(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 421 300**

(51) Int. CI.:

A61L 27/36 (2006.01)
A61K 35/16 (2006.01)
A61K 35/28 (2006.01)
A61L 27/20 (2006.01)
A61L 27/60 (2006.01)
A61L 27/38 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2010 E 10729841 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 2448606**

(54) Título: **Material biológico adecuado para la terapia de la osteoartrosis, el daño de ligamento y para el tratamiento de trastornos articulares**

(30) Prioridad:

02.07.2009 IT MI20091171

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.08.2013

(73) Titular/es:

FIDIA FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Ponte della Fabbrica 3/A
35031 Abano Terme (PD), IT

(72) Inventor/es:

CALLEGARO, LANFRANCO y
ZANELLATO, ANNA MARIA

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

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

Material biológico adecuado para la terapia de la osteoartrosis, el daño de ligamento y para el tratamiento de trastornos articulares

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un material biológico en forma líquida viscosa adecuado para la terapia de la osteoartrosis, el daño en los tendones y los ligamentos, para el tratamiento de los trastornos articulares y los tejidos conectivos en general y la piel dañada.

Estado anterior de la técnica

El cartílago articular es particularmente adecuado para resistir la compresión, no tiene irrigación sanguínea ni drenaje linfático y carece por completo de terminaciones nerviosas. Esto implica que no es capaz de autorregenerarse para compensar una lesión superficial, a menos que la capa subcondral subyacente no esté involucrada.

Por lo tanto, si la lesión del cartílago no es profunda, no habrá ninguna respuesta regenerativa. Por el contrario, si el daño es profundo y penetra en el hueso subcondral desencadena un proceso de autorreparación, de ese modo las células madre de la médula ósea inician un proceso de diferenciación de condrocitos que puede conducir a una reparación parcial del cartílago dañado.

Los síntomas como dolor e inflamación de la articulación (como por ejemplo de la rodilla), pueden ser el resultado de un cartílago dañado y la degeneración progresiva del mismo puede producir osteoartrosis.

Este tipo de lesión puede aparecer con frecuencia en atletas profesionales (que están más expuestos a traumatismos), o en pacientes ancianos, debido a traumatismo articular y defectos posturales o al desgaste normal del cartílago relacionado con la edad del sujeto.

En realidad, en las lesiones condrales de la articulación de la rodilla, los tratamientos no quirúrgicos de este tipo, que incluyen fisioterapia y medicación, no permiten una cura completa del defecto del cartílago la cual en cambio se ha logrado, con buenos porcentajes de éxito, después de la realización de operaciones particularmente innovadoras de implante quirúrgico intraarticular.

Las principales técnicas quirúrgicas de reparación del cartílago conocidas en el estado anterior de la técnica son:

1. Trasplante autólogo de condrocitos a través de al menos dos procedimientos quirúrgicos diferentes en secuencia: el primero, menos invasivo, permite la extracción del paciente (mediante artroscopia) de un tejido normal de cartílago de otras áreas no lesionadas de la articulación o de un cartílago no articular. La muestra obtenida se envía así a un laboratorio para la proliferación celular in vitro. Una vez multiplicados los condrocitos, le sigue la operación quirúrgica real que consiste en injertar, directamente en el sitio de la lesión, los condrocitos producidos (vehiculizados en soluciones salinas) que posiblemente se puedan "fijar in situ" con tejido autólogo perióstico. Este proceso es extremadamente costoso puesto que requiere 2 intervenciones quirúrgicas y el proceso de multiplicación in vitro de los condrocitos. Por lo tanto, esto implica el doble ingreso del paciente en el hospital, siendo el paciente por ende sometido dos veces a anestesia y dos veces a tratamiento farmacológico.
2. Un segundo método más simple consiste en realizar perforaciones en la superficie articular para alcanzar el tejido subcondral de la zona lesionada y así permitir la formación de un coágulo sanguíneo mesenquimal capaz de alcanzar la superficie del defecto del cartílago, donde las células se pueden diferenciar parcialmente en condrocitos. Sin embargo, el tejido del cartílago recién formado era principalmente fibroso y no hialino como el cartílago inicial y, por consiguiente, no tendrá las mismas características físicas y mecánicas de la articulación nativa.
3. Es conocida la inserción de implantes quirúrgicos o andamios poliméricos que contienen condrocitos y/o células madre mesenquimales para el tratamiento de lesiones osteocartilaginosas. En este caso, el material que constituye el andamio puede ser un polisacárido semisintético como, por ejemplo, un derivado del ácido hialurónico [(1)], o consistir en matrices de colágeno. Incluso este procedimiento era particularmente costoso y requería el doble ingreso del paciente en el hospital y una doble operación, como se describió previamente.

