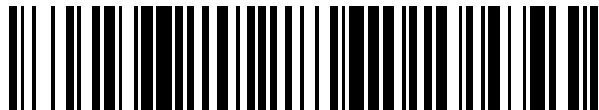


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 359**

51 Int. Cl.:

A61B 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2010 PCT/EP2010/059091**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.01.2011 WO11000788**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2010 E 10728212 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2448498**

54 Título: **Hilo quirúrgico que comprende células y método de fabricación del hilo**

30 Prioridad:

29.06.2009 US 221140 P
06.11.2009 WO PCT/EP2009/007950
06.11.2009 WO PCT/EP2009/007948

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2017

73 Titular/es:

AESULAP AG (33.3%)
Am Aesculap-Platz
78532 Tuttlingen/Donau, DE;
STOCCHERO, ITHAMAR (33.3%) y
B. BRAUN SURGICAL S.A. (33.3%)

72 Inventor/es:

STOCCHERO, ITHAMAR;
ODERMATT, ERICH;
FUNK, LUTZ;
FRIEDRICH, VOLKER y
CASANOVAS ALBALATE, MARTA

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 600 359 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

Hilo quirúrgico que comprende células y método de fabricación del hilo

5 [0001] La presente invención se refiere a un hilo, en particular un hilo médico que comprende células, y a un método para la fabricación del hilo.

[0002] Los dispositivos y métodos para el cierre de heridas son conocidos y típicamente incluyen suturas, grapas y adhesivos de tejido.

10 [0003] El más predominante es el uso de agujas y suturas.
Las suturas generalmente proporcionan una alta resistencia a la tracción.
Además, hay suturas disponibles para casi cualquier tipo de procedimiento quirúrgico.
De acuerdo con esto, las suturas quirúrgicas están disponibles típicamente en un rango de tamaños convencionales.
15 El tamaño de la sutura usada por el cirujano para cualquier procedimiento particular depende del tipo de tejido que va a ser suturado, el tamaño relativo de la estructura del tejido, así como las fuerzas que se aplicarán a la sutura por el tejido aproximado después que el procedimiento quirúrgico haya sido completado.

[0004] De forma similar, el tipo de suturas seleccionadas depende del procedimiento.
20 Las suturas no absorbibles típicamente son usadas para aplicaciones tales como cirugía cardiovascular, cirugía vascular, cirugía ortopédica, cirugía gastrointestinal, y similares.
Las suturas bioabsorbibles típicamente son usadas para aplicaciones tales como cirugía plástica, fijación cutánea y aproximación de determinados tejidos blandos, y similares.
Una sutura bioabsorbible se puede utilizar cuando no se requiere una aproximación o fijación de tejido extendida
25 siempre y cuando la sutura mantenga una fuerza adecuada durante el periodo de curación, y es deseable reemplazar la sutura con tejido autólogo tal como piel o tejido blando durante el proceso de curación.

[0005] Un inconveniente general de las suturas es la dependencia de la técnica de anudado y los factores específicos para el paciente tales como la constitución del tejido o de la piel que ha de ser tratada, dando como
30 resultado un riesgo determinado de formación de cicatrices o dehiscencia aumentada.

[0006] Además, las suturas tienen la máxima reactividad del tejido.
Esto se debe principalmente a que las suturas son reconocidas "per se" como cuerpos extraños en el cuerpo de un
35 paciente (mamífero) y, por lo tanto, pueden provocar respuestas inflamatorias y, en particular, respuestas inmunológicas no deseadas.
Tales respuestas no deseadas pueden llevar a complicaciones postoperatorias que frecuentemente requieren reintervenciones quirúrgicas.

[0007] Un material de sutura cubierto con células que contribuye de una forma biológicamente activa a la reparación
40 de las heridas es conocido a partir de EP 1 634 608 A1.
Sin embargo, cuando se pasa tal material a través de un tejido que ha de ser tratado, siempre existe el riesgo de arrancar las células, lo que reduce el efecto terapéutico de las células y del material, respectivamente.

[0008] WO 2007/111407 A1 se refiere a un hilo quirúrgico abierto poroso cuyos poros hacen la función de espacios
45 en los que las células tisulares se pueden infiltrar después de una operación quirúrgica.

