria, sin que con ello se perjudique la formación en la zona central de un tejido reparado capaz de ejercer su función.

La parte cartilaginosa del preparado conforme al invento tiene una matriz resorbible por lo menos parcialmente, que se basa por ejemplo en colágeno. En esta matriz, antes de la implantación, se colonizan unas células con un potencial condrogénico y eventualmente antes de la implantación éstas se cultivan previamente in vitro o la matriz es implantada sin células y luego es colonizada por unas células de reparación que inmigran desde un tejido circundante. Las propiedades, diferentes en las zonas periférica y/o basal de la parte cartilaginosa en comparación con la zona central de la parte cartilaginosa, pertenecen a por lo menos unos de los siguientes grupos: propiedades de la estructura de la matriz, propiedades de la composición de la matriz o propiedades de las células colonizadas en la matriz.

El invento se basa en particular en el hallazgo de que, para obtener una buena integración del tejido reparado en un tejido circundante (cartílago y/o hueso), es ventajoso que en la zona de integración estén a disposición, igual que en el caso de la curación de una herida, unas células relativamente poco diferenciadas (p.ej. células madre), que sin embargo sean tanto más movibles y tanto más capaces de reproducirse, mientras que para obtener una regeneración lo más rápida y exitosa que sea posible de un tejido cartilaginoso en la zona central es más ventajoso que estén a disposición unas células diferenciadas del modo más deliberado que sea posible, por lo tanto condrocitos o unas células no muy alejadas de los condrocitos en lo que se refiere a la diferenciación, cuyas células, tal como es sabido, son poco movibles y se pueden reproducir solamente poco.

Una formación de un buen tejido reparado de cartílago y al mismo tiempo una buena integración de este tejido reparado de cartílago en el tejido circundante se consiguen en el sentido deseado con la diferenciación de unas células colonizadas antes de la implantación en la matriz o de unas células que han inmigrado en la matriz después de la implantación, por el recurso de que las zonas basal y/o periférica son provistas de factores de un modo diferente que la parte central: En la zona central están contenidos unos factores que actúan inmediatamente y que fomentan una diferenciación de células para formar condrocitos, que faltan en las zonas periférica y/o basal o que están contenidos en una forma que actúa de un modo retardado.

De modo adicional o en lugar de una elección correspondiente de células, se puede hacer uso por ejemplo de las siguientes medidas técnicas adicionales. Para facilitar la movilidad de las células y la reproducción de las células, la porosidad de la matriz está socavada en la zona periférica y/o basal en más altura que en la zona central, siendo necesarias en este caso eventualmente unas medidas técnicas adicionales en lo que se refiere a la estabilidad primaria.

Para la siguiente descripción detallada del invento sirven también las siguientes Figuras. De éstas:

La Figura 1 muestra una forma de realización dada a modo de ejemplo del preparado conforme al invento para la implantación en un sitio defectuoso encondral en una articulación, y el sitio defectuoso correspondientemente tratado previamente;

50 **La Figura 2** muestra un menisco reparado con un preparado conforme al invento;

Las Figuras 3 hasta 5 muestran en sección, otras formas de realización dadas a modo de ejemplo del preparado conforme al invento.

La Figura 1 muestra una forma de realización dada a modo de ejemplo del preparado conforme al invento. Éste sirve para la reparación de un defecto encondral en una articulación y tiene por este motivo solamente una parte cartilaginosa A. El preparado, o respectivamente la parte cartilaginosa del preparado, tiene una zona central 1, una zona periférica 2 y una zona basal 3. El preparado es implantado con la zona basal 3 de antemano en el sitio defectuoso 4, eventualmente tratado previamente de un modo correspondiente. El sitio defectuoso se extiende a

través de la capa cartilaginosa 5 hasta llegar sobre la placa ósea subcondral 6. En el estado implantado, la zona basal 3 del preparado se apoya sobre la placa ósea subcondral 6 nativa.