Otro tipo muy común de lesión o inflamación de los tejidos conectivos es la lesión de los ligamentos o tendones, y en particular la del tendón de Aquiles, especialmente entre los atletas profesionales, generalmente tratada (en sus formas más graves) incluso quirúrgicamente debido a la necesidad de la reconstrucción parcial o total del tejido lesionado. Hasta la fecha, las técnicas quirúrgicas utilizadas para reparar los ligamentos se basaban en el injerto de tejidos y en prótesis sintéticas, los cuales sin embargo tienen una eficacia limitada en el tiempo. En cambio, publicaciones científicas recientes demostraron la capacidad de las células madre para reconstruir el tejido de los tendones y ligamentos dañados: las células mesenquimales obtenidas de las mismas células madre introducidas en

el tendón de Aquiles lesionado, se transformaron de hecho en tenocitos (las células típicas del tendón). El tendón se reparó por lo tanto debido a un aumento de la producción de colágeno que torna los ligamentos flexibles y resistentes.

Recientemente, tanto en cirugía maxilofacial como ósea [(2)] pero también (y sobre todo) en la cirugía de tejidos conectivos (y particularmente en la reconstrucción/regeneración de tendones/ligamentos y piel), el uso de hemoderivados ricos en plaquetas se ha vuelto cada vez más común, en cuanto este tipo de material es rico en factores tróficos como AGF (concentrado de factor de crecimiento autólogo) y en particular PDGF-AB y TGFβ etc. [(3), (4)].

De hecho, estos hemoderivados se utilizan para estimular los procesos reparadores de la piel dañada tras la presencia de úlceras venosas, principalmente en pacientes diabéticos.

Normalmente, la estimulación se activa con diferentes metodologías, como por ejemplo:

a) estimulación mecánica,
b) aplicación local de factores de crecimiento,
c) aplicación local de productos de ingeniería de tejidos.

La estimulación mecánica consiste en la abrasión de la parte inferior y los bordes de la lesión con una gasa estéril seca o con un bisturí, hasta el sangrado. La aplicación local de factor del crecimiento con un concentrado de plaquetas disuelto en plasma permite la liberación de PDGF (con acción mitógena y angiogénica), TGF-B (para la estimulación de los fibroblastos) EGF (para la estimulación de las células epidérmicas y mesenquimales) e IGF (como promotor de la duplicación celular). La experimentación ha demostrado un aumento en la vascularización de los tejidos, aunque estos hemoderivados son difíciles de manipular y su permanencia in situ tiene una duración muy corta.

Los productos de ingeniería de tejidos son más recientes y están en forma de fibroblastos heterólogos y queratinocitos en un soporte biocompatible o en forma de fibroblastos autólogos en un soporte de ácido hialurónico.

Esto implica el uso de la práctica quirúrgica para tomar las células del paciente a fin de cultivarlas in vitro antes de cargarlas en el soporte. El documento WO 01/80865 A2 da a conocer: un material biológico, adecuado para ser inyectado, utilizado para la reparación meniscal que comprende: a - un vehículo líquido compuesto por una solución viscosa que contiene 4 mg/mL de hialuronato de sodio de alto peso molecular; b - una preparación extemporánea de células madre mesenquimales.

Teniendo en cuenta el estado anterior de la técnica descrito previamente, tanto respecto a la administración intraarticular como intradérmica del componente celular y el tratamiento - con productos de plaquetas - de las regiones lesionadas de los tendones/ligamentos o la piel (tanto los componentes celulares como los hemoderivados ricos en plaquetas se administran por medio de jeringas especiales), surge la necesidad de proporcionar un "vehículo" que sea lo suficientemente líquido pero también capaz de asegurar simultáneamente:

- una buena consistencia física/mecánica, para permitir que la administración citada previamente salvaguarde la vitalidad, la morfología de las membranas celulares y, al mismo tiempo, la capacidad de proliferación y diferenciación de las células vehiculizadas, pero que, además,
- permita mantener las células mencionadas en el sitio de la lesión sin necesidad de una fijación adicional que requiera una sutura posterior y medicamentos.