[0009] US 6,174,333 B1 se refiere a un implante para la reparación de un defecto de tejido que comprende una matriz de gel contraída y células madre mesenquimales que están presentes en la matriz de gel.

[0010] WO 2005/055836 A2 se refiere una sutura trenzada activa que tiene una vía de paso para suministrar líquidos
50 terapéuticos, en particular biofármacos tales como células madre.

[0011] US 2005/0182390 A1 divulga un dispositivo implantable de administración de fármacos que comprende un
55 hilo que tiene una pluralidad de orificios pasantes y agentes terapéuticos sólidos tales como células eucarióticas.

[0012] Por lo tanto, el objeto subyacente a la presente invención es proporcionar un material de sutura quirúrgica que evite las desventajas conocidas de la técnica anterior. Además, el objeto de la presente invención también es proporcionar un método correspondiente de fabricación.

[0013] Este objeto se consigue mediante un hilo que es un hilo quirúrgico o un material de sutura quirúrgico.
60 El hilo comprende preferiblemente una estructura de retención celular y células.
En combinación, el hilo puede comprender una estructura de retención de agente y agentes.

[0014] El término "estructura de retención celular", como se utiliza en este caso, se entiende preferiblemente como
65 una estructura que retiene las células o evita que se pierdan, en particular que sean arrancadas durante la implantación o inserción del hilo en el cuerpo de un paciente.

[0015] La estructura de retención celular permite ventajosamente administrar una población eficaz de células a una zona de reparación de tejido con el hilo.

5 [0016] Normalmente, la estructura de retención celular está presente en la superficie del hilo.

[0017] El hilo es colonizado solo parcialmente por las células.

10 [0018] La estructura de retención celular comprende elementos de retención celular, en particular *loci* de retención celular.

Más específicamente, los elementos de retención celular se pueden diseñar como elementos capturadores de células o de adhesión celular.

15 [0019] Además, los elementos de retención celular pueden tener una profundidad entre 50 μm y 1 mm.

Además, los elementos de retención celular puede estar presentes en la superficie del hilo a una distancia mutua entre 100 μm y 3 mm.

20 [0020] Los elementos de retención celular están diseñados como protuberancias, es decir, como elementos que sobresalen de la superficie del hilo.

Por ejemplo, las protuberancias se pueden deber a una textura del hilo, que confiere ventajosamente al hilo un volumen más alto y, de este modo, permite una mejor captura y adhesión de las células y/o agentes.

25 [0021] Asimismo, los elementos de retención celular se pueden diseñar como fibras o partes de las mismas.

Más específicamente, los elementos de retención celular se pueden derivar de fibras que contribuyen a la estructura textil del hilo.

Por ejemplo, los elementos de retención celular pueden estar presentes como fibras que son extraídas del hilo.

30 [0022] En otra forma de realización concebible, los elementos de retención celular están presentes como protuberancias eréctiles, que descansan contra la superficie del hilo.

De este modo, las protuberancias pueden ser levantadas, por ejemplo manualmente o someténdolas a estímulos externos, permitiendo ventajosamente de ese modo un acabado celular dirigido del hilo bajo las protuberancias.

35 [0023] Ventajosamente, los elementos de retención celular también pueden servir como medios de anclaje para el anclaje del hilo en tejidos biológicos, particularmente en tejidos humanos y/o animales.

En otras palabras, el hilo se puede diseñar como un hilo autoanclante o sin nudos.

40 [0024] Generalmente, los elementos de retención celular puede estar presente en diferentes formas y geometrías.

Por ejemplo, los elementos de retención celular pueden ser en forma de blasón, en forma de escudo, en forma de escama, en forma de cuña, en forma de espina, en forma de flecha, en forma de pincho, en forma simétrica, en forma de "V", en forma de "W", y combinaciones de las mismas.

Además, los elementos de retención celular preferiblemente son puntiagudos o cónicos en sus extremos libres.

Además, los elementos de retención celular pueden tener una configuración multi-punta, en particular una configuración de doble punta.

45 Un ejemplo de elementos de retención celular con una configuración de doble punta es la formación en forma de W anteriormente mencionada de los elementos de retención celular.

Los elementos de retención celular que tienen una configuración de doble punta pueden basarse en particular en cortes planos en el hilo, preferiblemente formados con un desplazamiento angular pequeño y en pequeños intervalos entre sí.