5 El preparado tiene un espesor, que está adaptado al espesor de la capa cartilaginosa 5 que se ha de reparar, y por lo tanto para la reparación de un cartílago articular humano tiene un grosor de aproximadamente 1 a 3 mm. La extensión superficial del preparado ha de adaptarse al sitio defectuoso; el preparado tiene por ejemplo la forma de un disco circular con un diámetro de 3 a 10 mm. La zona periférica 2 y la zona basal 3 del preparado abarcan cada una, según sea la forma de realización, una parte más pequeña o más grande del volumen total del preparado; en la mayor parte de los casos, sin embargo, la zona central 1 ocupará la mayor parte del volumen.

10 En particular, en el caso de unos preparados para la reparación de sitios defectuosos encondrales en articulaciones es ventajoso estructurar y/u organizar tanto la zona periférica 2 como también la zona basal 3 de un modo distinto que la zona central 1. Sin embargo, es también absolutamente posible hacer esto solamente para la zona periférica 2, de tal manera que la zona central 1 se extienda a lo largo de todo el espesor del preparado, o solamente para la zona basal 3, de tal manera que la zona central 1 se extienda a lo largo de toda la superficie del preparado.

15 La **Figura 2** muestra otra forma de realización dada a modo de ejemplo del preparado conforme al invento. Se trata de un preparado, con en el que se puede reemplazar la zona de aristas internas de un menisco 7. El preparado, que tiene solamente una parte cartilaginosa A, se representa en la Figura en una posición implantada. Puesto que el tejido cartilaginoso del menisco 7 no está adherido con un tejido óseo, tal como es el caso para el cartílago articular, el preparado debe de integrarse sólo lateralmente en el tejido cartilaginoso del menisco y tiene por este motivo solamente una zona central 1 y una zona periférica 2, pero no tiene ninguna zona basal.

20 Las **Figuras 3 y 4** muestran en sección otras dos formas de realización dadas a modo de ejemplo del preparado conforme al invento. Los preparados conformes a las Figuras 2 y 3 se corresponden en lo esencial con el preparado representado en la Figura 1, que sirve para la reparación de un defecto encondral y tiene solamente una parte cartilaginosa A, teniendo sin embargo la zona periférica 2 y la zona basal 3 (Figura 3) o respectivamente sólo la zona periférica 2 (Figura 4) otras zonas inferiores 2', 3, 2'', que eventualmente tienen unas propiedades a su vez diferentes en comparación con el resto de la zona periférica o basal. Tales propiedades ventajosas se describen más adelante.

30 La **Figura 5** muestra un preparado, que sirve para la reparación de un defecto osteocondral en una articulación y que por este motivo tiene no solamente una parte cartilaginosa A sino también una parte ósea B dispuesta junto a la parte cartilaginosa A. La parte cartilaginosa A está organizada, tal como se representa esto por ejemplo en las Figuras 1, 3 y 4, o tiene solamente una zona periférica 2 (eventualmente con una zona inferior 2') con unas propiedades diferentes de las de la zona central 1, mientras que la zona central 1 se extiende a lo largo de todo el espesor de la parte cartilaginosa A, tal como se representa esto en la Figura 5.

35 La matriz del preparado conforme al invento o respectivamente la parte cartilaginosa A de un tal preparado es apropiada para una colonización con células, es decir que la matriz tiene una porosidad abierta y se compone de un material correspondientemente seleccionado y/o correspondientemente revestido. La matriz es degradable (resorbible) biológicamente por lo menos parcialmente. Ella se compone de una manera de por sí conocida, por ejemplo predominantemente, a base de colágeno, a base de colágeno y fosfato de calcio o a base de un polímero resorbible, por ejemplo sobre la base de ácido láctico y/o ácido glicólico. La matriz puede ser también un producto natural, es decir que ella puede ser producida por ejemplo a partir de un tejido cartilaginoso desnaturalizado.

40 Una matriz a base de colágeno es producida por ejemplo de una manera en sí conocida, siendo reticuladas las fibras de colágeno de acuerdo con el Método DHT (de dehydro-thermal-crosslinking = reticulación deshidro-térmica). En tal caso se consigue una deseada porosidad mediante una elección correspondiente de los parámetros del procedimiento. En particular, se establece una porosidad más alta cuando en la solución de colágeno, de la que se parte, la concentración de colágeno es más baja.

