

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 988**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61F 2/02 (2006.01)

A61K 35/12 (2015.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2007 PCT/IL2007/001471**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2008 WO08065660**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2007 E 07827444 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2104492**

54 Título: **Suministro de oxígeno para el transplante celular y la vascularización**

30 Prioridad:

28.11.2006 US 861592 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2018

73 Titular/es:

**BETA O2 TECHNOLOGIES LTD. (100.0%)
58B HA'AMAL STREET P.O. BOX 3226, KIRYAT
ARYEH
49513 PETACH TIKVA, IL**

72 Inventor/es:

**ROTEM, AVI;
SCHNEIDER, CHANAN;
BARKAI, URIEL;
EVRON, YOAV;
VARDI, PNINA y
BLOCH, KONSTANTIN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 659 988 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).

Suministro de oxígeno para el trasplante celular y la vascularización**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere en general a dispositivos médicos implantables. Específicamente, la presente invención se refiere a un aparato según la reivindicación 1, por ejemplo, las células de islotes pancreáticos trasplantados.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El oxígeno es esencial para muchos procesos fisiológicos y metabólicos, incluyendo el metabolismo aeróbico. La falta de oxígeno a menudo conduce a la lesión celular o la muerte. La provisión de oxígeno es un componente vital en el mantenimiento de las células trasplantadas.

[0003] El éxito de muchos trasplantes encuentra dificultades no sólo debido a rechazos de injerto de acogida, sino también a causa de condiciones isquémicas generadas por el suministro de oxígeno insuficiente al trasplante.

[0004] En las personas sanas, la liberación de insulina se regula a fin de mantener los niveles de glucosa en sangre en el intervalo de aproximadamente 70 a 110 miligramos por decilitro. En los diabéticos, la insulina o bien no se produce en absoluto (diabetes tipo I), o las células del cuerpo no responden adecuadamente a la insulina que se produce (diabetes Tipo II). El resultado es niveles de glucosa en sangre elevados. La publicación PCT WO 01/50983 a Vardi et al., y la solicitud de patente de EE.UU. Ser. N° 10/466.069 en la fase nacional, que se asignan al cesionario de la presente solicitud, describen un dispositivo implantable que comprende una cámara para contener células funcionales y un generador de oxígeno para proporcionar oxígeno a las células funcionales. En una realización, el generador de oxígeno se describe por comprender células fotosintéticas que convierten el dióxido de carbono en oxígeno cuando son iluminadas. En otra realización, el generador de oxígeno se describe por comprender electrodos que producen oxígeno por electrólisis.

[0005] La solicitud de patente US 2005/0136092 a Rotem describe un aparato que incluye una cámara, que está adaptado para ser implantado en un cuerpo de un individuo, incluyendo la cámara células funcionales y elementos que contienen clorofila que comprenden la clorofila de fotoautótrofa obligado. Típicamente, los elementos que contienen clorofila incluyen células intactas fotosintéticas y/o cloroplastos aislados. Los elementos que contienen clorofila proporcionan oxígeno a las células funcionales y/o consumen dióxido de carbono producido por las células funcionales. La cámara tiene una o más paredes que están adaptadas para ser permeables a los nutrientes y sustancias producidas o secretadas por las células. Las paredes también típicamente inmunoaíslan las células de los constituyentes del cuerpo. La cámara está adaptada para ser implantada bajo la piel del sujeto, o en el peritoneo. El aparato comprende además una fuente de luz que está adaptada para proporcionar luz a los elementos que contienen clorofila. La cámara puede comprender un sensor de oxígeno que detecta una concentración de oxígeno en la proximidad de las células funcionales, y/o en la proximidad de los elementos que contienen clorofila. La proporción de la luz en la serie de pulsos generalmente reduce el consumo de energía del aparato, y/o proporciona un control de la cantidad de oxígeno producido por los elementos que contienen clorofila, y/o proporciona un control de la cantidad de dióxido de carbono consumido por los elementos que contienen clorofila. En la invención, la cámara comprende un depósito de oxígeno, que típicamente puede comprender un material que almacena y libera oxígeno, tal como en respuesta a una concentración de oxígeno en la proximidad del depósito. El depósito de oxígeno típicamente almacena oxígeno producido por los elementos que contienen clorofila que se encuentra en exceso de las necesidades actuales de las células funcionales, y libera el oxígeno almacenado si se genera más tarde oxígeno insuficiente por los elementos que contienen clorofila.