50 Además, los elementos de retención celular pueden estar dispuestos en diferentes disposiciones en la superficie del hilo.

Más específicamente, los elementos de retención celular pueden tener una disposición sobre el hilo que es seleccionada del grupo consistente en una disposición de fila, una disposición escalonada, una disposición superpuesta, una disposición desplazada, una disposición desplazada y parcialmente superpuesta, una disposición en zigzag, una disposición aleatoria o arbitraria, una disposición de tipo meandro, una disposición de tipo serpentina, una disposición de tipo sinusal, una disposición en espiral, una disposición helicoidal, y combinaciones de las mismas.

60 [0025] En otra forma de realización, los elementos de retención celular pueden estar dispuestos unidireccionalmente o multidireccionalmente, en particular bidireccionalmente, en la superficie del hilo.

[0026] Según una otra forma de realización preferida, los elementos de retención celular están diseñados como púas, que sobresalen de la superficie del hilo.

65 [0027] Según la invención, las células están fijadas entre los elementos de retención celular y las áreas de superficie, en particular áreas de superficie cortadas, del hilo, que están debajo de los elementos de retención celular y que están preferiblemente cubiertas con los elementos de retención celular que descansan contra la

superficie del hilo.

De este modo, se puede minimizar de forma eficaz el riesgo de una pérdida celular y/o de una pérdida de agentes durante la implantación del hilo y, si procede, durante la cicatrización inicial de una herida.

5 [0028] En otra forma de realización, la estructura de retención celular, en particular los elementos de retención celular de la misma, están formados por medio de moldeado por inyección, extrusión, estampado, presión, corte, láser y similares.

Preferiblemente, la estructura de retención celular está formada por cortes hechos en el hilo.

Más preferiblemente, los elementos de retención celular están diseñados como cortes en el hilo.

10 [0029] Ventajosamente, la estructura de retención celular también puede servir como estructura de retención de agentes. Además, los elementos de retención celular también puede servir como elementos de retención de agentes.

15 [0030] El término "células" abarca una pluralidad de células, es decir al menos dos células. Más preferiblemente, el término "células" significa una población de células.

[0031] El término "agente" abarca una pluralidad de agentes, es decir al menos dos agentes. Además, el término "agente" puede referirse a una combinación de diferentes agentes.

20 [0032] Las células pueden formar una población homogénea o heterogénea. Teniendo en cuenta las características diferentes de los distintos tipos celulares, puede ser preferible que las células estén presentes como una población heterogénea. De esta forma, el hilo puede ventajosamente estar equipado o acabado con características celulares diferentes.

25 [0033] En una forma de realización preferida, el hilo está cargado, en particular inoculado, con las células.

[0034] Típicamente, las células son células viables o vivas.

30 [0035] Generalmente, las células, pueden ser células autólogas, alogénicas, y/o xenogénicas. Sin embargo, para minimizar el riesgo de respuestas inmunológicas, se prefiere especialmente usar células de origen autólogo. Para equipar el hilo con células autólogas, las células se obtienen típicamente de un paciente que va a ser tratado.

35 [0036] Preferiblemente, las células son células somáticas, en particular células estromales, es decir, células de tejido conjuntivo. Más preferiblemente, las células son derivadas de tejido epitelial, tejido endotelial, tejido adiposo, tejido condral, tejido óseo, linajes celulares y combinaciones de los mismos.

[0037] En una forma de realización preferida, las células son células madre, en particular células madre mesenquimales. En principio, las células pueden ser células madre embrionarias y/o adultas.

40 Sin embargo, por cuestiones de ética, las células madre adultas pueden ser preferidas y las células madre embrionarias se pueden excluir preferiblemente.

[0038] En una forma de realización preferida, las células son células madre pluripotentes.

45 El término "células madre pluripotentes" según se usa en la invención se refiere a células madre que son capaces de diferenciar una variedad de tejidos.

[0039] En otra forma de realización preferida, las células son células madre omnipotentes (totipotentes).

50 El término "células madre omnipotentes" según la invención se refiere a células que son capaces de diferenciar cualquier tipo de tejido.

[0040] Preferiblemente, las células madre son derivadas de tejido adiposo, en particular grasa liposucionada, médula ósea, sangre, pulpa dental, córnea, linajes celulares no diferenciados tales como fibroblastos no diferenciados y combinaciones de los mismos.