45 Cuando el preparado conforme al invento tiene, adicionalmente a la parte cartilaginosa A, también una parte ósea B, ésta se compone de un modo de por sí conocido, por ejemplo a base de un fosfato de calcio poroso, que influye positivamente sobre la regeneración del hueso y es resorbido durante una fase de curación. La parte ósea se puede componer también de un material sintético resorbible por ejemplo sobre la base de ácido láctico y/o ácido glicólico

50 Para la producción de un preparado conforme al invento, con una parte cartilaginosa que tiene una matriz a base de colágeno y con una parte ósea que tiene una matriz a base de un fosfato de calcio poroso, éste se produce por ejemplo aplicando el colágeno sobre el soporte de fosfato de calcio e introduciéndolo con aspiración parcialmente en éste y reticulando luego el colágeno de acuerdo con el método DHT.

55 Las células, que se han colonizado o deben de colonizarse en la zona central 1, tienen en primer término la misión de reemplazar a la matriz implantada por una matriz intercelular lo más similar a un cartílago que sea posible o complementarla con una tal matriz. Para esta misión se adecuan en particular unos condrocitos o unas células con un potencial condrogénico, que están en un estadio de diferenciación no muy alejado del de los condrocitos. Se muestra que en las zonas periférica y basal 2 y 3, donde se trata de sujetar un tejido formado de nuevas a un tejido ya presente, unas células, que ciertamente tienen un potencial condrogénico pero que están en un estado menos

diferenciado que las células de la zona central, es decir por ejemplo células madre pluripotentes o células madre mesenquimales, proporcionan mejores resultados que los condrocitos. Tales células poco diferenciadas son también más móviles y más capaces de reproducirse que los condrocitos o las células similares a condrocitos que más arriba se han mencionado. Para obtener una satisfactoria adherencia del tejido reparado a la placa ósea subcondral son apropiadas también unas células que, junto a un potencial condrogénico, tienen también un potencial osteogénico.

La colonización de las diferentes zonas de la parte cartilaginosa A del preparado conforme al invento con células en diferentes estados de diferenciación se puede conseguir, por ejemplo, mediante el recurso de que se parte de células iguales, por ejemplo de células madre pluripotentes o mesenquimales, mediante el recurso de que en primer lugar se coloniza solamente la zona central y luego las células son diferenciadas in vitro en la dirección deseada, para lo que se ponen a disposición de las células en el medio de cultivo y/o en la matriz unos correspondientes factores que fomentan esta diferenciación. Una tal cultivación previa exige normalmente un periodo de tiempo de 2 a 6 semanas. Cuando las células colonizadas en la zona central han alcanzado el deseado grado de diferenciación, las mismas células, que ya habían sido colonizadas para la cultivación previa en la zona central, son colonizadas también en las zonas periférica y/o basal, previéndose ventajosamente en estas zonas unos factores, que fomentan la reproducción de las células, eventualmente también unos factores, que fomentan la diferenciación para formar condrocitos, pero que están encapsulados por ejemplo de tal manera que ellos pueden ser puestos en libertad tan sólo de un modo retardado.

Se consigue un efecto igual que con el cultivo previo más arriba descrito de las células de la zona central, cuando las diferentes zonas de la matriz son provistas de diferentes factores y todas las zonas, inmediatamente antes de la implantación o después de un breve cultivo in vitro (p.ej. durante dos días), son colonizadas con iguales células (p.ej. células madre) o la matriz es implantada sin células y el tejido reparado es formado por células inmigradas a partir del tejido circundante. La zona central es provista en este caso de unos factores, que fomentan la deseada diferenciación, presentándose los factores en una forma inmediatamente activa. Las zonas periférica y/o basal son provistas de unos factores, que fomentan la reproducción de las células y se presentan en una forma inmediatamente activa. Eventualmente, también en las zonas periférica y/o basal se pueden prever unos factores que fomentan la diferenciación deseada y que se ponen en libertad de un modo retardado.

Un cartílago articular natural tiene en las capas externas más células que en las capas internas que colindan con la placa ósea subcondral interna. Apoyándose en este modelo, es ventajoso proveer a la zona basal del preparado conforme al invento de una densidad celular más pequeña que en la zona central o allí eventualmente no colonizar absolutamente ninguna célula. Esta zona basal es colonizada entonces por unas células, que inmigran desde el sector límite que colinda con el sitio defectuoso, entre el tejido cartilaginoso y la placa ósea subcondral y traen consigo una diferenciación apropiada para este sector límite. Con el fin de fomentar la inmigración de células en la zona basal, ésta puede ser provista de unos correspondientes factores.

