

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 767**

51 Int. Cl.:

A61F 2/30 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

A61L 27/14 (2006.01)

C04B 41/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2004 E 04803413 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 1689330**

54 Título: **Dispositivo protésico para la reparación de cartílagos**

30 Prioridad:

02.12.2003 EP 03027740

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

23.12.2015

73 Titular/es:

**STIFTUNG, ROBERT MATHYS H. C. DR. (50.0%)
BISCHMATTSTRASSE 12
2544 BETTLACH, CH y
AO RESEARCH INSTITUTE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LUGINBUEHL, RETO ;
RICHARDS, GEOFF y
GWYNN, IOLO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 554 767 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

Dispositivo protésico para la reparación de cartílagos

5 La presente invención se refiere a un dispositivo protésico trifásico para reparar o reemplazar cartílagos o tejidos similares a los cartílagos. Dichos dispositivos protésicos sirven como material sustitutivo del cartílago articular y como andamiaje para la regeneración de tejidos cartilagosos articulares.

10 El tejido cartilaginoso articular cubre los extremos de todos los huesos que forman articulaciones diartrodiales. Los tejidos resilientes aportan las importantes características de fricción, lubricación y resistencia. Además actúa como absorbente de impactos, distribuyendo la carga a los huesos que hay por debajo. Sin cartílago articular la tensión y la fricción serían de tal magnitud que la articulación no permitiría el movimiento. La capacidad de regeneración del cartílago articular es muy limitada. El daño o la pérdida de este tejido por accidentes traumáticos o por degeneración crónica y progresiva suele producir una artrosis dolorosa y reduce la amplitud de movimientos de la articulación.

15 La estructura del cartílago articular de conejo se ha elucidado recientemente más a fondo en un artículo de I. ap Gwynn y otros, European Cells and Materials, vol. 4, págs. 18-29, 2002. Se ha comprobado que el cartílago articular de la tibia comprende una zona radial en la cual el componente agregado de la matriz extracelular estaba orientado en forma general de columnas en dirección radial. Como elemento de terminación hay una zona superficial junto a la meseta tibial que tiene una estructura esponjosa de colágeno.

20 En las últimas décadas se han establecido diversos métodos para el tratamiento del cartílago articular lesionado y degenerado. El trasplante osteocondral, la microfracturación, el tratamiento térmico para sellar la superficie, el desbridamiento artroscópico, el trasplante autólogo de condrocitos (ACT) o la sustitución total de la articulación figuran entre las técnicas comunes aplicadas en la cirugía ortopédica actual.

25 Las técnicas de sustitución de articulaciones mediante el uso de componentes de metal, cerámica y/o plástico para reemplazar parcial o totalmente la articulación dañada o degenerada tienen ya una tradición larga y completamente exitosa. El uso de materiales de aloinjerto ha dado buen resultado hasta cierto punto para pequeños trasplantes, aunque los aloinjertos de buena calidad son difícilmente asequibles.

30 El trasplante osteocondral (es decir la mosaicoplastia) o trasplante autólogo de condrocitos (ACT) se aplica siempre que la sustitución total de la articulación no esté aún indicada. Estos métodos se pueden usar para tratar defectos pequeños y parciales en una articulación. En la mosaicoplastia los defectos se rellenan con tapones osteocondrales tomados de áreas no sometidas a carga. En el ACT se recolectan condrocitos por biopsia y se cultivan in vitro antes de inyectar una suspensión celular muy concentrada bajo una membrana (artificial o autóloga) que cubre el área dañada.

35 La sustitución del tejido cartilaginoso con insertos sólidos artificiales permanentes ha resultado insatisfactoria en la práctica porque la superficie opuesta de la articulación es dañada por la irregularidad o por la dureza de los insertos. Por consiguiente la tecnología de trasplantes tenía que avanzar en la investigación de materiales alternativos para el cartílago, tales como materiales y estructuras biocompatibles para la sustitución del cartílago articular.

40 Por ejemplo, la patente U.S. nº 5,624,463 describe un dispositivo protésico de cartílago articular constituido por una matriz seca, de volumen poroso, de fibras biocompatibles y al menos biorreabsorbibles más un componente base. Dicha matriz forma un andamiaje biorreabsorbible adaptado para el crecimiento interno de condrocitos articulares y para soportar fuerzas de articulación naturales. Como fibras útiles cabe citar colágeno, reticulina, elastina, celulosa, ácido alginíco, quitosano o análogos sintéticos y biosintéticos de las mismas. Las fibras están ordenadas siguiendo una orientación extendida sustancialmente de forma circunferencial o radial. El componente base proporciona un soporte sobre el cual se aplica la matriz fibrosa. Está configurado para encajar en una abertura complementaria del hueso dañado a fin de asegurar la posición de dicho dispositivo en el hueso. El componente base es un material compuesto que lleva una dispersión de colágeno y una composición basada en fosfato tricálcico e hidroxapatito.

45 La patente DE19803673 A1 revela un dispositivo protésico trifásico para reparar o sustituir cartílago o tejido análogo al cartilaginoso, de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

50 Sin embargo se ha demostrado que el funcionamiento de la anterior construcción no ha sido siempre satisfactorio. La razón es que el dispositivo protésico trifásico conocido es frecuentemente inestable a causa de su estructura y por tanto hay que reemplazarlo en la zona de la articulación, realizando otra operación quirúrgica para reparar de nuevo articulaciones cartilagosas tales como la rodilla y

55 Vista esta situación, en el campo de los materiales sustitutivos de los cartílagos articulares hace falta una estructura que sea apropiada como cartílago articular protésico, hecha de materiales naturales reabsorbibles o análogos de los mismos, y que tenga una mejor estabilidad estructural y una colocación exacta en el hueso. A la vez el dispositivo protésico tiene que ser biomecánicamente capaz de resistir las fuerzas normales de la articulación y favorecer la reparación y la sustitución del tejido cartilaginoso o análogo al cartilaginoso.

Estos objetivos son resueltos por el dispositivo protésico según la reivindicación 1.

La presente invención se refiere a un dispositivo protésico para reparar o sustituir cartílagos o tejidos análogos al cartilaginoso, que comprende un armazón polimérico hueco 3 con una serie de piezas huecas orientadas, un componente base 4 para anclar dicho armazón polimérico hueco 3 en o sobre un entorno osteocondral y al menos una capa superficial que lleva unas fibras 2 orientadas al azar por encima de dicho armazón polimérico hueco 3, de modo que dicha serie de piezas huecas altamente orientadas del armazón polimérico hueco 3 está prácticamente alineada en paralelo al eje de inserción del dispositivo protésico, es decir en perpendicular al plano de la superficie de la articulación.

Las subreivindicaciones se refieren a las formas de ejecución preferidas del dispositivo protésico según la presente invención.

