

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 943**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/17** (2006.01)

**A61B 17/56** (2006.01)

**A61L 27/36** (2006.01)

**A61L 31/00** (2006.01)

**A61L 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2006 E 06802853 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 1937293**

54 Título: **Método de reparación de desgarros de menisco**

30 Prioridad:

**02.09.2005 US 713360 P**

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

**27.01.2014**

73 Titular/es:

**ED. GEISTLICH SÖHNE AG FÜR CHEMISCHE  
INDUSTRIE (100.0%)  
BAHNHOFSTRASSE 40  
6110 WOLHUSEN, CH**

72 Inventor/es:

**SPECTOR, MYRON;  
GEISTLICH, PETER;  
SCHLOESSER, LOTHAR;  
JAKOB, ROLAND y  
CLEMENCE, JEAN-FRANÇOIS**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 439 943 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

Método de reparación de desgarros de menisco

### Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de la reparación de roturas o desgarros de menisco.

### 5 Descripción de la técnica anterior.

Las roturas de menisco en una articulación de un sujeto, por ejemplo en una rodilla, son lesiones frecuentes. En el pasado, un menisco roto era frecuentemente eliminado de forma parcial o completa. En los últimos años, se han desarrollado técnicas para reparar las roturas de menisco, incluyendo el uso de uniones puestas mediante artroscopia o la sutura de los bordes rasgados.

10 La patente de EE.UU. nº 6.444.222 se refiere a una suspensión de proteína colágeno, secada y prensada en forma de láminas.

El documento EP 1084720 se refiere a una membrana para proteger la médula espinal durante o después de una cirugía espinal.

15 El documento WO 02/09790 describe una membrana de dos caras, que se hace estirando y desecando un gel de colágeno.

El documento EP 1252903 discute una membrana usada como parche simple sobre un tejido mucoso.

Los documento WO 00/09179 y WO 02/083878 describen una matriz soporte implantada para cartílago de superficie que se coloca sobre la superficie del defecto como un parche.

El documento GB 2366736 se refiere a un tubo para la regeneración de nervios.

20 La patente de EE.UU. nº 6.352.558 se refiere a la reparación de cartílago de superficie.

La patente de EE.UU. nº 5.837.278 se refiere a la reparación de heridas producidas en la cirugía dental.

En la técnica sigue existiendo la necesidad de nuevos métodos de reparación de desgarros o roturas de menisco.

### Sumario de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones anexas.

25 De acuerdo con la presente invención, un método para reparar una rotura de menisco de un sujeto comprende proporcionar un par de láminas de material de membrana de colágeno, teniendo las láminas en un lado de las mismas una cara de barrera lisa que inhibe la adhesión de las células sobre ella e inhibe el paso de células a través de la misma, teniendo las láminas una cara fibrosa opuesta a la cara de barrera lisa, permitiendo la cara fibrosa el crecimiento de células sobre la misma, siendo el colágeno de dicha lámina predominantemente colágeno I. Las  
30 láminas de material de membrana de colágeno se fijan sobre el desgarró del menisco como se define en la reivindicación 1ª.

### Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una vista esquemática en alzado lateral mostrando que muestra el cubrimiento de un lado de una rotura de menisco.

35 La Fig. 2 es una vista esquemática en sección que muestra ambos lados de un desgarró de menisco tratado de acuerdo con la presente invención.

La Fig. 3 es una vista esquemática en alzado lateral que muestra una membrana de colágeno para su uso de acuerdo con la presente invención con las células sinoviales adyacentes.

### Descripción detallada de la invención

40 Las células que contribuyen al proceso de reparación de un desgarró del menisco son del tejido sinovial adyacente. Además de contribuir al proceso reparador en un menisco desgarrado, las células sinoviales tienen la capacidad de degradar los tejidos conjuntivos y de contraerse. Por ejemplo, el tejido sinovial puede derruir andamiajes típicos de colágeno I.

45 Se ha descubierto sorprendentemente que la membrana predominantemente de colágeno I de la presente invención puede mantener su integridad cuando está en contacto con el tejido sinovial, y sirve también como andamio al cual pueden migrar las células sinoviales para facilitar la curación de un desgarró de menisco.