Para una colonización solamente parcial de una matriz porosa con células, se aplica por ejemplo una correspondiente suspensión de células sobre la superficie de la matriz y, por aspiración en el lado opuesto, se introduce por aspiración en la matriz hasta llegar a la profundidad deseada. Para la colonización de una zona de superficie con una pequeña profundidad, es suficiente eventualmente aplicar la suspensión de células sobre la correspondiente superficie de la matriz.

Para la producción de una matriz provista de factores, los factores se pueden mezclar por ejemplo con el material de la matriz y la mezcla se puede liofilizar. También es posible fijar los factores con unos engarzadores apropiados a la matriz o añadirlos en una forma disuelta o suspendida a la matriz acabada.

Para que el potencial, en lo que se refiere a la movilidad y a la capacidad de reproducción de las células en las zonas periférica y/o basal, no sea restringido por la matriz, es ventajoso proveer a ésta en las zonas mencionadas de una proporción más alta de poros y/o de unos poros mayores que en la zona central.

Una matriz altamente porosa, en particular una matriz altamente porosa en la zona periférica, es poco apropiada para ser suturada directamente con el tejido cartilaginoso nativo circundante, y no tiene ninguna suficiente fuerza de desgarramiento. Por este motivo es ventajoso precisamente en este caso procurar una estabilidad primaria buena y sencilla de producir con otros medios. Con esta finalidad, la matriz se puede reforzar en una zona periférica o en una zona inferior externa de ella (Figuras 2 y 4: 2') con fibras (p.ej. fibras de colágeno del tipo II) o puede tener una proporción más alta de proteoglicanos. Ambas de estas medidas técnicas permiten dar a la matriz en esta zona una estabilidad mecánica suficiente para efectuar una sutura adyacente, sin que se tenga que prescindir de la alta porosidad, que es importante, de acuerdo con los reconocimientos más arriba expuestos, precisamente en esta zona.

Sin embargo, también es posible conseguir la suturabilidad mediante una reducción de la porosidad, cuando esto se hace en una zona inferior extremadamente pequeña, tal como se representa en el preparado conforme a la Figura 3 con la zona inferior 2". Una estructura de matriz más densa en la zona periférica se puede elaborar en una matriz producida por liofilización, que se compone por ejemplo de colágeno, del siguiente modo: la masa de colágeno se vierte sobre una superficie refrigerada, resultando inmediatamente sobre la superficie refrigerada una capa que se enfría muy rápidamente y por consiguiente está muy finamente estructurada y es densa: esta capa no debe ser

eliminada totalmente, como se hace de acuerdo con el estado de la técnica, sino solamente allí donde ella formaría la superficie externa de la zona central del preparado. En la zona periférica de esta superficie externa se deja la capa más densa y ésta forma un anillo de un material de matriz más denso, que tiene una resistencia al desgarramiento suficiente para una sutura adyacente segura del preparado con el material cartilaginoso circundante, incluso cuando el resto de la zona periférica no tenga esta resistencia al desgarramiento.

5
10
15
20
25
30
35
40

Con el fin de fijar en la zona periférica un preparado con una estabilidad mecánica, que no es suficiente como para fijar el preparado por sutura en el sitio defectuoso, también es posible integrar en la matriz, en las zonas periférica y/o basal o en zonas inferiores externas de ellas, un agente de unión. Este agente de unión es activable in situ, por ejemplo mediante un láser. Un agente de esta índole es por ejemplo un pegamento de albúmina, con el que se ha mezclado verde de indocianina (p.ej. 0,1 %) y que es activado con un láser que tiene una longitud de onda de 808 nm. El pegamento puede ser aplicado en forma disuelta sobre unas superficies periférica y/o basal del preparado, luego ser fijado por liofilización y, después de la implantación, ser activado con el láser. La capa de preparado que está provista del pegamento, tiene ventajosamente un espesor de no más que aproximadamente 50 µm.