Sorprendentemente se ha encontrado que la estabilidad de un dispositivo cartilaginoso articular protésico se puede mejorar proporcionando un armazón polimérico hueco provisto de una serie de piezas huecas orientadas 3 que están alineadas esencialmente en paralelo al eje de inserción del dispositivo protésico. El armazón polimérico hueco está flanqueado por un componente base y una capa superficial para formar la estructura trifásica del dispositivo protésico de la presente invención. La alineación específica de las piezas huecas en la capa imita perfectamente el cartílago y los tejidos análogos al cartilaginoso, aportando una excelente estabilidad mecánica. Al mismo tiempo proporciona una base para el rápido crecimiento interno del cartílago, asegurando una sustitución duradera del mismo.

La presente invención se puede entender de manera más completa a partir de la siguiente descripción, haciendo referencia a las figuras adjuntas, donde

la fig. 1 muestra un corte vertical de una forma de ejecución del dispositivo protésico de la presente invención; la fig. 2 muestra unos cortes horizontales de las piezas huecas del armazón polimérico hueco 3 en diferentes empaquetaduras y tamaños; la fig. 3 ilustra un corte vertical de una forma de ejecución del dispositivo de la presente invención que presenta unos canales producidos física/mecánicamente en el armazón polimérico 3 y la fig. 4 es un corte vertical de otra forma de ejecución del dispositivo de la presente invención, con células sembradas en los componentes 2, 3 y 4.

La fig. 1 representa un corte de la forma preferida de un dispositivo protésico 1 conforme a la presente invención. El dispositivo 1 incluye al menos una capa superficial que comprende fibras orientadas aleatoriamente del material 2 biocompatible y/o al menos parcialmente biorreabsorbible, un armazón polimérico hueco 3 y un componente base de un material sucedáneo de hueso 4.

Para construir el dispositivo de la presente invención se puede emplear en principio cualquier material, siempre que sea biocompatible. Todos los materiales son preferiblemente biodegradables. En una de las formas de ejecución preferidas de la presente invención el armazón polimérico hueco 3 y las fibras aleatorias del componente 2 incluyen polímeros o moléculas de tipo sintético, polímeros o moléculas naturales, polímeros o moléculas obtenidos mediante biotecnología, biomacromoléculas o cualquier combinación de los mismos, mientras que el componente base 4 está basado en un material de fosfato cálcico.

Como puede verse en la fig. 1 las piezas huecas del armazón polimérico hueco 3 están esencialmente alineadas en dirección perpendicular a una superficie superior del componente base 4, que está encarada con las piezas huecas. Por tanto las piezas huecas forman una estructura parecida a un cepillo en dirección perpendicular al componente base 4.

Más de un 50% de las piezas huecas se puede alinear en una dirección perpendicular a la superficie superior del componente base 4. Se prefiere que la alineación en una dirección perpendicular al componente base 4 sea superior al 90%, sobre todo superior al 95%. Las piezas huecas pueden cambiar su dirección de alineación y autoorganizarse en la parte más alta del extremo de la estructura parecida a un cepillo, lo cual puede suceder bajo presión después de la implantación.

El material previsto para las piezas huecas del armazón polimérico hueco 3 del dispositivo de la presente invención no está especialmente limitado a unos productos específicos, siempre que sean biocompatibles. Preferiblemente se usa un polímero sólido biodegradable, que puede ser de cualquier forma, con la condición de que esté provisto de un canal. Con mayor preferencia se usa un polímero sólido en forma de cuerda, producido p.ej. mediante extrusión. Una vez que el polímero sólido ha adquirido la forma deseada se abren en su interior huecos tales como canales por métodos mecánicos, físicos y/o químicos. Como ejemplos de dichos métodos cabe citar el moldeo, la perforación, el ataque químico, etc., todos ellos bien conocidos del especialista en la materia.

Por alguna razón puede ser conveniente que el polímero sólido sea poroso. La porosidad del polímero se puede conseguir durante su elaboración.

En el dispositivo de la presente invención el diámetro interior de canal de las piezas huecas del armazón polimérico hueco 3 está comprendido preferiblemente en el intervalo de 500 nm a 500 µm, sobre todo de 5 µm a 150 µm.

5 Las piezas huecas del armazón 3 del dispositivo 1 de la presente invención tienen normalmente un espesor de pared comprendido entre 1 nm y 500 µm, preferiblemente entre 100 nm y 250 µm.

Las mismas piezas huecas deben tener normalmente una altura de 50 µm a 10 mm, con especial preferencia entre 100 µm y 2 mm.

10 El dispositivo de la presente invención comprende específicamente un armazón polimérico hueco formado por un conjunto de tubos orientados. En este caso el espacio entre los tubos agrupados está vacío o lleno de una sustancia seleccionada entre al menos un polímero sintético, un polímero natural, un polímero diseñado biológicamente o moléculas del mismo, biomacromoléculas o cualquier combinación de ellos.

15 En la fig. 2 se representan diferentes cortes de algunas posibles estructuras de las piezas huecas del armazón 3. La distribución lateral de las piezas huecas del armazón 3 puede ser de cualquier tipo, por ejemplo homogénea, aleatoria o siguiendo un patrón concreto. Además el diámetro de las piezas huecas y el espesor de pared pueden ser homogéneos o variables dentro de un armazón hueco 3.

20 En la fig. 3 se representa una segunda forma de ejecución preferida de un dispositivo protésico según la presente invención. Como armazón hueco 3 puede ser adecuado el uso de un bloque de polímero compacto o poroso dotado de canales. Para crear estos canales hay tres métodos distintos bien conocidos del especialista en la materia. Las técnicas pueden incluir la erosión, la perforación, el ataque químico, el moldeo, etc. El diámetro y la distribución de los canales pueden ser igualmente homogéneos o variables.

25 Puede ser conveniente diseñar el armazón 3 a partir de moléculas capaces de autoensamblarse formando unas estructuras huecas tubulares que constituyen el armazón polimérico 3 acabado. Por motivos de estabilización estas estructuras pueden estar reticuladas.

30 En principio se puede usar cualquier material, siempre que sea biocompatible, para las fibras de la capa superficial 2 que están orientadas de forma aleatoria formando estructuras tridimensionales de cualquier tipo. Para aumentar la estabilidad de la estructura 2, al menos una parte del material de las fibras puede estar reticulado. En una forma de ejecución preferida de la presente invención las fibras 2 son de polímeros sintéticos, polímeros naturales, polímeros diseñados biológicamente, moléculas de los mismos, biomacromoléculas o cualquier combinación de ellos.

35 Las propias fibras de la capa superficial 2 no están limitadas a ninguna estructura. Pueden ser rectas, trenzadas, onduladas o de cualquier estructura terciaria. También se puede usar una combinación de ellas. Además las propias fibras pueden ser lineales, ramificadas o injertadas.

40 Las fibras de la capa superficial 2 pueden estar constituidas por moléculas poliméricas sencillas o por la unión de muchas moléculas.