55 Las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo son especialmente preferidas, debido a su fácil obtención (bien por liposucción o lipectomía), su baja morbilidad de sitio donante y su alto rendimiento celular.

[0041] En otra forma de realización, las células son células diseñadas, en particular células modificadas genéticamente.

60 Por ejemplo, las células se puede diseñar para expresar características de otros tipos celulares que pueden ser preferiblemente seleccionados del grupo consistente en células epiteliales, células endoteliales, condrocitos, osteocitos, fibroblastos, adipocitos, miocitos, neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, hepatocitos, células pancreáticas, células progenitoras de las mismas, células madre de las mismas, y combinaciones de las mismas.

65 [0042] Más específicamente, las células se puede diseñar para segregar factores tales como factores celulares y/o sintéticos.

Los factores se pueden seleccionar del grupo consistente en factores antimicrobianos, en particular factores

antibióticos, factores de desinfección, factores anti-inflamatorios, factores de estimulación de la cicatrización de una herida, factores de crecimiento celular, factores morfogenéticos, citocinas, péptidos, proteínas, componentes extracelulares, factores de diferenciación celular, factores de adhesión celular, factores de reclutamiento celular, factores anestésicos, y combinaciones de los mismos.

5 [0043] Los factores de crecimiento útiles se pueden seleccionar del grupo consistente en factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento transformante (TGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GMCSF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de tipo insulina (IGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), interleucina-1B (IL-1B), interleucina-8 (IL-8), factor de crecimiento nervioso (NGF), y combinaciones de los mismos.

15 [0044] Los componentes extracelulares útiles se pueden seleccionar del grupo consistente en colágeno, reticulina, elastina, vitronectina, fibronectina, laminina, mucopolisacáridos tales como ácido hialurónico, sales de los mismos y combinaciones de los mismos.

[0045] Los factores de adhesión celular útiles pueden ser péptidos que tienen una secuencia de aminoácidos que comprende arginina, glicina y ácido aspártico.

20 [0046] Además, las células pueden ser diseñadas, en particular genéticamente modificadas, para llevar agentes medicinales o farmacéutico, en particular terapéuticos, tales como agentes quimioterapéuticos y/o agentes radioterapéuticos.
Los agentes útiles se pueden seleccionar del grupo consistente en cisplatina, carboplatina, paclitaxel, Iridium-192; Iodine-125 y combinaciones de los mismos.

25 [0047] En una forma de realización preferida especialmente, las células son seleccionadas del grupo consistente en células epiteliales, células endoteliales, condrocitos, osteocitos, fibroblastos, adipocitos, miocitos, neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, hepatocitos, células pancreáticas, células progenitoras de las mismas, células madre de las mismas, células diseñadas, en particular genéticamente modificadas, células de las mismas, y combinaciones de las mismas.

[0048] En otra forma de realización, el hilo puede comprender un recubrimiento, preferiblemente un recubrimiento que facilita, refuerza y/o mejora la adherencia de las células.

35 Por ejemplo, el material de recubrimiento se puede seleccionar del grupo consistente en péptidos, proteínas de matriz extracelular, en particular de células eucariotas, anticuerpos, antígenos de proteínas, azúcares, lípidos y combinaciones de los mismos.

Los péptidos útiles pueden ser péptidos que tienen una secuencia de aminoácidos que comprende arginina, glicina y ácido aspártico.

40 Las proteínas extracelulares útiles son seleccionadas del grupo consistente en colágeno, vitronectina, fibronectinas, lamininas, sales de los mismos y combinaciones de los mismos.

Para el revestimiento, el hilo puede ser, por ejemplo, empapado o sumergido en un caldo del material de recubrimiento.

45 [0049] Como se ha mencionado anteriormente, el hilo puede comprender agentes, en particular factores, además de las células.

Más específicamente, el hilo puede estar equipado o acabado, en particular cargado, con agentes.

Esto es útil particularmente para conferir las características deseadas al hilo, en particular en términos terapéuticos.

Los agentes útiles pueden ser agentes que fomentan la colonización celular del hilo.

50 Además, los agentes útiles pueden ser agentes que inducen la diferenciación de células madre y/o la expresión de características celulares tales como la secreción de sustancias deseadas, por ejemplo péptidos, proteínas, citocinas y similares.