Para el fomento de la integración del preparado en el tejido que rodea al sitio defectuoso, se les pueden añadir a las zonas periférica y/o basal del preparado también unos agentes inhibidores y/o antisentido que impidan o debiliten una degradación, que siga a la implantación tanto del tejido reparado resultante como también del tejido original que colinda inmediatamente con éste. Unos ventajosos aditivos de esta índole son por ejemplo unos agentes inhibidores de la inflamación, inhibidores de proteasas y/o inhibidores de la apoptosis.

El preparado es por lo tanto, por ejemplo, un preparado según la Figura 3, con una matriz, que en la zona central tiene una porosidad más pequeña que en las zonas periférica y basal, cuya zona central está colonizada mediante una correspondiente cultivación previa de células más ampliamente diferenciadas que en las zonas periférica y basal y cuyas superficies periférica y basal (zonas inferiores 2' y 3') tienen un pegamento activable con láser. Para un preparado organizado de una manera similar según la Figura 2 es válido de una manera análoga el hecho de que: La zona central tiene una porosidad más pequeña que la zona periférica y está colonizada con células más ampliamente diferenciadas. Además, una zona inferior externa de la zona periférica 2 es provista de un pegamento.

Una forma de realización del preparado conforme al invento, que debe de ser colonizado tan sólo inmediatamente antes de la implantación con, por ejemplo, células madre, o tan sólo después de la implantación con unas células que inmigran a partir del entorno, tiene la misma matriz, conteniendo la zona central unos factores que actúan inmediatamente, que fomentan una diferenciación deliberada de las células, y unos factores que actúan inmediatamente en las zonas periférica y basal, que fomentan la reproducción de las células, y unos factores que actúan eventualmente de un modo retardado, que fomentan la diferenciación celular.

En un preparado con una parte cartilaginosa y una parte ósea, solamente la zona periférica puede ser organizada del modo arriba descrito y la zona basal puede ser una parte de la zona central (Figura 5).

Según sean la cantidad y el tipo de las células puestas a disposición, según sea el tipo del uso (sitio defectuoso encondral u osteocondral en articulaciones o un defecto de menisco, en medicina humana o veterinaria, un sitio de reparación en una zona de articulación cargada o menos cargada, una capacidad de reparación del tejido nativo en torno al tejido reparado, etc), son menos suficientes las medidas técnicas arriba mencionadas para un preparado, que durante la fase de curación es integrado bien en el tejido circundante y que puede ser implantado con medios sencillos con una suficiente estabilidad primaria.