Según la presente invención la forma y el carácter de las fibras de la capa superficial 2 puede ser homogéneo o comprender una combinación de distintas formas de fibras arriba citadas, incluyendo su composición química, física y su origen. Las fibras pueden formar una red aleatoria compacta o suelta, o una agrupación orientada al menos parcialmente. La distancia entre fibra y fibra se puede variar dentro de un amplio margen, p.ej. entre 1 nm y 1 mm, preferiblemente entre 1 nanómetro y 100 micrómetros. Estas distancias pueden ser homogéneas o heterogéneas. Como ejemplos de distancias heterogéneas cabe citar las distribuciones graduales o aleatorias, o las alineaciones según un patrón específico o cualquier combinación de las ellas.

50 Las fibras de la capa superficial 2 del dispositivo conforme a la presente invención pueden ser de monofilamentos o multifilamentos de cualquier longitud. Las fibras pueden estar dispuestas en forma de tejido, producto textil trenzado no tejido, malla o cualquier combinación de las mismas. Si se desea, la sección transversal de las fibras 2 puede ser maciza o hueca.

55 Según la presente invención el diámetro de las fibras puede variar dentro de un amplio margen. Ventajosamente se propone un intervalo de 50 nm a 1 mm. El diámetro de las fibras está comprendido preferiblemente en el intervalo de 1 µm a 250 µm.

60 Se ha comprobado que una capa de fibras en la capa superficial 2 ya proporciona buenos resultados. No obstante en algunos casos puede ser conveniente preparar un par de capas de fibra, lo cual depende naturalmente del uso final del dispositivo de la presente invención. El ensamblaje de las múltiples estructuras de capas puede ser del tipo cabeza con cabeza, cabeza con cola, o cola con cola y cualquier combinación de las mismas. También puede haber una agrupación intercalada sin una interfase clara, sino continua y perdida entre las diferentes capas.

65

La capa superficial 2 tiene normalmente un espesor de 1 nm a 5 mm. Es preferible que el espesor esté comprendido en el intervalo de 10 µm hasta 2 mm. Sin embargo en algunos casos puede faltar esta capa 2 y entonces el armazón sólido hueco 3 está directamente expuesto a la superficie.

5 Algunas indicaciones específicas requieren que la capa superficial 2 se incorpore directamente al dispositivo o intraoperativamente, solo tras la implantación del dispositivo. En este caso la capa superficial 2 puede tener la forma de una membrana sólida fibrosa y delgada o puede estar formada por adición de un líquido gelatinoso que contenga polímero fibroso.

10 En caso de emplear materiales basados en metales para la capa fibrosa 2 y/o el armazón sólido hueco 3 se puede hacer una selección de materiales sintéticos o naturales con estructura vítrea, con estructura cristalina o cualquier combinación de ellas.

15 Según la presente invención las fibras de la capa superficial 2 y las piezas huecas del armazón sólido hueco 3 pueden tener una estructura flexible o rígida en función del uso final del dispositivo 1. Si hay que adaptarlo a una articulación o contra un tejido, las fibras 2 deben formar una estructura flexible.

20 El material fibroso suele ser homogéneo. Dependiendo del uso final del dispositivo según la presente invención el material fibroso también puede ser heterogéneo, es decir seleccionado entre varios materiales, o puede comprender una combinación diseñada de los materiales arriba citados.

Sin embargo en algunos casos las fibras 2 y/o las piezas huecas del armazón 3 pueden revestidas o injertadas con uno o más de los materiales anteriormente citados.

25 El dispositivo de la presente invención comprende un componente base 4 como pieza estructural imprescindible. El componente base 4 tiene la función de anclar del armazón polimérico hueco 3 en o sobre un entorno osteocondral. Esta función de anclaje osteocondral ayuda a mantener el dispositivo 1 en su lugar al implantarlo. El tamaño y la forma del componente base 4 pueden ser variables. La forma del componente base 4 es preferiblemente cilíndrica o cónica. El diámetro del componente base 4 puede variar gradualmente o en una zona continua de transición de cualquier tamaño. En la práctica el diámetro está relacionado con el tamaño del defecto y oscila entre 4 y 20 mm, con una altura total de 1 a 30 mm. El diámetro está comprendido preferiblemente en un intervalo entre 4 y 20 mm, con una altura entre 1 y 10 mm. La superficie superior del componente base 4 es normalmente plana o imita el contorno de la placa subcondral o la superficie del cartílago que hay que reemplazar.

35 El material del componente base 4 del dispositivo de la presente invención puede ser un material habitualmente usado como sustituto del hueso. Son ejemplos de este material los enumerados arriba en relación con el material de las fibras de la capa superficial 2. Si se desea, el material para el componente base 4 puede ser de tipo mineral, como una cerámica sintética. La cerámica se puede escoger de uno o varios de los siguientes grupos: fosfatos de calcio, sulfatos de calcio, carbonatos de calcio y cualquier mezcla de ellos.

40 Cuando el componente base 4 del dispositivo 1 es un fosfato cálcico se prefiere uno o más del siguiente grupo de compuestos: bifosfato cálcico dihidrato ($\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$), bifosfato cálcico (CaHPO_4), fosfato alfa-tricálcico (alfa- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), fosfato beta-tricálcico (beta- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), hidroxiapatito deficiente en calcio ($\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)\text{OH}$), hidroxiapatito ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), apatito carbonatado ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_3(\text{CO}_3)_3(\text{OH})_2$), fluoroapatito ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F},\text{OH})_2$), cloroapatito ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{Cl},\text{OH})_2$), whitlockita ($(\text{Ca},\text{Mg})_3(\text{PO}_4)_2$), fosfato tetracálcico ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$), oxiapatito ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$), pirofosfato betacálcico (beta- $\text{Ca}_2(\text{P}_2\text{O}_7)$), pirofosfato alfa-cálcico, pirofosfato gamma-cálcico, fosfato octacálcico ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \times 5\text{H}_2\text{O}$).

50 Los materiales minerales arriba citados también pueden estar dopados o mezclados con componentes metálicos, semimetálicos y/o no metálicos, preferiblemente con magnesio, silicio, sodio, potasio, estroncio y/o litio.

55 En otra forma de ejecución preferida de la presente invención el material del componente base 4 es un compuesto formado por al menos dos componentes distintos. Como ejemplos de tales materiales compuestos cabe mencionar los que comprenden un componente no cristalino de tipo mineral, inorgánico, orgánico, biológico y/o biotecnológico y un componente mineral cristalino. Los componentes no cristalinos suelen ser de naturaleza polimérica.

60 En una forma de ejecución preferida de la presente invención la estructura de los materiales del componente base 4 es muy porosa, con los poros interconectados. Esto permite que cualquier sustancia y célula del entorno subcondral se difunda o migre respectivamente al componente base 4.

En varias formas de la presente invención al menos uno de los componentes 2, 3 y 4 tiene la capacidad de absorber líquidos por interacción con un disolvente. La capacidad de absorción de líquido está comprendida preferiblemente en un intervalo del 0,1 al 99,9%, sobre todo del 20,0 al 95,0%.