[0050] Preferiblemente, los agentes útiles son factores que son seleccionados del grupo consistente en factores antimicrobianos, en particular antibióticos, factores de desinfección, factores anti-inflamatorios, factores de promoción de cicatrización de una herida, factores de crecimiento celular, factores morfogenéticos, citocinas, péptidos, proteínas, componentes extracelulares, factores de diferenciación celular, factores de adhesión celular, factores de reclutamiento celular, factores anestésicos y combinaciones de los mismos.

60 [0051] Los factores de crecimiento útiles se pueden seleccionar del grupo consisten en factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento transformante (TGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GMCSF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de tipo insulina (IGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), interleucina-1B (IL-1B), interleucina-8 (IL-8), factor de crecimiento nervioso (NGF), y combinaciones de los mismos.

65

[0052] Los componentes extracelulares útiles se pueden seleccionar del grupo consistente en colágeno, reticulina, elastina, vitronectina, fibronectina, laminina, mucopolisacáridos tales como ácido hialurónico, sales de los mismos y combinaciones de los mismos.

5 [0053] Los factores de adhesión celular útiles pueden ser péptidos que tienen una secuencia de aminoácidos que comprende arginina, glicina y ácido aspártico

[0054] En otra forma de realización, los agentes son agentes medicinales o farmacéuticos, particularmente terapéuticos.

10 Los agentes útiles pueden ser agentes quimioterapéuticos y/o agentes radioterapéuticos, en particular seleccionados del grupo consistente en cisplatina, carboplatina, paclitaxel, Iridium-192; Iodine-125 y combinaciones de los mismos.

[0055] En otra forma de realización, el hilo se puede diseñar como un hilo absorbible, parcialmente absorbible o no absorbible.

15 Además, el hilo puede ser un hilo natural o sintético.

[0056] En una forma de realización preferida, el hilo está hecho de un material no absorbible que es preferiblemente seleccionado del grupo consistente en poliolefinas tales como polietileno, polipropileno, difluoruro de polivinilideno (PVDF), politetrafluoroetileno (PTFE), en particular politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), politetrafluoropropileno o polihexafluoropropileno, poliésteres tal como tereftalato de polietileno, tereftalato de polipropileno o tereftalato de polibutileno, poliamidas tales como nilón 6 o nilón 6.6, poliuretano, seda, algodón, copolímeros de los mismos y combinaciones de los mismos.

Se prefieren especialmente el nilón, la seda, el poliéster, el algodón o una mezcla de poliéster y algodón.

25 [0057] Más específicamente, el hilo puede estar hecho de un polietileno seleccionado del grupo consistente en polietileno de baja densidad (LDPE), polietileno de alta densidad (HDPE), polietileno de alto peso molecular (HMWPE), polietileno de peso molecular ultra alto (UHMWPE), y combinaciones de los mismos.

[0058] En otra forma de realización preferida, el hilo puede estar hecho de un material absorbible, tal como un polihidroxialcanoato.

30 Más específicamente, el hilo puede estar hecho de un material absorbible que es preferiblemente seleccionado del grupo consistente en poliglicólido, poliláctido, poli-ε-caprolactona, carbonato de politrimetileno, poliparadiioxanona, poli-3-hidroxibutirato, poli-4-hidroxibutirato, copolímeros de los mismos y combinaciones de los mismos.

Un copolímero preferido está hecho de glicólido y lactida, en particular en una proporción en peso de 9:1 a 1:9.

35 Otro copolímero preferido está hecho de glicólido y ε-caprolactona.

[0059] El término "copolímero" según la invención se entiende preferiblemente como un polímero que está compuesto por al menos dos unidades monoméricas diferentes.

Así, los tripolímeros, tetrapolímeros y similares también pueden estar incluidos en el término "copolímero".

40 Más específicamente, un copolímero al que se hace referencia en esta invención puede estar presente como un copolímero aleatorio, copolímero alternante, copolímero de bloque o segmentado o copolímero de injerto.

Además, el copolímero puede tener una estructura isotáctica, sindiotáctica o atáctica.

[0060] En otra forma de realización preferida, el hilo está diseñado como una fibra o monofilamento, pseudo monofilamento o multifilamento.