Por razones similares, es necesario proporcionar un "vehículo" capaz de salvaguardar la integridad de los hemoderivados de plaquetas que se van a utilizar, para garantizar todas las propiedades bioquímicas y enzimáticas de las proteínas (es decir, los mencionados factores tróficos) contenidas en ellos y que, sobre todo, permita mantener los principios activos administrados en el sitio de la lesión.

Resumen de la invención

Actualmente, el solicitante ha descubierto que es posible superar los inconvenientes mencionados del estado anterior de la técnica por medio del material biológico de acuerdo con la presente invención.

En particular, el material biológico de acuerdo con la presente invención comprende: a) un vehículo líquido compuesto por una solución viscosa que contiene al menos un polisacárido natural y/o semisintético y que tiene una viscosidad dinámica medida a 20 °C y a una velocidad de cizallamiento de D = 350 s^{-1}, comprendida entre 0.1 y 0.25 Pa.s (100 y 250 cPoise) y/o una viscosidad cinemática comprendida entre 0.99 x 10^{-4} y 2.48 x 10^{-4} m^2/s (99 y 248 cSt) medida en las mismas condiciones; b) un cultivo o una preparación extemporánea de células madre mesenquimales, y/o c) un hemoderivado rico en plaquetas, donde dicha solución viscosa del componente (a) se selecciona del grupo que consiste en: I) una solución acuosa de un ácido hialurónico o de una de sus sales

farmacéuticamente aceptables, preferentemente la sal sódica, con un peso molecular promedio comprendido entre 450 y 730 kDa en una concentración comprendida entre 5 y 15 mg/mL, II) una solución acuosa de un ácido hialurónico o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente la sal sódica, con un peso molecular promedio comprendido entre 1000 y 1800 kDa medido después de la esterilización, en una concentración comprendida entre 2 y 12 mg/mL; III) una solución acuosa de la octilamida del ácido hialurónico, con un peso molecular promedio comprendido entre 450 y 730 kDa, en una concentración comprendida entre 1 y 10 mg/mL; IV) una solución acuosa de la hexadecilamida del ácido hialurónico, con un peso molecular promedio comprendido en el rango de 450 a 730 kDa, en una concentración comprendida entre 0.2 y 1.5 mg/mL.

Este tipo de material es adecuado para el tratamiento de la osteoartrosis, el daño del cartílago, el daño del tendón (en particular el daño del tendón de Aquiles), de los ligamentos y, habitualmente, en los trastornos de las articulaciones y los tejidos conectivos en general y la piel dañada.

Además, la presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen el material biológico de la presente invención, en particular adecuado para la administración intraarticular e intradérmica, pero también para su aplicación directa en el sitio de la lesión.

Descripción detallada de la invención.

Con relación a la presente invención, la expresión solución viscosa se utiliza en este documento para indicar una mezcla homogénea de dos o más componentes presentes, en los cuales hay un soluto, es decir el polisacárido natural o semisintético, totalmente disuelto en un solvente generalmente agua, donde el término "agua" se utiliza para indicar agua para preparaciones inyectables, solución salina, etc.

Este tipo de solución no se debe confundir con el denominado gel o hidrogel es decir, un producto semisólido, cuyos componentes no se disuelven en el solvente sino que permanecen suspendidos en él y que generalmente está hecho del material que se obtiene a través de la creación de enlaces tridimensionales (el denominado entrecruzamiento) del tipo químico covalente, un enlace de hidrógeno o enlace de Van der Waals entre los diversos componentes del gel y/o el solvente.

Con respecto a la presente invención, la expresión "esencialmente compuesto por" se utiliza para indicar que un posible tercer componente está presente en concentraciones comprendidas entre 0.9 y 0.001% en el peso total de la solución viscosa.

El polisacárido de origen semisintético se selecciona entre los derivados del ácido hialurónico conocidos por los expertos en la técnica su octil y hexadecil amidas (EP1095064).