El líquido que debe absorberse es normalmente agua y/o fluido corporal existente en el lugar donde se implanta el dispositivo 1. Al absorber agua y/o fluidos corporales, las fibras 2 forman ventajosamente un gel o adquieren un estado gelatinoso.

5 Al absorber agua y/o fluidos corporales los componentes se pueden hinchar y por tanto se forma una presión interna en el componente fibroso. Esta presión ayuda a estabilizar la estructura. Además los componentes añadidos desde fuera, incluyendo las células, quedan atrapados por la presión dentro de la estructura fibrosa, como en un cartílago natural.

10 Si se desea, el dispositivo 1 de la presente invención puede comprender una capa de barrera a las células entre el armazón polimérico hueco 3 y el componente base 4. Esta capa actúa como una barrera que impide la difusión de células y sangre desde el componente base 4 hacia el armazón polimérico hueco 3. No obstante se puede prever una capa de barrera porosa y/o con poros específicos, que permita el paso selectivo o no selectivo de células.

15 La interfaz entre la capa de fibras aleatorias 2 y el armazón hueco 3 y entre éste y el componente base 4 se puede formar respectivamente de varias maneras. Se puede tratar de una interacción química, física o mecánica o de una combinación de las mismas que forme las zonas de estabilización, incluyendo al menos una capa. Las zonas de estabilización se pueden formar mediante el material usado para los componentes 2, 3 o 4 del dispositivo o mediante los componentes añadidos desde fuera, incluyendo cualquier combinación de ellos.

20 Tal como se ilustra en la fig. 4, en otra forma de ejecución del dispositivo 1 de la presente invención hay al menos un componente añadido desde fuera incluido en cualquiera de los componentes. Normalmente dichos componentes se dispersan a través del componente 2 y/o del componente 4 y/o del componente 3. Dichos componentes pueden ser células de distinto origen. Su función es la de favorecer la generación de material cartilaginoso y mejorar la curación, la integración y las propiedades mecánicas del dispositivo 1.

25 Las células son preferiblemente de tipo autólogo, alógeno, xenógeno, transfectado y/o diseñado genéticamente y mezclas de las mismas.

30 Las células especialmente preferidas que puede haber a lo largo del armazón polimérico hueco 3 y de la capa de fibras 2 son condrocitos, células progenitoras condrales, células madre pluripotentes, células madre omnipotentes o combinaciones de las mismas. Como ejemplos de células incluidas en el componente base 4 cabe mencionar los osteoblastos, las células osteoprogenitoras, las células madre pluripotentes, las células madre omnipotentes y combinaciones de las mismas. En algunos casos puede ser conveniente incluir sangre o cualquier fracción de ella en el componente base 4.

Ejemplos de otros componentes añadidos internamente son los compuestos farmacéuticos que incluyen factores de crecimiento, secuencias peptídicas diseñadas o antibióticos.

40 Como ejemplos de otros compuestos añadidos internamente cabe citar los compuestos gelatinosos que incluyen proteínas, glicosaminoglicanos, carbohidratos o tipos de poli(óxido de etileno). Estos componentes se pueden añadir como componentes libres o se pueden inmovilizar dentro del dispositivo de la reivindicación 1 mediante métodos químicos, físicos o inclusivos, a fin de evitar que se pierdan por arrastre.

45 Los componentes poliméricos del dispositivo de la presente invención pueden estar reticulados.

50 El dispositivo de la presente invención se puede implantar directamente en una zona cartilaginosa defectuosa, dañada o muerta tal como las articulaciones de humanos y animales. Ejemplos de estas articulaciones son las zonas cartilaginosas en las articulaciones de la cadera, del codo y de la rodilla. La implantación del dispositivo en una articulación tiene lugar normalmente mediante procedimientos quirúrgicos. El método de inserción puede ser por ejemplo el siguiente:

55 Primero se limpia la zona afectada y se extrae un tapón osteocondral con un cincel. Un equipo especial permite ajustar la profundidad y la anchura de la base y las paredes. El dispositivo protésico de la presente invención se aprieta cuidadosamente en el lugar de forma que el borde superior del componente de base 4 quede al mismo nivel que la zona calcificada que divide el cartílago y el hueso. La superficie superior de la capa de fibras 2 debe estar a la misma altura que el cartílago circundante. Las diferencias de altura se pueden ajustar.

60 La intervención se puede realizar de forma abierta o artroscópica.

65 Tal como se ha dicho arriba e ilustrado en la fig. 4, el dispositivo de la presente invención se puede sembrar con células y otras sustancias añadidas externamente. Hay varios procedimientos posibles. Uno de ellos incluye la recolección de células antes del procedimiento operativo. Después de purificarlas y tratarlas, las células recolectadas se pueden sembrar directamente en el dispositivo 1 para cultivarlas in vitro o bien tras una etapa breve o prolongada de expansión y cultivo in vitro, todo ello según métodos establecidos en el estado técnico.

Otro procedimiento preferido evita el cultivo extensivo in vitro y se lleva a cabo como procedimiento intraoperativo. Para ello las células se recogen del paciente durante el procedimiento operativo, se purifican y se tratan según los métodos establecidos en el estado técnico. Luego estas células se siembran en el dispositivo 1 y éste se implanta inmediatamente en la zona afectada.

5 Para aplicaciones especiales también es posible montar el dispositivo de la presente invención intraoperativamente, es decir, primero se implanta el componente base 4 y a continuación se inmoviliza el armazón hueco 3 sobre el componente base 4. La altura del armazón hueco 3 se ajusta al contorno de la articulación tras el procedimiento de inmovilización, p.ej. por desbridamiento o por tratamiento térmico. Finalmente se aplica la capa superficial 2 sobre el
10 armazón hueco 3.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

15 Ejemplo 1:

Se diseña un dispositivo protésico formado por una pieza cilíndrica de fosfato beta-tricálcico, de 5 mm de diámetro y 10 mm de alto, de poros interconectados, como anclaje subcondral cubierto por una capa de poliuretano degradable de 4 mm. La capa de poliuretano consta de unas piezas huecas orientadas verticalmente de 60 micrómetros de diámetro, dispuestas lateralmente de manera aleatoria con una distancia media de 100 micrómetros entre centro y centro de las piezas huecas. Las piezas huecas de la capa polimérica se producen en un proceso de moldeo. El dispositivo protésico resultante es un implante ideal para reparar el cartílago.

25 En el lugar defectuoso de la articulación se introduce perpendicularmente un cincel tubular de tamaño adecuado. En una primera fase de la implantación se perfora el cartílago y la base ósea con el cincel ligeramente más amplio que el defecto (1-3 mm más amplio) en el lugar afectado. El tamaño del lugar defectuoso se ajusta a las dimensiones concretas del dispositivo protésico en cuanto a la profundidad y el diámetro del lugar defectuoso. A continuación el anclaje del injerto se empapa en una solución salina antes de insertar el dispositivo protésico a través de la guía universal. No hace falta fijar adicionalmente el dispositivo protésico porque su ajuste es exacto. Luego la superficie del dispositivo protésico se re-alisa – si es necesario – para igualar exactamente la curvatura de la superficie de la articulación y la altura de la superficie articular circundante. Por último las piezas huecas de la capa polimérica se llenan de condrocitos autólogos y por encima de ellas se coloca una membrana permeable fibrosa de poliuretano para evitar que entren coágulos de sangre en los tubos y antes de que se cierra la herida.