45 Más específicamente, el hilo se puede diseñar como un hilo trenzado o retorcido.

Un pseudo monofilamento se entiende preferiblemente como un multifilamento cubierto por una vaina, recubrimiento, envoltura y similares.

50 [0061] Además, el hilo puede estar presente en un estado no estirado o extraído.

Sin embargo, en vista de la estabilidad mecánica, en particular de la resistencia a la tracción, del hilo, resulta ventajoso que el hilo se diseñe como un hilo extraído.

A este respecto, puede ser ventajoso que el hilo comprenda elementos de retención celular, que son formados, en particular cortados, en el hilo cuando el hilo está presente en un estado no estirado, donde el hilo es extraído después de la formación de los elementos de retención celular.

55 En otras palabras, el hilo puede ser obtenido u obtenible por un método que incluye los pasos de:

- a) formación, en particular corte, de elementos de retención celular en un hilo no estirado, y
- b) extracción del hilo.

60 [0062] Además, el hilo puede estar presente como un hilo con una estructura núcleo-vaina.

A este respecto, la estructura de retención celular, en particular elementos de retención celular de la misma, son típicamente derivados del material de la vaina.

[0063] En general, el hilo según la invención se puede aplicar a varios campos de aplicación médica, en particular, quirúrgica.

65 En particular, el hilo se puede aplicar en el campo de la hemostasis, cirugía invasiva mínima, cirugía laparoscópica,

5 cirugía del tracto gastrointestinal, cirugía del tracto urogenital, cirugía del tracto respiratorio, cirugía ocular, cirugía vascular, cirugía plástica y/o reconstructiva, cirugía en el tejido muscular, tejido epitelial, tejidos de nervio y/o en el campo de la reparación de tendones, aponeurosis, tejido óseo, tejido conjuntivo y/o tejido cartilaginoso, preferiblemente en el campo del tratamiento de defectos de disco intervertebral y/o defectos de cartilago articular, en particular en el campo del tratamiento de los defectos de cartilago meniscal.

[0064] Según una forma de realización particularmente preferida, el hilo está diseñado como un relleno, en particular como un relleno quirúrgico, preferiblemente en el campo de la cirugía plástica y/o reconstructiva.

10 Más específicamente, el hilo se puede utilizar para rellenar, y así estrechar y/o suavizar, áreas del cuerpo tales como arrugas y/o pliegues para minimizar su apariencia y, así, contribuir a un mejor resultado en términos cosméticos.

[0065] En otra forma de realización, la estructura de retención celular es derivada de una estructura tridimensional, en particular en forma de andamio, del hilo.

Por ejemplo, el hilo se puede tejer en una cesta o tubo.

15 Tales formas de realización del hilo son particularmente útiles para el relleno, y por lo tanto, estrechamiento y/o suavizamiento, de áreas del cuerpo más grandes tales como la malar, la de la nariz, la de la barbilla y/o la mamaria.

[0066] En principio, el hilo se puede insertar en el cuerpo de un paciente mediante cirugía laparoscópica, cirugía mínimamente invasiva y similares.

20 [0067] En otra forma de realización, el hilo está conectado a un instrumento quirúrgico, preferiblemente una aguja o cánula quirúrgica.

[0068] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un equipo quirúrgico que comprende un hilo según la presente invención y un instrumento quirúrgico, preferiblemente una aguja quirúrgica o cánula quirúrgica.

25 El hilo puede ser ventajosamente colocado en el interior del instrumento quirúrgico o estar conectado a él cuando se introduce en el tejido.

Respecto a los detalles y ventajas adicionales, en particular respecto al hilo, se hace referencia en su totalidad a la descripción precedente.

30 [0069] Además, la presente invención también se refiere a un método para la fabricación de un hilo según la presente invención.

Para este propósito, un hilo que comprende una estructura de retención celular está acabado o equipado con células.

35 [0070] En general, el acabado se puede realizar antes de la implantación del hilo, en particular inmediatamente antes de una operación.

Como alternativa o en combinación, el acabado se puede realizar después de la implantación del hilo.

40 [0071] Más preferiblemente, el hilo está cargado, en particular inoculado, con las células.

[0072] En una forma de realización preferida, el hilo se incuba en presencia de un medio de cultivo que incluye las células.

Más específicamente, el hilo se puede sumergir en un medio de cultivo con las células.