REIVINDICACIONES

1. Preparado para la reparación de un tejido cartilaginoso, cuyo preparado tiene una parte cartilaginosa (A) o una parte cartilaginosa (A) y una parte ósea (B), teniendo la parte cartilaginosa (A) una matriz de poros abiertos, apropiada para una colonización con células, **caracterizado porque** una zona periférica (2) y/o una zona basal (3) del cartílago de la parte (A) tienen unas propiedades, mediante las cuales ellas se diferencian de una zona central (1), estando contenidos en una zona central (1) de la parte cartilaginosa (A) unos factores que actúan inmediatamente, que fomentan una diferenciación de las células para formar condrocitos, que faltan en unas zonas periférica y/o basal (2, 3) de la parte cartilaginosa (A) o que están contenidos en una forma que actúa de un modo retardado, y porque la zona periférica (2) y/o la zona basal (3) tienen unas propiedades que sirven para una integración del preparado en el sitio defectuoso y/o para una estabilidad primaria del preparado en el sitio defectuoso y no impiden una inmigración de células.
2. Preparado de acuerdo con la reivindicación 1, **estando caracterizado** este preparado **porque** tiene una parte cartilaginosa (A) y una parte ósea (B).
3. Preparado de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** la parte ósea (B) contiene un fosfato de calcio poroso o un polímero resorbible.
4. Preparado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado porque** la matriz es degradable biológicamente por lo menos parcialmente.
5. Preparado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado porque** la matriz contiene un colágeno, un polímero resorbible o un tejido cartilaginoso desnaturalizado.
6. Preparado de acuerdo con una de las reivindicaciones 2-5, **caracterizado porque** la matriz contiene un colágeno, que está reticulado.
7. Preparado de acuerdo con una de las reivindicaciones 2-6, **caracterizado porque** la matriz de la parte cartilaginosa (A) está colonizada con células.
8. Preparado de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado porque** la matriz de la parte cartilaginosa (A) es colonizada in vitro con células.
9. Preparado de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, **caracterizado porque** las células en la zona central (1) están más ampliamente diferenciadas que las células en las zonas periférica y/o basal (2, 3).
10. Preparado de acuerdo con una de las reivindicaciones 7-9, **caracterizado porque** las células en la zona central (1) son condrocitos o unas células con un grado de diferenciación, que es muy próximo al de los condrocitos, y porque las células en las zonas periférica y/o basal (2, 3) son células madre.
11. Preparado de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado porque** las células madre son pluripotentes.
12. Preparado de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, **caracterizado porque** las células en las zonas periférica y/o basal (2, 3) tienen un potencial condrogénico o un potencial condrogénico y osteogénico.
13. Preparado de acuerdo con una de las reivindicaciones 7-12, **caracterizado porque** la zona central (1) de la matriz de la parte cartilaginosa (A) es colonizada con una densidad celular mayor que la zona basal (3).
14. Preparado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado porque** la matriz de la parte cartilaginosa (A) contiene en sus zonas periférica y/o basal unos agentes inhibidores o antisentido.
15. Preparado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado porque** la matriz de la parte cartilaginosa (A) tiene en las zonas periférica y/o basal (2, 3) unos agentes inhibidores de la inflamación, inhibidores de proteasas y/o inhibidores de la apoptosis.
16. Preparado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-15, **caracterizado porque** la matriz de la parte cartilaginosa (A) contiene un agente de unión en sus zonas periférica y/o basal.
17. Preparado de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado porque** el agente de unión es un agente de unión activable in situ.
18. Preparado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 4 hasta 17, **caracterizado porque** tiene solamente una parte cartilaginosa (A) y porque es apropiado para la reparación de un sitio defectuoso encondral en un cartílago articular.
19. Preparado de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 hasta 17, **caracterizado porque** tiene una parte cartilaginosa (A) y una parte ósea (B) y porque es apropiado para la reparación de un sitio defectuoso osteocondral en un cartílago articular.

20. Preparado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 4 hasta 17, **caracterizado porque** tiene solamente una parte cartilaginosa (A) y porque es apropiado para la reparación de un menisco (7).

21. Preparado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 20, **caracterizado porque** la matriz de la parte cartilaginosa (A) tiene en por lo menos una parte de la zona periférica y/o en la zona basal (2, 3) unos poros mayores y/o en mayor número que en la zona central (1).