35 Ejemplo 2:

Se diseña un dispositivo protésico formado por una pieza cilíndrica de hidroxiapatito, de 8 mm de diámetro y 15 mm de alto, de poros interconectados, como anclaje subcondral y una capa de poli(hidroximetacrilato) (pHEMA) de 8 mm con piezas huecas dispuestas aleatoriamente cuyo diámetro varía entre 10 y 50 micrómetros. Estas piezas huecas de forma tubular orientadas verticalmente en la capa de pHEMA se obtienen conformando el polímero en un molde. El dispositivo protésico resultante es un implante ideal para reparar el cartílago.

45 Primero se limpia el lugar defectuoso de tejido cartilaginoso dañado y se ajusta al tamaño del dispositivo protésico. En la zona afectada de la articulación se introduce perpendicularmente un cincel tubular de tamaño apropiado, apretándolo contra el cartílago y la base ósea del lugar dañado. La profundidad y el diámetro del lugar dañado se ajustan a las dimensiones concretas del dispositivo protésico. A continuación se añaden al anclaje cerámico células estromales de médula ósea recolectadas. Luego se inserta el dispositivo protésico a través de la guía universal. No hace falta fijar adicionalmente el dispositivo protésico debido a su ajuste exacto y al hinchamiento de la capa fibrosa. Por último la superficie del dispositivo protésico se re-alisa – si es necesario – para igualar exactamente la curvatura de la superficie de la articulación y la altura de la superficie articular circundante.

Ejemplo 3:

55 Se diseña un dispositivo protésico formado por una pieza cilíndrica basada en un material compuesto de fosfato beta-tricálcico y sulfato cálcico, de 12 mm de diámetro y 10 mm de altura, de poros interconectados, como anclaje subcondral y una capa polimérica de 6 mm constituida por una mezcla de filamentos huecos de policaprolactona (PCL) y filamentos de poli(óxido de etileno) (PEO). El diámetro interior de los filamentos huecos varía entre 10 y 80 micrómetros. Los filamentos de PEO tienen normalmente un diámetro de 1 20 micrómetros. La distribución lateral y la alineación de los filamentos huecos es aleatoria; el espacio entre las fibras huecas está ocupado por el material de PEO. La estructura polimérica está estabilizada por reticulación química. La capa polimérica se inmoviliza sobre el anclaje cerámico mediante un proceso de fusión. El dispositivo protésico resultante es un implante ideal para reparar el cartílago.

65 En la zona afectada de la articulación se introduce perpendicularmente un cincel tubular de tamaño apropiado. En la primera fase de la implantación el cincel se aprieta contra el cartílago y la base ósea de la zona defectuosa. La

profundidad y el diámetro del lugar dañado se ajustan a las dimensiones concretas del dispositivo protésico. Luego se añaden al anclaje células estromales de médula ósea y plasma rico en plaquetas, y a continuación se inserta el dispositivo protésico a través de la guía universal. No hace falta fijar adicionalmente el dispositivo protésico debido a su ajuste exacto. Al final, si es necesario, la superficie del dispositivo protésico se re-alisa para igualar exactamente la curvatura de la superficie de la articulación y la altura de la superficie articular circundante. Por último se mezclan células madre adultas con células de fenotipo condrogénico en una relación específica y se aplican sobre la capa polimérica. Para sellar las piezas huecas se usa una matriz fibrosa gelificante.

Ejemplo 4:

Se diseña un dispositivo protésico formado por una pieza cilíndrica de fosfato beta-tricálcico, de 30 mm de diámetro y 25 mm de altura, de poros interconectados, con una superficie de curvatura convexa como anclaje subcondral y una capa de 6 mm de polímero Pluronic degradable que comprende unas piezas huecas verticales de forma tubular dispuestas lateralmente de manera aleatoria. El diámetro de las piezas huecas varía entre 5 y 150 micrómetros. El anclaje cerámico y la capa polimérica están fusionados mediante una reacción cementosa. El dispositivo protésico resultante es un implante ideal para reparar el cartílago.

En la zona afectada de la articulación se introduce perpendicularmente un cincel tubular de tamaño apropiado. En la primera fase de la implantación el cincel se aprieta contra el cartílago y la base ósea de la zona defectuosa. La profundidad y el diámetro del lugar dañado se ajustan a las dimensiones concretas del dispositivo protésico. Por medio de una biopsia intraoperativa se recogen condrocitos y células progenitoras mesenquimales y se preparan para su aplicación inmediata sobre la capa polimérica. Después se añade plasma rico en plaquetas al anclaje y a continuación se inserta el dispositivo protésico a través de la guía universal. No hace falta fijar adicionalmente el dispositivo protésico debido a su ajuste exacto. Por último se re-alisa la superficie del dispositivo protésico para igualar exactamente la curvatura de la superficie de la articulación y la altura de la superficie articular circundante. Las piezas huecas se sellan con una delgada capa de polímero fibroso.

Ejemplo 5:

Se diseña un dispositivo protésico formado por una pieza cilíndrica de fosfato beta-tricálcico, de 8 mm de diámetro y 10 mm de altura, de poros interconectados, como anclaje subcondral y una capa de 3 mm de polímero de alginato. Al verter el polímero sobre la parte superior del anclaje cerámico se forman unas piezas huecas verticales de 50 micrómetros de diámetro en el polímero de alginato. El dispositivo protésico resultante es un implante ideal para reparar el cartílago.

En la zona afectada de la articulación se introduce perpendicularmente un cincel tubular de tamaño apropiado. En la primera fase de la implantación el cincel se aprieta contra el cartílago y la base ósea de la zona defectuosa. La profundidad y el diámetro del lugar dañado se ajustan a las dimensiones concretas del dispositivo protésico. Luego se añaden al anclaje células estromales de médula ósea y a continuación se inserta el dispositivo protésico a través de la guía universal. No hace falta fijar adicionalmente el dispositivo protésico debido a su ajuste exacto. Además el dispositivo se estabiliza mediante el hinchamiento de la capa polimérica después de añadir células de fenotipo condrogénico cultivadas in vitro. Por último, si es necesario, la superficie del dispositivo protésico se re-alisa para igualar exactamente la curvatura de la superficie de la articulación y la altura de la superficie articular circundante.

Ejemplo 6:

Se diseña un dispositivo protésico formado por una pieza cilíndrica de hidroxiapatito deficiente en calcio (CDHA), de 4 mm de diámetro y 5 mm de altura, de poros interconectados, como anclaje subcondral y una capa de 3 mm de una malla de fibras de quitosano que lleva unas piezas huecas orientadas verticalmente, cuyo diámetro varía entre 20 y 100 micrómetros. Las piezas huecas se formaron por perforación con láser según una disposición lateral aleatoria. La capa polimérica se injerta sobre la capa cerámica que actúa como barrera selectiva entre la capa polimérica y el anclaje. El dispositivo protésico resultante es un implante ideal para reparar el cartílago.