45 Como alternativa, un medio de cultivo que incluye las células se puede inocular sobre el hilo.

[0073] Para facilitar la colonización celular del hilo, el hilo se puede incubar en presencia de un medio de cultivo que incluye las células durante 1 a 14 días, en particular de 2 a 10 días, preferiblemente de 2 a 7 días.

50 [0074] El medio de cultivo puede adicionalmente incluir agentes tal y como se describe en la descripción precedente.

[0075] Después de la incubación, el hilo puede ser lavado, preferiblemente para eliminar los componentes no deseados que pueden ser en particular derivados de un medio de cultivo.

55 [0076] El medio de cultivo puede estar presente como una solución o suspensión.

[0077] Según una forma de realización especialmente preferida, el hilo se sumerge en una solución con una concentración de las células que es suficiente para cubrir el hilo el tiempo necesario para que las células se adsorban al hilo.

60 [0078] Para un acabado celular del hilo, generalmente puede ser preferido usar una solución que contiene células o una suspensión que contiene células, preferiblemente con una concentración celular de 50000 células por ml.

[0079] Además, una estructura de retención celular, en particular elementos de retención celular de la misma, pueden ser recubiertos, en particular prereducidos, con las células.

65 El recubrimiento se puede realizar entre los elementos de retención celular y las superficies del hilo, que están

debajo de los elementos de retención celular.

[0080] Respecto a los detalles y ventajas adicionales, en particular respecto al hilo y a las células, se hace referencia en su totalidad a la descripción precedente.

[0081] También se describe un método para la reparación de tejidos, en particular para el cierre de bordes de heridas, que comprende el paso de insertar un hilo según la invención en un tejido que ha de ser reparado, en particular en los bordes de herida que ha de ser cerrada.

[0082] Más específicamente, el hilo puede ser insertado, ventajosamente por medios endoscópicos, en un órgano, por ejemplo para favorecer la regeneración de un tejido.

Para este propósito, el hilo preferiblemente comprende células diseñadas para segregar factores de crecimiento tales como factores de crecimiento vascular con el objetivo de favorecer el crecimiento vascular local en una área que necesita suministro de sangre, tal como un corazón isquémico o un área recién trasplantada.

[0083] En otra forma de realización, el hilo se puede insertar en el tejido para inhibir la proliferación celular, por ejemplo para tratamientos cancerosos.

Con este fin, el hilo preferiblemente comprende células madre que están diseñadas para llevar una sustancia citotóxica.

[0084] El hilo se puede insertar mediante un instrumento quirúrgico adecuado tal como una aguja o cánula quirúrgica.

[0085] Además, se describe un método para rellenar un área del cuerpo, como por ejemplo arrugas, pliegues, el área malar, la nariz, la barbilla, el área mamaria y similares, que comprende el paso de la colocación de un hilo según la presente invención en un área del cuerpo que ha de ser rellenada.

[0086] El hilo se puede colocar en el área del cuerpo deseada de forma mínimamente invasiva.

[0087] En una forma de realización ventajosa, se puede inducir a las células, mediante la administración de agentes útiles, particularmente factores, para que expresen características deseadas, por ejemplo, para segregar sustancias terapéuticas y/o, cuando las células estén presentes como células madre, para favorecer su diferenciación a un tipo de célula deseada.

Como alternativa o en combinación, el hilo ya puede estar acabado con agentes y factores útiles, respectivamente.

[0088] Respecto a las otras características y ventajas, en particular respecto al hilo, se hace referencia en su totalidad a la descripción precedente.

[0089] Otras características y ventajas de la invención se harán aparentes a partir de la descripción siguiente de formas de realización preferidas y en referencia a los ejemplos y descripciones de las figuras conjuntamente con las características de las reivindicaciones dependientes y la figura.

[0090] La figura muestra esquemáticamente:

Figura 1: una forma de realización del hilo según la invención.

Descripción de la figura

[0091] La Figura 1 muestra esquemáticamente una forma de realización alternativa de un hilo 100 según la presente invención.

El hilo 100 comprende una estructura de retención celular 110 que tiene elementos de retención celular 115 en forma de protuberancias, preferiblemente en forma de púas.

Las células 120 están fijadas entre las protuberancias 115 y áreas de superficie 108 del hilo bajo las protuberancias 115.

De este modo, el riesgo de una pérdida celular, en particular por arancamiento de las células 120 durante la inserción del hilo 100, se puede minimizar eficazmente.