En cualquier caso, estos polisacáridos naturales y semisintéticos deben tener un peso molecular tal, que su viscosidad esté comprendida en los rangos mencionados antes, además deben exhibir características moleculares/fisicoquímicas que conduzcan a la formación de una solución viscosa y no un gel.

Solo este tipo de viscosidad permite obtener una formulación adecuada para ser

- inyectada intraarticularmente o en los sitios de lesión de los tendones y/o ligamentos,
- administrada por vía intradérmica en caso de lesiones cutáneas,

capaz de garantizar tanto la máxima vitalidad de las células contenidas en ella, como de mantener íntegras todas las propiedades bioquímicas y enzimáticas de los factores tróficos contenidos en los hemoderivados ricos en plaquetas posiblemente presentes.

Utilizados de conformidad con una forma particularmente preferida de realización de la invención, se encuentran:

- Un ácido hialurónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente la sal sódica, con un peso molecular promedio comprendido entre 450 y 730 Kda (HA de peso molecular (PM) medio); la concentración estará comprendida entre 5 y 15 mg/ml, más preferentemente será de 10 mg/ml.
- Un ácido hialurónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente la sal sódica, con un peso molecular promedio comprendido entre 1000 y 1800 KDa medido después de la esterilización (HA de peso molecular (PM) alto); la concentración estará comprendida entre 2 y 12 mg/ml, más preferentemente entre 6 y 8 mg/ml.
- La octilamida del ácido hialurónico, preferentemente con un peso molecular (PM) medio, por lo tanto un ácido hialurónico con un peso molecular promedio comprendido en el rango antedicho de 450 a 730 kDa; la concentración de esta amida estará comprendida entre 1 y 10 mg/ml, más preferentemente entre 2 y 3 mg/ml.

- La hexadecilamida del ácido hialurónico, preferentemente con un peso molecular (PM) medio, por lo tanto un ácido hialurónico con un peso molecular promedio comprendido en el rango antedicho de 450 a 730 kDa; la concentración de esta amida estará comprendida entre 0.2 y 1.5 mg/ml, más preferentemente entre 0.5 y 1 mg/ml.

Las células madre mesenquimales pueden ser de los tipos autólogo y heterólogo, y preferentemente son las procedentes de la médula ósea, la sangre periférica, el periostio, el cordón umbilical o el tejido adiposo.

Para el alcance de la presente invención, la expresión hemoderivados ricos en plaquetas se utiliza para indicar todos los hemoderivados ricos en plaquetas, por ejemplo, plasma rico en plaquetas (PRP), es decir, el líquido sobrenadante procedente de la centrifugación de la sangre venosa, el concentrado de plaquetas (CP), es decir, la fase líquida más pesada procedente de la centrifugación del plasma rico en plaquetas y por último el gel de plaquetas, es decir, el concentrado de plaquetas que - debido a la acción de los agentes de precipitación (como por ejemplo trombina) - se transforma en gel [(5)].

Dependiendo del uso al que esté destinado y del tipo de lesión, es posible seleccionar el tipo de hemoderivado rico en plaquetas. De hecho, los tres productos son ricos en los factores tróficos mencionados precedentemente.

El material biológico de acuerdo con la presente invención contiene los componentes (a) y (b) o (a) y (c), o los tres componentes (a),(b) y (c).

Además, es preferible añadir el componente autólogo (c) al material biológico que contiene (a) y (b): el hemoderivado rico en plaquetas mencionado antes procede del mismo paciente y este producto se puede preparar incluso hasta poco antes de que el paciente se someta a la citada inyección intraarticular o a la administración intradérmica o antes de que el citado material se aplique directamente sobre el sitio de la lesión.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden ser utilizadas por lo tanto en ortopedia, en el tratamiento (principalmente extemporáneo) de defectos del cartílago y óseos (incluido el uso local en odontoiatría para favorecer el agarre de las plantas) y pueden ser inyectadas directamente en el sitio de la lesión de los tendones y/o ligamentos dañados o se pueden utilizar en dermatología, tanto como composiciones inyectables para una administración intradérmica como para uso tópico, para el tratamiento local de úlceras cutáneas o lesiones difíciles de cicatrizar y recuperar.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de una solución viscosa que contiene HA de peso molecular medio

1ª etapa: hidratación

Se pesa una cantidad del polisacárido sal sódica del HA (PM 500-730 KDa) igual a 100 mg para preparar una solución viscosa con una concentración final de 10 mg/ml. Los polvos se hidratan con 50% del volumen final requerido (5 ml) con una solución salina al 0.9% de cloruro de sodio, tampón de fosfato o agua para preparaciones inyectables, para obtener la concentración final deseada.