[0006] La publicación PCT WO 06/059322 a Evron et al. describe un aparato que incluye una cámara que se adapta para implantarse en un cuerpo de un individuo. La cámara incluye células funcionales y elementos que contienen clorofila que comprenden clorofila de un fotoautótrofa obligado. También se describen otras realizaciones.

[0007] La patente de EE.UU. 5.713.888 a Neuenfeldt et al. describe un conjunto de implante para un tejido huésped. El conjunto de implante comprende una bolsa que incluye medios de pared que definen una cámara para contener un segundo miembro. El medio de pared incluye una membrana vascularizante exterior que tiene una conformación que resulta en el crecimiento de estructuras vasculares por el tejido huésped, cerca de una interfaz entre la membrana vascularizante y el tejido huésped. El conjunto incluye un segundo miembro que se puede insertar de manera amovible en la cámara que incluye un interior para recibir células y medios de pared que definen una membrana inmuno-aislante que aísla las células de la respuesta inmune del tejido de huésped.

[0008] La patente de EE.UU. 6.368.592 de Colton et al. describe técnicas para el suministro de oxígeno a las células in vitro o in vivo mediante la generación de oxígeno con un generador de oxígeno que electroliza agua en oxígeno e hidrógeno. El generador de oxígeno se describe como el suministro de oxígeno a las células contenidas en una cámara de encapsulación para implantación en el cuerpo, tal como una cámara de inmunoaíslamiento limitada por

una capa de barrera semipermeable que permite que componentes seleccionados entren y salgan de la cámara. Una molécula bioactiva puede estar presente con las células. La Patente de Estados Unidos 4.721.677 de Clark, Jr. et al. describe un biosensor implantable y método para productos de percepción, tales como peróxido de hidrógeno, generados a partir de una reacción enzimática entre un analito, como glucosa, y una enzima en presencia de oxígeno. El biosensor se describe por estar equipado con una cámara cerrada para contener oxígeno, y puede ser adaptado para la extracción de oxígeno de un tejido animal adyacente al recipiente. El biosensor está configurado para detectar ópticamente o eléctricamente productos generados a partir de la reacción enzimática, que sirven como una función del analito.

[0009] La patente US 6.960.351 de Dionne et al. describe un vehículo inmunoaislante para la implantación en un individuo de células que producen un producto necesario o proporcionan una función metabólica necesaria. El vehículo está compuesto de una región de núcleo que contiene células aisladas y materiales suficientes para mantener las células, y una región permselectiva, biocompatible, periférica libre de las células aisladas, que inmunoaisla el núcleo pero permite la administración del producto secretado o función metabólica al individuo. El vehículo se describe por estar particularmente bien adaptado a la administración de insulina de los islotes inmunoaislados de Langerhans, y por utilizarse de manera ventajosa para la administración de los productos de alto peso molecular, tales como productos más grandes que IgG. Un método de fabricación de un vehículo implantable biocompatible inmunoaislante se describe también, que consiste en una primera realización de un proceso de co-extrusión, y en una segunda realización de un proceso en pasos. Se describe un método para aislar células dentro de un vehículo implantable biocompatible, inmunoaislante, que protege a las células aisladas de ataque por el sistema inmune de un individuo en el que se implanta el vehículo. Se describe un método de proporcionar un producto biológico necesario o función metabólica a un individuo, que comprende implantar en el individuo un vehículo inmunoaislante que contiene células aisladas, que producen el producto o proporcionan la función metabólica.

[0010] La patente '351 describe un vehículo que proporciona, en al menos una dimensión, proximidad suficientemente estrecha de cualesquiera células aisladas en el núcleo a los tejidos circundantes del receptor, incluyendo el torrente sanguíneo del receptor, con el fin de mantener la viabilidad y función de las células aisladas. Sin embargo, las limitaciones de difusión de los materiales utilizados para formar el vehículo no prescriben en todos los casos únicamente sus límites configuracionales. Ciertos aditivos se pueden utilizar que alteran o mejoran las propiedades de difusión, o propiedades de nutrientes o de transporte de oxígeno, del vehículo de base. Por ejemplo, el medio interno se puede complementar con perfluorocarbonos saturados con oxígeno, reduciendo así las necesidades de contacto inmediato con el oxígeno transportado por la sangre. Esto se describe por permitir que las células aisladas o tejidos permanezcan viables mientras, por ejemplo, un gradiente de angiotensina se libera desde el vehículo a los tejidos circundantes, estimulando el crecimiento hacia dentro de los capilares.