[0092] El hilo 100, como se representa en la figura 1, es útil especialmente como producto de relleno quirúrgico, en particular para rellenar áreas pequeñas del cuerpo.

De este modo, el hilo 100 se puede aplicar, por ejemplo, al campo de la cirugía plástica y/o reconstructiva, particularmente para tratar arrugas y pliegues con el objetivo de minimizar su apariencia.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Hilo quirúrgico (100) que comprende una estructura de retención celular (110) y células (120), donde la estructura de retención celular (110) comprende elementos de retención celular (115) que sobresalen de la superficie del hilo (100), **caracterizado por el hecho de que** el hilo (100) está colonizado sólo parcialmente por las células (120), y las células (120) están fijadas entre los elementos de retención celular (115) y áreas de superficie del hilo bajo los elementos de retención celular (115).
- 10 2. Hilo (100) según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** los elementos de retención celular (115) son derivados de fibras, que contribuyen preferiblemente a la estructura textil del hilo (100).
- 15 3. Hilo (100) según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por el hecho de que** los elementos de retención celular (115) están diseñados como púas, que sobresalen de la superficie del hilo (100).
- 20 4. Hilo (100) según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** las células (120) son de origen autólogo, alogénico y/o xenogénico, preferiblemente de origen autólogo.
- 25 5. Hilo (100) según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** las células (120) son células somáticas, en particular células estromales, preferiblemente derivadas de tejido epitelial, tejido endotelial, tejido adiposo, tejido condral, tejido óseo, córnea, pulpa dental, médula ósea, sangre, linajes celulares, o combinaciones de los mismos.
- 30 6. Hilo (100) según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** las células (120) son células madre, en particular células madre adultas, preferiblemente células madre mesenquimales.
- 35 7. Hilo (100) según la reivindicación 6, **caracterizado por el hecho de que** las células madre son derivadas de tejido adiposo, en particular grasa liposucionada, médula ósea, sangre, córnea, pulpa dental y/o linajes celulares no diferenciados, en particular fibroblastos no diferenciados.
- 40 8. Hilo (100) según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** las células (120) son seleccionadas del grupo consistente en células epiteliales, células endoteliales, condrocitos, osteocitos, fibroblastos, adipocitos, miocitos, neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, hepatocitos, células pancreáticas, células progenitoras de las mismas, células madre de las mismas, diseñadas, en particular genéticamente modificadas, células de las mismas y combinaciones de las mismas.
- 45 9. Hilo (100) según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el hilo (100) es un monofilamento, pseudo-monofilamento o multifilamento, en particular un multifilamento trenzado o retorcido.
- 50 10. Hilo (100) según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el hilo (100) está hecho de un material no absorbible que es preferiblemente seleccionado del grupo consistente en poliolefinas, tales como polietileno, polipropileno, difluoruro de polivinilideno, politetrafluoroetileno, en particular politetrafluoroetileno expandido, politetrafluoropropileno o polihexafluoropropileno, poliésteres tales como tereftalato de polietileno, tereftalato de polipropileno o tereftalato de polibutileno, poliamidas tales como nilón 6 o nilón 6.6, poliuretano, seda, algodón, copolímeros de los mismos, y combinaciones de los mismos.
- 55 11. Hilo (100) según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el hilo (100) está hecho de un material absorbible que es preferiblemente seleccionado del grupo consistente en poliglicólido, poliláctido, poli-ε-caprolactona, carbonato de politrimetileno, poliparadioxanona, poli-3-hidroxitirato, poli-4-hidroxitirato, copolímeros de los mismos y combinaciones de los mismos.
- 60 12. Hilo (100) según una de las reivindicaciones anteriores para usar como un relleno quirúrgico, en particular en el campo de la cirugía plástica y/o cirugía reconstructiva, preferiblemente para minimizar el aspecto de arrugas y/o pliegues.
13. Equipo quirúrgico que comprende al menos un instrumento quirúrgico, en particular al menos una aguja quirúrgica o al menos una cánula quirúrgica, e hilo (100) según una de las reivindicaciones anteriores.
14. Método para la fabricación de un hilo (100) según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado por el hecho de que** un hilo (100) que comprende una estructura de retención celular (110) es equipado con células (120).

Figura 1