2ª etapa: solubilización

El producto obtenido como se describe en la etapa 1, se somete a agitación magnética a temperatura ambiente durante al menos 1 hora.

El volumen restante (5 ml) se añade posteriormente para alcanzar la concentración final establecida y se deja en agitación durante al menos 2 horas hasta la disolución completa de los polvos.

La solución así obtenida se somete a esterilización por medio de un autoclave o radiación UV y, de ese modo, se somete a la medición de la viscosidad dinámica con un reómetro HAAKE RS150, a 20 °C, a una velocidad de cizallamiento de $D = 350\ s^{-1}$.

La viscosidad dinámica obtenida fue de 0.1555 Pa.s (155 cP), por lo tanto el producto tendrá una viscosidad cinemática de $1.536 \times 10^{-4}\ m^2/s$ (153.6 cSt).

Ejemplo 2

Preparación de una solución viscosa que contiene HA de peso molecular alto

El proceso se realiza como en el ejemplo 1 a partir de polvos de HA de peso molecular alto para preparar dos soluciones viscosas con una concentración final de 6 mg/ml y 8 mg/ml en agua de calidad inyectable.

Las soluciones obtenidas se esterilizan y de ese modo se someten a la medición de la viscosidad dinámica con un reómetro HAAKE RS150, a 20 °C, a una velocidad de cizallamiento de D = 350 s^{-1}.

Las viscosidades dinámicas obtenidas fueron respectivamente: 0.158 Pa.s y 0.246 Pa.s (158 cP y 246 cP). y

Ejemplo de referencia 3

Preparación de una solución viscosa que contiene gellan

El proceso se realiza como en el ejemplo 1, partiendo de los polvos de gellan para preparar una solución viscosa con una concentración final de 4 mg/ml en solución salina.

La solución así obtenida se esteriliza y después se somete a la medición de la viscosidad dinámica con un reómetro HAAKE RS150, a 20 °C, a una velocidad de cizallamiento de D = 350 s^{-1}.

La viscosidad dinámica obtenida fue de 0.110 Pa.s (110 cP),

Ejemplo 4

Preparación de referencia de una solución viscosa que contiene CMC

El proceso se realiza como en el ejemplo 1 partiendo de los polvos de CMC para preparar una solución viscosa con una concentración final de 25 mg/ml en tampón de fosfato.

La solución así obtenida se esteriliza y después se somete a la medición de la viscosidad dinámica con un reómetro HAAKE RS150, a 20 °C, a una velocidad de cizallamiento de D = 350 s^{-1}.

La viscosidad dinámica obtenida fue de 0.220 Pa.s (220 cP),

Ejemplo 5

Preparación de una solución viscosa que contiene la octilamida o la hexadecilamida de HA con un peso molecular (PM) medio

El proceso se realiza como en el ejemplo 1 partiendo de los polvos de la octilamida (o de la hexadecilamida) de HA de peso molecular medio, para preparar dos soluciones viscosas con una concentración final de 2 mg/ml y 3 mg/ml (o de 0.5 mg/ml y 1 mg/ml para la hexadecilamida) en solución salina de cloruro de sodio al 0.9%.

Las soluciones así obtenidas (después de la esterilización) se someten a la medición de la viscosidad dinámica con un reómetro HAAKE RS150, a 20 °C, a una velocidad de cizallamiento de D = 350 s^{-1}.

Las viscosidades dinámicas obtenidas fueron respectivamente: 0.143 Pa.s y 0.220 Pa.s (143 cP y 220 cP) para la octilamida y 0.166 Pa.s y 0.230 Pa.s (160 cP y 230 cP) para la hexadecilamida del HA.