En la zona afectada de la articulación se introduce perpendicularmente un cincel tubular de tamaño apropiado. En la primera fase de la implantación el cincel se aprieta contra el cartílago y la base ósea de la zona defectuosa. La profundidad y el diámetro del lugar dañado se ajustan a las dimensiones concretas del dispositivo protésico. Luego se añaden al anclaje células estromales de médula ósea y a continuación se inserta el dispositivo protésico a través de la guía universal. No hace falta fijar adicionalmente el dispositivo protésico debido a su ajuste exacto. Por último, si es necesario, la superficie del dispositivo protésico se re-alisa para igualar exactamente la curvatura de la superficie de la articulación y la altura de la superficie articular circundante. Finalmente se aplican sobre la capa polimérica células progenitoras mesenquimales recogidas intraoperativamente y aisladas, y la parte superior se sella con una membrana fibrosa delgada o con una matriz fibrosa de carácter gelatinoso.

Ejemplo 7:

Se diseña un dispositivo protésico formado por una pieza cilíndrica de fosfato beta-tricálcico, de 10 mm de diámetro y 10 mm de altura, de poros interconectados, como anclaje subcondral y una capa de 3 mm de copolímero de poli-
 5 (ácido láctico)/policaprolactona (PLA/PCL). Antes de injertar la capa polimérica en el anclaje cerámico se perforan mecánicamente unas piezas huecas tubulares verticales de diámetro comprendido entre 30 y 300 micrómetros. Las piezas huecas están dispuestas según un patrón bien definido. El dispositivo protésico resultante es un implante ideal para reparar el cartílago.

10 En la zona afectada de la articulación se introduce perpendicularmente un cincel tubular de tamaño apropiado. En la primera fase de la implantación el cincel se aprieta contra el cartílago y la base ósea de la zona defectuosa. La profundidad y el diámetro del lugar dañado se ajustan a las dimensiones concretas del dispositivo protésico. Luego se añaden al anclaje células estromales de médula ósea y a continuación se inserta el dispositivo protésico a través de la guía universal. No hace falta fijar adicionalmente el dispositivo protésico debido a su ajuste exacto. Por último,
 15 si es necesario, la superficie del dispositivo protésico se re-alisa para igualar exactamente la curvatura de la superficie de la articulación y la altura de la superficie articular circundante. Finalmente, células autólogas de un fenotipo condrogénico cultivadas in vitro se aplican a la capa polimérica en una matriz fibrosa gelificante en forma de suspensión celular.

20 Ejemplo 8:

Se diseña un dispositivo protésico formado por una pieza cilíndrica de hidroxiapatito deficiente en calcio, de 4 mm de diámetro y 5 mm de altura, de poros interconectados, como anclaje subcondral y una capa de 2 mm de filamentos huecos de PCL entremezclados con ácido hialurónico y colágeno, que también constituye la capa superior. Los
 25 filamentos huecos están alineados verticalmente y tienen un diámetro interior de 60 micrómetros. La disposición lateral es aleatoria y la estructura polimérica está estabilizada mediante la reticulación de los polímeros. La capa polimérica está embebida en una capa cerámica que actúa como barrera selectiva entre la capa fibrosa y el anclaje. El dispositivo protésico resultante es un implante ideal para reparar el cartílago.

30 Se añaden condrocitos autólogos a la capa y el dispositivo se precultiva in vitro. Para implantarlo se introduce un cincel tubular de tamaño apropiado perpendicularmente a la zona afectada de la articulación. El cincel se aprieta contra el cartílago y la base ósea de la zona defectuosa. La profundidad y el diámetro del lugar dañado se ajustan a las dimensiones concretas del dispositivo protésico. Se añade al anclaje plasma rico en plaquetas y a continuación se inserta el dispositivo protésico a través de la guía especial.
 35

Ejemplo 9:

Se diseña un dispositivo protésico formado por una lámina de polímero textil con piezas huecas de 100 micrómetros de diámetro medio, dispuestas verticalmente. La lámina polimérica con sus piezas huecas está hecha a partir de
 40 filamentos de PCL/PLA mediante tecnología textil del estado técnico actual. Las piezas huecas están elaboradas con fibras textiles de tejido ultrafino. El ensamblaje del dispositivo protésico se lleva a cabo intraoperativamente según el procedimiento siguiente.

45 Para la implantación el lugar dañado se ajusta con la ayuda de un cincel que se aprieta contra el cartílago y la base ósea de la zona defectuosa. La lámina polimérica con sus piezas huecas se corta al tamaño adecuado. El anclaje del dispositivo protésico se logra aplicando un cemento a base de fosfato cálcico en el espacio subcondral. Luego el tejido cortado se coloca sobre el cemento y queda fijado tras el endurecimiento. Una capa densa de polímero en la cara inferior del tejido impide que las piezas huecas se llenen de cemento. La altura de la capa polimérica se ajusta al cartílago circundante raspando el polímero y presionándolo en el cemento de anclaje. Por último se mezclan
 50 condrocitos recogidos intraoperativamente y aislados y células progenitoras con una matriz gelificante y se aplican al tejido que lleva las piezas huecas. La matriz fibrosa gelificante también se usa para sellar las piezas huecas en una capa fibrosa de orientación aleatoria. El procedimiento operativo se puede efectuar de forma abierta o artroscópica, de manera mínimamente invasiva.