5

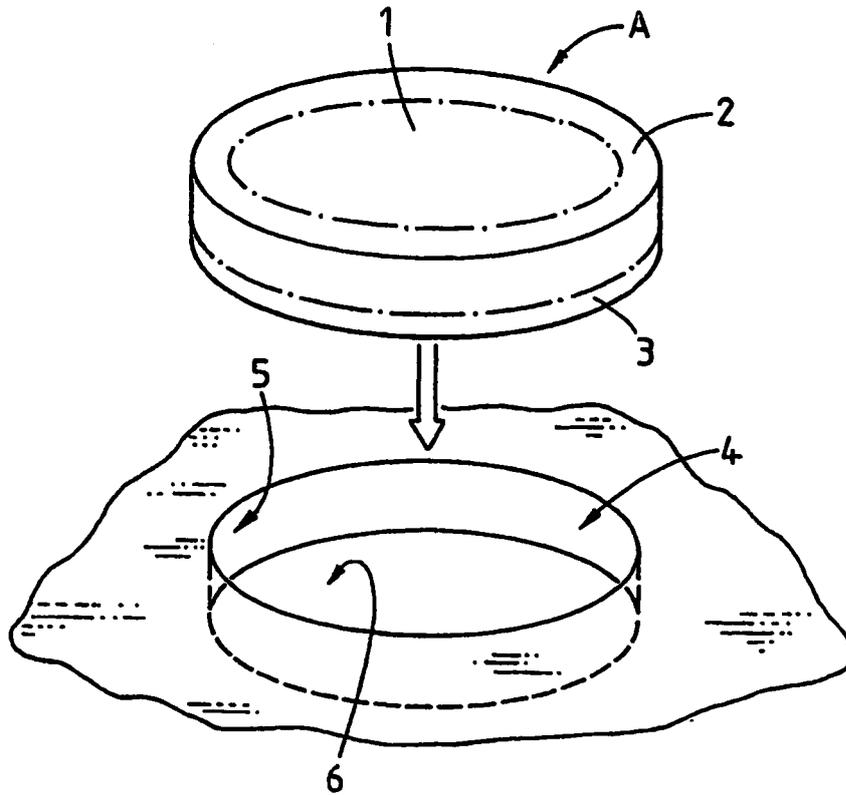


Fig. 1

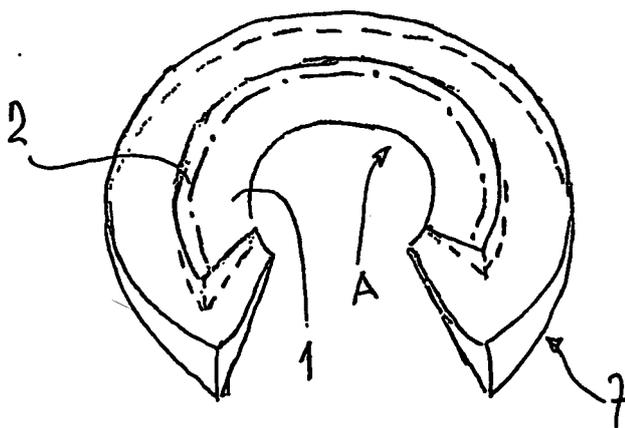


Fig. 2

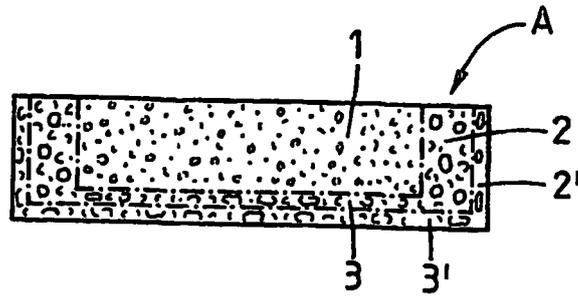


Fig. 3

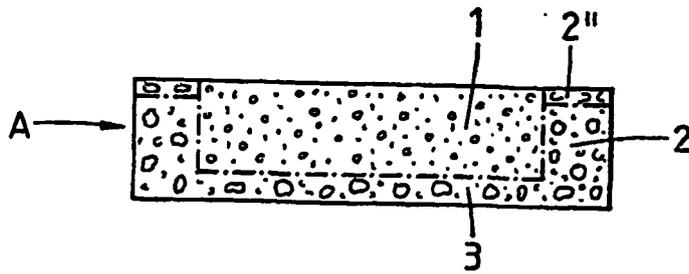


Fig. 4

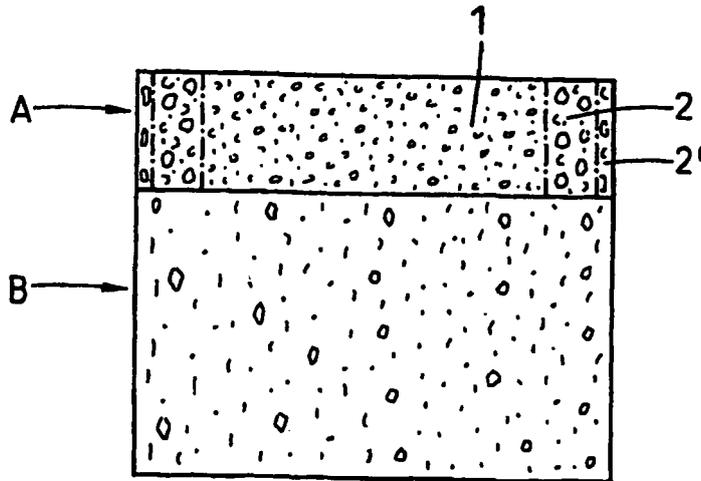


Fig. 5