[0011] Referencias y métodos para la utilización de perfluorocarbonos se describen en Faithful, N.S. Anaesthesia, 42, pp.

[0012] 234-242 (1987) y la NASA Tech Briefs MSC-21480, U.S. Govt.

[0013] Printing Office, Washington, D. C. 20402.

[0014] La solicitud de patente US 2005/0025680 a Monzyk et al. describe una célula fotolítica y un pulmón artificial fotolítico que incorpora una célula de este tipo. El pulmón artificial fotolítico convierte el agua en oxígeno para la absorción de sangre, regula el pH, elimina el dióxido de carbono, y coproduce energía eléctrica. El pulmón artificial fotolítico incluye una célula fotolítica donde ocurren todas las reacciones químicas. Además, Monzyk describe materiales fotolíticamente sensibles para generación de oxígeno. Estos materiales son útiles para fabricación de pulmón artificial libre de gas. La célula fotolítica se describe como útil para dirigir las reacciones químicas en otros órganos además de los pulmones, y para mantener el aire de respiración en sistemas confinados.

[0015] Las siguientes patentes y solicitudes de patente pueden ser de interés:

Patente US 5.614.378 para Yang et al. Patente US 6.268.161 de Han, et al. Patente US 6.383.478 a Prokop, et al. Patente US 6.630.154 a Fraker, et al.
Solicitud de patente US 2003/0113302 a Revazova, et al.
Solicitud de patente US 2006/0024276 a Ricordi, et al.

[0016] Los siguientes artículos pueden ser de interés: Kaisers U et al, "Liquid ventilation", British Journal of Anaesthesia 91 (1): 143-151 (2003).

[0017] Lacy PE et al, "Maintenance of normoglycemia in diabetic mice by subcutaneous xenografts of encapsulated islets," Science 1782-4 (1991) Silva Al et al., "An overview on the development of a bioartificial pancreas as a treatment of insulin-dependent diabetes mellitus," Med Res Rev 26 (2): 181-222 (2006).

[0018] Además, el documento US-B1-6.368.592 se dirige a un dispositivo para la administración de oxígeno in situ a

las células en el cuerpo de un organismo por medio de una cámara de encapsulación tal como una cámara de inmunoaislamiento limitada por una capa de barrera semipermeable.

[0019] Además, el documento WO-A1-01/50983 se dirige a un dispositivo para implantación en el cuerpo que comprende una cámara que contiene células y un generador de oxígeno para proporcionar oxígeno a las células. El documento WO2006/080009 da a conocer un biorreactor implantable de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0020] La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. La invención presente, un aparato para contener células trasplantadas comprende una carcasa que se designa para la implantación en el cuerpo de un paciente. La carcasa está acoplada a células funcionales, así como a un suministro limitado de oxígeno, que suministra oxígeno a las células. Típicamente, el suministro de oxígeno está configurado para sostener las células funcionales para un período de al menos doce horas, por ejemplo, al menos varias semanas o meses, pero no para toda la vida de las células dentro del cuerpo del paciente. Durante el período en el que el suministro de oxígeno suministra oxígeno a las células, las células normalmente secretan factores que inducen la vascularización en tejido fibrótico que rodea la carcasa. Una vez que el tejido fibrótico se ha convertido en vascularizado, las células trasplantadas generalmente sobreviven debido a la transferencia de oxígeno del tejido recién vascularizado, incluso después de el suministro de oxígeno ya no suministra oxígeno.

[0021] Según sea apropiado para una aplicación dada, las células funcionales pueden estar dispuestas dentro de la carcasa. El suministro de oxígeno está dispuesto fuera de la carcasa, y se acopla a la misma a través de un tubo de pequeño diámetro. Las células funcionales están dispuestas típicamente dentro de la carcasa en un líquido o gel, tal como alginato, agarosa, o polietilenglicol (PEG) y/o se dispersa en una matriz fibrilar biodegradable o no biodegradable tridimensional. El suministro de oxígeno puede comprender un sistema de fotosíntesis tales como fotosíntesis de algas y una fuente de luz, por ejemplo, como se describe en la publicación PCT WO 01/50983 a Vardi et al., o solicitud de patente US 2005/0136092 a Rotem. El suministro de oxígeno puede comprender un generador de oxígeno que electroliza agua en oxígeno e hidrógeno, por ejemplo, como se describe en la patente US 6.368.592 a Colton et al., o en la publicación PCT WO 01/50983 a Vardi et al..