Bibliografía citada:

(1) EP 0863776;
(2) "Fattori di crescita autologhi nella chirurgia ossea ricostruttiva dopo infezione" Carlo R. Romanòn et al, Unità operativa Chirurgia delle Complicanze Osteoarticolari Settiche (C.O.S., Istituto Ortopedico Gaetano Pini).
(3) "Different preparation methods to obtain components as a source of growth factors for local applications" R. Zimmermann et al., Transfusion 2001;41:1217-1224.
(4) "Platelet-rich plasma preparation using three devices: Implications for platelet growth factor release" P.A.M. Everts et al., Growth Factors, September 2006; 24(3):165-171. (5) US 6,841,170

REIVINDICACIONES

1- Un material biológico que comprende:

a) un vehículo líquido compuesto por una solución viscosa que contiene al menos un polisacárido natural y/o semisintético y que tiene una viscosidad dinámica medida a 20 °C y a una velocidad de cizallamiento de D = 350 s^{-1}, comprendida entre 0.1 y 0.25 Pa.s (100 y 250 cPoise) y/o una viscosidad cinemática comprendida entre 0.99 x 10^{-4} y 2.48 x 10^{-4} m^2/s (99 y 248 cSt) medida en las mismas condiciones;
b) un cultivo o una preparación extemporánea de células madre mesenquimales, y/o
c) un hemoderivado rico en plaquetas
donde dicha solución viscosa del componente (a) se selecciona del grupo que consiste en:

I) una solución acuosa de un ácido hialurónico o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente la sal sódica, con un peso molecular promedio comprendido entre 450 y 730 kDa en una concentración comprendida entre 5 y 15 mg/ml,
II) una solución acuosa de un ácido hialurónico o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente la sal sódica, con un peso molecular promedio comprendido entre 1000 y 1800 KDa medido después de la esterilización, en una concentración comprendida entre 2 y 12 mg/ml;
III) una solución acuosa de la octilamida del ácido hialurónico, con un peso molecular promedio comprendido entre 450 y 730 kDa, en una concentración comprendida entre 1 y 10 mg/ml;
IV) una solución acuosa de la hexadecilamida del ácido hialurónico, con un peso molecular promedio comprendido en el rango de 450 a 730 kDa, en una concentración comprendida entre 0.2 y 1.5 mg/ml.

2. El material biológico de acuerdo con la reivindicación 1, donde cuando la solución acuosa se selecciona de (I) la concentración del ácido hialurónico es de 10 mg/ml.

3. El material biológico de acuerdo con la reivindicación 1, donde cuando la solución acuosa se selecciona de (II) la concentración del ácido hialurónico está comprendida entre 6 y 8 mg/ml.

4. El material biológico de acuerdo con la reivindicación 1, donde cuando la solución acuosa se selecciona de (III) la concentración de la octilamida del ácido hialurónico está comprendida entre 2 y 3 mg/ml.

5. El material biológico de acuerdo con la reivindicación 1, donde cuando la solución acuosa se selecciona de (IV) la concentración de la hexadecilamida del ácido hialurónico está comprendida entre 0.5 y 1 mg/ml.

6. El material biológico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que las células madre mesenquimales son del tipo autólogo y se seleccionan de la clase que consiste en: células madre mesenquimales de médula ósea, células madre mesenquimales de sangre periférica, células madre mesenquimales de periostio, células madre mesenquimales de cordón umbilical o las células del tejido adiposo.

7. El material biológico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde los hemoderivados ricos en plaquetas se seleccionan entre, plasma rico en plaquetas, concentrado de plaquetas y gel de plaquetas.

8. El material biológico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para el tratamiento de la osteoartrosis, el daño de cartílago, el daño de tendón, el daño de ligamento, los trastornos articulares, las lesiones de piel o las úlceras de piel.

9. El material biológico de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el daño de tendón es un daño en el tendón de Aquiles.

10. El material biológico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que se selecciona de la clase que consiste en:

material biológico que contiene los componentes (a) y (b), material biológico que contiene los componentes (a) y (c) o material biológico que contiene los tres componentes (a),(b) y (c).

11. Composiciones farmacéuticas que contienen el material biológico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, adecuadas para la administración intraarticular, la administración intradérmica o para aplicar directamente en el sitio de la lesión.

12. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 11, donde el hemoderivado rico en plaquetas y/o las células madre mesenquimales son de origen autólogo.

13. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, para el tratamiento de defectos cartilaginosos y óseos, tendón dañado, ligamento dañado o piel dañada.