Una lámina de material de membrana de colágeno utilizada de acuerdo con la presente invención tiene en uno de sus lados una cara de la barrera lisa que inhibe la adhesión de las células a la misma e inhibe el paso de células a través de ella. La lámina de colágeno tiene una cara fibrosa en el lado opuesto a la cara de barrera, permitiendo la cara fibrosa el crecimiento celular sobre la misma.

5 Como se hizo observar anteriormente, el colágeno de una membrana utilizada de acuerdo con la presente invención es predominantemente colágeno I, es decir, más del 50 % en peso de colágeno I. En realizaciones preferidas, el contenido de colágeno I de una lámina de membrana utilizada de acuerdo con la presente invención puede ser mayor que el 60 % en peso, mayor que el 70 % en peso, mayor que el 80 % en peso o mayor que el 90 % en peso. De acuerdo con una realización, el colágeno de una lámina de membrana utilizada de acuerdo con la presente  
10 invención es aproximadamente el 95 % en peso de colágeno I. El colágeno de tal membrana puede comprender aproximadamente el 5 % en peso de colágeno III.

En realizaciones preferidas, el colágeno utilizado en la presente invención es de origen porcino o bovino. En realizaciones particularmente preferidas, la lámina de material de colágeno utilizado en la presente invención se forma a partir de una membrana natural de origen porcino o bovino, preferiblemente a partir de terneros o lechones.  
15 Una fuente preferida son láminas de origen natural de una sola capa de membrana peritoneal, lo más preferiblemente de lechones. Se prefieren de un modo especial las membranas peritoneales de lechones jóvenes de 6 a 7 semanas de edad (con un peso de 60-80 kg). Uno de tales materiales se describe en la patente de EE.UU. nº 5.837.278.

El espesor en seco de una membrana para ser usada en la presente invención puede estar entre aproximadamente  
20 0,1 y 5,0 mm, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y 1,0 mm, o aproximadamente 0,5 mm, pero puede influir el hinchamiento del material cuando se expone a la humedad.

Una lámina de material de membrana de colágeno utilizada de acuerdo con la presente invención se fija sobre un desgarro de menisco de forma que la cara fibrosa de la membrana esté orientada hacia el desgarro del menisco. La lámina puede ser fijada por cualquier medio adecuado, incluyendo suturas, un adhesivo fisiológicamente aceptable  
25 (p. ej. cola de fibrina), o una combinación de los mismos. Preferiblemente la membrana cubre completamente al menos un lado del desgarro, y preferiblemente la cara fibrosa está en contacto con el desgarro.

Una lámina de material de membrana de colágeno utilizado de acuerdo con la presente invención puede ser fijada sobre un lado de un desgarro de menisco, y se puede fijar una segunda lámina de material de membrana de colágeno en el lado opuesto de un desgarro de menisco, también con la cara fibrosa orientada hacia el desgarro, de  
30 modo que el desgarro del menisco se empareda entre dos láminas de material de membrana de colágeno.

Una membrana adecuada para su uso de acuerdo con la presente invención es ChondroGide®, fabricada por Ed. Geistlich Soehne AG für Chemische Industrie, cesionario de la presente invención.

Como se muestra en la Fig. 1, el material de membrana 10 puede fijarse sobre un desgarro 11 del menisco 7 mediante un adhesivo o suturas 13 unidos al menisco 7. De acuerdo con la invención como se muestra en la Fig. 2,  
35 durante la cirugía en la que se trata un desgarro de menisco 11 en el menisco 7, se fijan láminas separadas de material de membrana de colágeno 10 sobre el desgarro 11 del menisco de forma que cubra el desgarro en lados opuestos del mismo, estando el desgarro emparedado entre el material de la membrana 10, para proporcionar de esta forma una barrera contra el crecimiento de tejido conjuntivo en el tejido de menisco 7 después de la cirugía. La lámina de material de membrana de colágeno se fija preferiblemente sobre el área que se ha de tratar, por ejemplo,  
40 mediante la unión adhesiva de la lámina, utilizando un pegamento orgánico tal como pegamento de fibrina, o mediante suturas 13, o una combinación de los mismos, o cualquier otro método adecuado.