55

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo protésico trifásico para reparar o reemplazar cartílago o tejido cartilaginoso (1), caracterizado porque comprende
- 5 -un armazón polimérico hueco (3) con una serie de piezas huecas altamente orientadas;
 -un componente base (4) de una cerámica sintética para anclar dicho armazón polimérico hueco (3) en o sobre un entorno osteocondral y
 -al menos una capa superficial de fibras orientadas aleatoriamente (2) puesta sobre dicho armazón polimérico hueco (3)
- 10 en el cual más del 50% de dichas piezas huecas altamente orientadas del armazón polimérico hueco (3) está alineado perpendicularmente al plano de la superficie de la articulación.
2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el cual más del 90% y preferiblemente más del 95% de dichas piezas huecas está alineado.
3. Dispositivo según al menos una de las reivindicaciones 1 o 2, en el cual el diámetro del canal interior de las piezas huecas del armazón polimérico hueco (3) está comprendido en un intervalo de 500 nm a 500 µm.
- 20 4. Dispositivo según la reivindicación 3, en el cual el diámetro de dicho canal interior está comprendido en un intervalo de 5 µm a 150 µm.
5. Dispositivo según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual el armazón polimérico hueco (3) está formado por un ensamblaje de tubos orientados.
- 25 6. Dispositivo según la reivindicación 5, en el cual el espacio entre los tubos ensamblados está vacío o lleno de una sustancia seleccionada del grupo formado por polímeros sintéticos, polímeros naturales, polímeros diseñados biológicamente, moléculas de los mismos, biomacromoléculas o cualquier combinación de ellos.
- 30 7. Dispositivo según al menos una de las reivindicaciones 3 a 6, en el cual los canales tienen un espesor de pared que va desde 1 nm hasta 500 µm.
8. Dispositivo según la reivindicación 7, en el cual el espesor de pared está comprendido entre 100 nm y 150 µm.
- 35 9. Dispositivo según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8, en el cual el armazón polimérico hueco es un bloque compacto de polímero con canales.
10. Dispositivo según al menos una de las reivindicaciones 3 a 9, en el cual los canales están formados en un polímero compacto por métodos mecánicos, físicos y/o químicos.
- 40 11. Dispositivo según al menos una de las reivindicaciones 1 a 10, en el cual dicho polímero es poroso.
12. Dispositivo según al menos una de las reivindicaciones 1 a 11, en el cual la distribución de las piezas huecas del armazón (3) es homogénea, aleatoria o sigue un patrón específico.
- 45 13. Dispositivo según al menos una de las reivindicaciones 1 a 12, en el cual dichas piezas huecas del armazón polimérico hueco (3) tienen una altura de 50 µm hasta 10 mm.
- 50 14. Dispositivo según la reivindicación 13, en el cual la altura está comprendida entre 100 µm y 2 mm.
15. Dispositivo según al menos una de las reivindicaciones 1 a 14, en el cual las fibras de la capa superficial (2) comprenden un material seleccionado del grupo formado por polímeros sintéticos, polímeros naturales, polímeros diseñados biológicamente, moléculas de los mismos, biomacromoléculas o cualquier combinación de ellos.
- 55 16. Dispositivo según al menos una de las reivindicaciones 1 a 15, en el cual dicha cerámica sintética comprende al menos fosfato cálcico, sulfato cálcico o carbonato cálcico.
- 60 17. Dispositivo según la reivindicación 16, en el cual dicho fosfato cálcico está seleccionado del grupo formado por bifosfato cálcico dihidrato ($\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$), bifosfato cálcico (CaHPO_4), fosfato alfa-tricálcico (alfa- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), fosfato beta-tricálcico (beta- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), hidroxapatito deficiente en calcio ($\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)\text{OH}$), hidroxapatito ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), apatito carbonatado ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_3(\text{CO}_3)_3(\text{OH})_2$), fluoroapatito ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F},\text{OH})_2$), cloroapatito ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{Cl},\text{OH})_2$), whitlockita ($(\text{Ca},\text{Mg})_3(\text{PO}_4)_2$), fosfato tetracálcico ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$), oxiapatito ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$), pirofosfato betacálcico (beta- $\text{Ca}_2(\text{P}_2\text{O}_7)$), pirofosfato alfa-cálcico, pirofosfato gamma-cálcico, fosfato octacálcico ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \times 5\text{H}_2\text{O}$) y mezclas de los mismos.
- 65

18. Dispositivo según la reivindicación 16, en el cual dicha cerámica sintética comprende componentes metálicos, semimetálicos y/o no metálicos, preferiblemente magnesio, silicio, sodio, potasio, estroncio y/o litio.
- 5 19. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en el cual el material sucedáneo del hueso es muy poroso y tiene los poros interconectados.
20. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en el cual la forma del componente base (4) es cilíndrica o cónica.
- 10 21. Dispositivo según la reivindicación 20, en el cual el diámetro del componente base (4) está comprendido entre 4 y 20 mm, con una altura de 1 a 30 mm.
22. Dispositivo según la reivindicación 21, en el cual el diámetro del componente base (4) está comprendido entre 4 y 20 mm, con una altura de 1 a 10 mm.
- 15 23. Dispositivo según al menos una de las reivindicaciones 1 a 22, en el cual dicha capa superficial (2) tiene un espesor de 1 nm hasta 5 mm.
24. Dispositivo según la reivindicación 23, en el cual dicho espesor está comprendido en el intervalo de 10 µm hasta 2 mm.
- 20 25. Dispositivo según la reivindicación 23 y 24, en el cual dicha capa superficial (2) es inexistente o está formada por el extremo superior del armazón hueco.
- 25 26. Dispositivo según al menos una de las reivindicaciones 1 a 25, en el cual al menos uno de los componentes (2), (3) y (4) tiene una capacidad de absorción de líquidos comprendida en un intervalo del 0,1% hasta el 99,9%.
27. Dispositivo según la reivindicación 26, en el cual dicha capacidad de absorción de líquidos está comprendida en un intervalo del 20,0 al 95,0%.
- 30 28. Dispositivo según la reivindicación 26 o 27, en el cual el líquido es un medio acuoso y/o un fluido corporal.
29. Dispositivo según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el cual los componentes poliméricos están reticulados.
- 35 30. Dispositivo según al menos una de las reivindicaciones anteriores, que además contiene un componente añadido externamente.
31. Dispositivo según la reivindicación 30, en el cual dichos componentes son células de distinto origen.
- 40 32. Dispositivo según la reivindicación 31, en el cual dichas células son autólogas, alógenas, xenógenas, transfectadas y/o diseñadas genéticamente.
33. Dispositivo según la reivindicación 30, 31 o 32, en el cual hay condrocitos, células progenitoras condrales, células pluripotentes, células omnipotentes o combinaciones de las mismas a través de los componentes (2) y/o (3).
- 45 34. Dispositivo según la reivindicación 30, 31 o 32, en el cual hay osteoplastos, células osteoprogenitoras, células madre pluripotentes, células madre omnipotentes o combinaciones de las mismas a través del componente base (4).
- 50 35. Dispositivo según la reivindicación 30, 31 o 32, en el cual hay presencia de sangre o de cualquier fracción de la misma a través del componente base (4).
36. Dispositivo según la reivindicación 30, que contiene compuestos farmacéuticos.
- 55 37. Dispositivo según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el cual hay adicionalmente una capa de barrera entre dicho armazón polimérico hueco (3) y dicho componente base (4).
38. Dispositivo según la reivindicación 37, en el cual dicha capa de barrera es una capa de selección celular.
- 60