Como se indicó anteriormente, el material de membrana de colágeno 10 está formado por al menos una capa de barrera que tiene al menos una cara lisa 16 para inhibir la adhesión de células sobre la misma y actúa como barrera para impedir el paso de células a su través. Véase la Fig. 3. La membrana 10 tiene además una cara fibrosa 18  
45 opuesta a la cara lisa 16, permitiendo la cara fibrosa el crecimiento celular sobre la misma. Las células sinoviales 20 pueden ponerse en contacto con la cara fibrosa 18 y migran a la membrana para ayudar en la curación del desgarro.

En una realización, se utiliza un material de membrana de colágeno, en el que la membrana y/o la cara fibrosa está impregnada con condrocitos, células sinoviales similares a fibroblastos, células troncales mesenquimales distintas de las de origen embrionario humano, uno o más glicosaminoglicanos, y/o uno o más factores de crecimiento. Los ejemplos de glicosaminoglicanos adecuados incluyen ácido hialurónico, condroitina 6-sulfato, sulfato de queratina, sulfato de dermatán o similares. Los factores de crecimiento adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, los que se describen como sigue. El factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) hace aumentar la síntesis de proteoglicanos de fibrocondrocitos aislados de diferentes secciones de los meniscos, de una manera que depende de la dosis. El factor de crecimiento derivado de plaquetas humanas (PDGF-AB), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y la proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2) hacen aumentar la síntesis de DNA en las células  
50 meniscales. Además, la BMP-2, el factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimulan la migración de los fibrocondrocitos bovinos de las diferentes partes de los meniscos. También es adecuada la proteína osteogénica 1 (OP-1).  
55

5 La presente invención proporciona una cara de barrera lisa 16 en la membrana 10 que protege el sitio quirúrgico del crecimiento hacia dentro de células no deseadas durante el proceso de curación, y una cara fibrosa 18 para favorecer el crecimiento de células reparadoras adyacentes al desgarro. El material de membrana de colágeno 10 se reabsorbe gradualmente en el cuerpo del paciente, evitando toda necesidad de eliminar quirúrgicamente la membrana después de la curación.

Aun cuando la invención se ha descrito con detalle, se entiende que la descripción y los dibujos adjuntos no han de ser interpretados en un sentido limitante.

La invención se ilustra con más detalle mediante el siguiente ejemplo, que se entiende que no es limitante.

**Ejemplo 1.**

10 APLICACIÓN DE LA MEMBRANA CHONDROGIDE® PARA EL TRATAMIENTO DE DESGARROS MENISCALES:  
EXPERIMENTOS IN VITRO

15 Se puede aplicar una membrana ChondroGide® a un menisco desgarrado para facilitar su reparación. Las células que contribuyen al proceso reparador son del tejido sinovial adyacente. Además de contribuir al proceso reparador en un menisco desgarrado, estas células sinoviales tienen la capacidad de degradar los tejidos conjuntivos y de contraerse. La membrana ChondroGide®: (1) guiará a las células sinoviales al desgarro en el menisco, sirviendo como andamiaje al cual pueden migrar las células, y (2) contendrá las células en el defecto durante el proceso de reparación. La membrana ChondroGide® puede mantener su integridad cuando está en contacto con tejido sinovial, y también sirve de andamiaje al que pueden migrar las células sinoviales. Los datos in vitro demuestran que, aunque el tejido sinovial puede derribar andamiajes de colágeno bovino de tipo I, no degrada la ChondroGide®, y la membrana ChondroGide® conserva su tamaño y su forma a pesar de la contracción del sinovio. Además, las células del sinovio pueden migrar a ChondroGide®.

25 En el trabajo experimental, se colocaron muestras de sinovio caprino, de 8 mm de diámetro, en membranas ChondroGide® y en un típico andamiaje de colágeno tipo I bovino. Después de 7 días in vitro, las muestras sinoviales cultivadas en ChondroGide® y directamente en el disco de cultivo de tejido, se contrajeron a aproximadamente la mitad del tamaño original. Fue importante la observación de que ChondroGide® conservaba su tamaño y su forma originales, y no fue degradado por el sinovio. Como testigo, se cultivaron muestras de tejido sinovial similares en andamiajes de colágeno tipo I bovino. Las muestras sinoviales en estos cultivos también se contrajeron. Los datos indican que después de solamente 24 horas, las células sinoviales digirieron el andamiaje de colágeno I de la técnica anterior, y como resultado algunas de las muestras sinoviales fueron desplazadas del andamiaje. Una degradación similar del andamiaje de colágeno bovino tipo I fue observada después de 48 horas en cultivo.