Figura 1

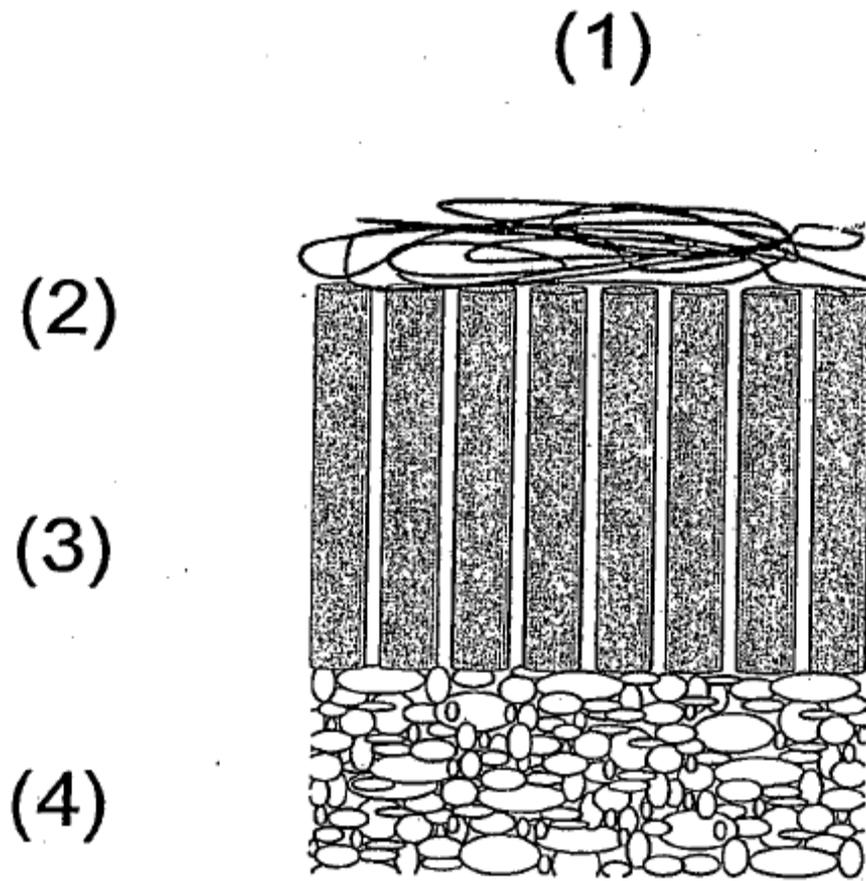


Figura 2

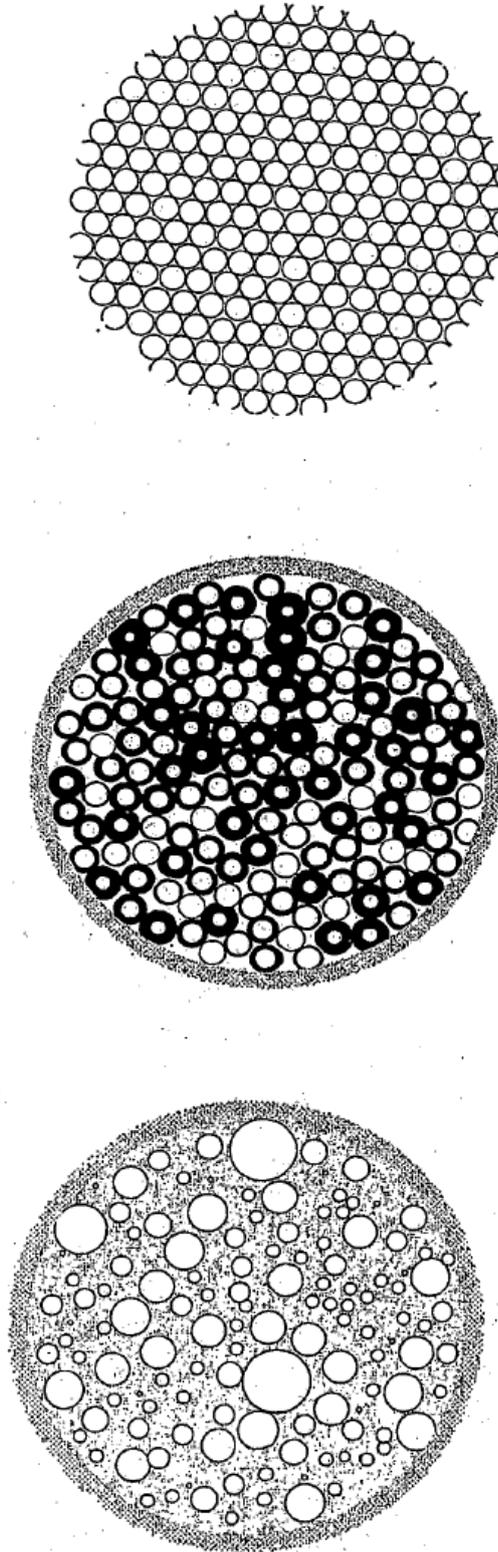


Figura 3

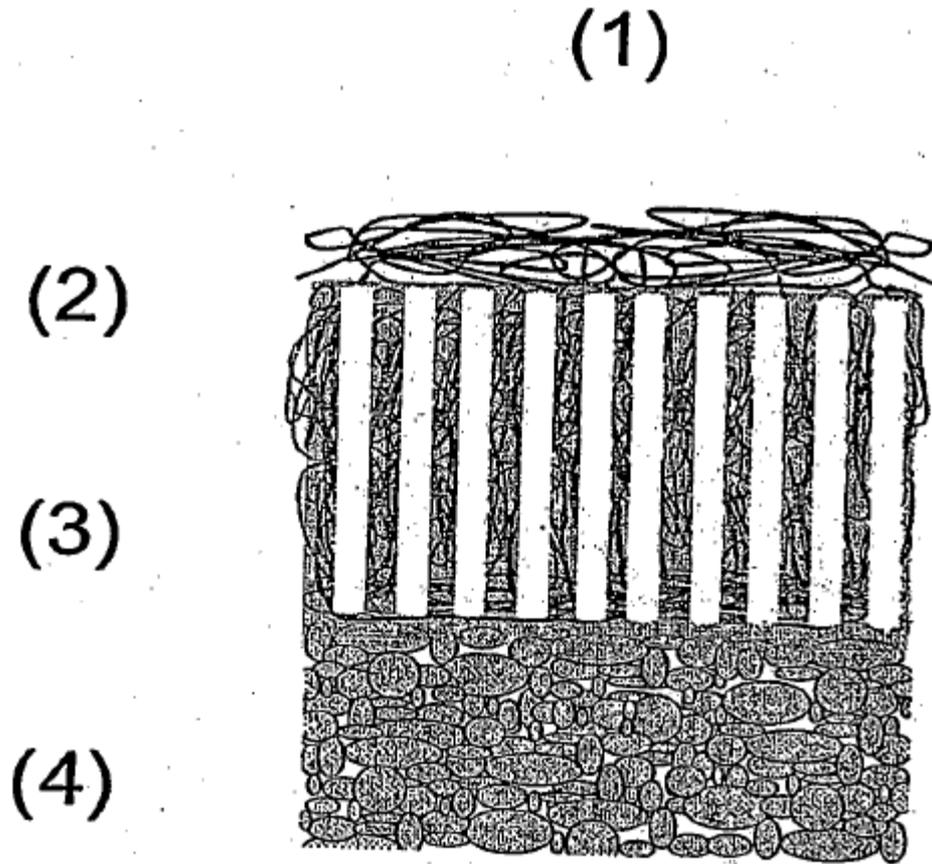


Figura 4