30 La histología demostró que las células del sinovio pueden migrar a las membranas ChondroGide®. Después de 21 días de cultivo, las células de las muestras de tejido sinovial migraron desde el sinovio a ChondroGide®. Pudieron encontrarse células sinoviales por toda la membrana ChondroGide®.

35

**REIVINDICACIONES**

1. Un par de láminas de material de membrana de colágeno que es de más del 50% en peso de colágeno I, y en uno de cuyos lados tiene una cara de barrera lisa que inhibe tanto la adhesión de las células como el paso de células a su través, y en el lado opuesto una cara fibrosa que permite el crecimiento de células sobre la misma, para su uso en la reparación quirúrgica de un desgarro de menisco de un sujeto fijando una lámina de dicho material de membrana de colágeno sobre dicho desgarro de forma que dicha cara fibrosa esté orientada hacia el desgarro y fijando la segunda lámina de dicho material de membrana de colágeno en un lado opuesto de dicho desgarro de menisco con la cara fibrosa de la segunda lámina orientada hacia dicho desgarro de menisco, de forma que dicho desgarro de menisco es emparedado entre ambas láminas de dicho material de membrana de colágeno.
2. Un par de láminas según la reivindicación 1, para ser usadas mediante fijación en contacto con el líquido sinovial en dicho sujeto.
3. Un par de láminas según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para ser usadas mediante fijación sobre dicho desgarro con suturas, un adhesivo aceptable fisiológicamente o una combinación de los mismos.
4. Un par de láminas según la reivindicación 3, para ser usadas mediante fijación sobre dicho desgarro con un adhesivo aceptable fisiológicamente que es una cola de fibrina.
5. Un par de láminas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido de colágeno I es mayor que el 60% en peso.
6. Un par de láminas según la reivindicación 5, en donde el contenido de colágeno I es mayor que el 70% en peso.
7. Un par de láminas según la reivindicación 6, en donde el contenido de colágeno I es mayor que el 80% en peso.
8. Un par de láminas según la reivindicación 7, en donde el contenido de colágeno I es mayor que el 90% en peso.
9. Un par de láminas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el colágeno es de origen porcino o bovino.
10. Un par de láminas según la reivindicación 9, que se derivan de membrana peritoneal.
11. Un par de láminas según la reivindicación 10, en donde dicha membrana peritoneal es porcina.
12. Un par de láminas según la reivindicación 11, en donde el contenido de colágeno I es aproximadamente el 95% en peso.
13. Un par de láminas según la reivindicación 12, que tienen un contenido de colágeno III de aproximadamente el 5% en peso.
14. Un par de láminas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tienen espesores en seco de 0,1 a 1,0 mm.
15. Un par de láminas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos una de dichas capas de barrera y de matriz está impregnada con uno o más entre condrocitos, células similares a fibroblastos, células troncales mesenquimales distintas de las de origen embrionario humano, glicosaminoglicanos, factores de crecimiento o mezclas de los mismos.
16. Un par de láminas según la reivindicación 15, en donde dichos uno o más glicosaminoglicanos se eligen entre ácido hialurónico, condroitina 6-sulfato, sulfato de queratina y sulfato de dermatán.
17. Un par de láminas según la reivindicación 15, en donde dichos uno o más factores de crecimiento se eligen entre factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento derivado de las plaquetas humanas, factor de crecimiento de hepatocitos, proteína morfogénica ósea 2, factor de crecimiento 1 similar a la insulina, factor de crecimiento epidérmico, proteína osteogénica 1 y mezclas de los mismos.

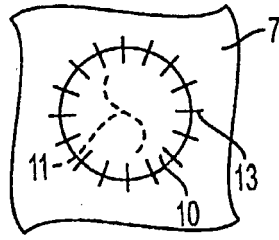


FIG. 1

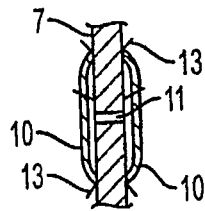


FIG. 2

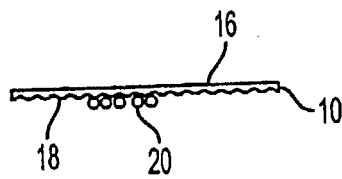


FIG. 3