[0022] En la presente invención, el suministro de oxígeno comprende un recipiente que comprende oxígeno gaseoso. El recipiente está acoplado típicamente para suministrar oxígeno a las células funcionales a través de un solubilizante de oxígeno tal como una membrana de caucho de silicona permeable al gas. El suministro de oxígeno puede comprender un generador de química de oxígeno, que libera oxígeno como resultado de una reacción química. Para aplicaciones en las que las células funcionales están en islotes de Langerhans, el suministro de oxígeno típicamente suministra oxígeno a los islotes a una velocidad de entre aproximadamente 30 y 7.000 micromoles/hora por cada 100.000 islotes trasplantados, por ejemplo, aproximadamente 500-1.000 micromoles/hora por 100.000 islotes, o de otra manera adecuada en función del tipo y número de células funcionales y/o el peso corporal del paciente. Las tasas de suministro de oxígeno mencionadas anteriormente corresponden a la tasa de consumo de oxígeno (OCR) de los islotes. Típicamente, la tasa de consumo de oxígeno de los islotes (que tienen aproximadamente 2.000 células por islote) es de aproximadamente 450 picomoles/hora por islote. Por ejemplo, cuando la carcasa comprende un millón de células funcionales (es decir, típicamente aproximadamente 500 islotes), la tasa de consumo de oxígeno es aproximadamente 150-300 (por ejemplo, 225) nanomoles/hora por millón de células de los islotes.

[0023] La presente invención se entenderá más completamente de la siguiente descripción detallada de formas de realización de la misma, tomadas junto con los dibujos, en los que:

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0024]

La Fig. 1 es una ilustración esquemática de una carcasa acoplada a células funcionales y un suministro de oxígeno; y

La Fig. 2 es una ilustración esquemática de una carcasa acoplada a células funcionales y un suministro de oxígeno, de acuerdo con otra realización de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

[0025] Se hace referencia ahora a la Fig. 1, que es una ilustración esquemática de un aparato 20 que comprende una carcasa 22 configurada para su implantación en el cuerpo de un paciente, por ejemplo, por vía subcutánea o en otro sitio. La carcasa 22 está acoplada a células funcionales 30, como células de islotes pancreáticos que están en islotes, y un suministro de oxígeno 24, posicionado dentro de la carcasa 20. Típicamente, el suministro de oxígeno 24 genera o contiene suficiente oxígeno para sostener células funcionales 30 durante el período anterior a la vascularización de tejido fibrótico que se forma alrededor de la carcasa 22. Por ejemplo, el suministro de oxígeno

puede generar oxígeno en tiempo real, por fotosíntesis (por ejemplo, usando algas y una fuente de luz eléctrica), la fotólisis, hidrólisis, o por una reacción química. Alternativa o adicionalmente, el suministro de oxígeno comprende un recipiente que comprende oxígeno gaseoso. En cualquier caso, el oxígeno liberado por el suministro de oxígeno 24 típicamente se desplaza a través de un gas y/o membrana permeable al agua 26 por la que entra la solución (si es necesario) y absorbe especialmente por las células funcionales 30.

[0026] Típicamente, la generación en tiempo real de oxígeno o la oferta total de oxígeno almacenado está limitada en duración a una cantidad que soportará las células funcionales para una duración máxima que puede ser de varias horas, semanas, o meses (por ejemplo, 12 horas a una semana, o una semana a dos meses) o hasta muchos meses (por ejemplo, hasta 6, 12, o 24 meses). En cualquier caso, el suministro de oxígeno soporta típicamente las células funcionales para sólo una pequeña porción de su vida útil total con el paciente.

[0027] Las células funcionales 30 están dispuestas típicamente dentro de un líquido, gel, y/o matriz fibrilar 28. La carcasa 22 comprende una membrana selectivamente permeable 32 encapsulada o bien toda la carcasa, o partes de la misma (típicamente incluye al menos todas las células 30). La membrana 32 se caracteriza por un peso de corte molecular de aproximadamente 11,000-100,000 daltons, que está adaptada para permitir el paso de nutrientes y sustancias producidas o consumidas por las células, tales como oxígeno, dióxido de carbono, glucosa, insulina, o agua. La membrana 32 de la carcasa 22 también típicamente inmunaisla células funcionales 30 mediante la prevención del paso a través de la misma de células del cuerpo del paciente, por ejemplo, las células blancas de la sangre.

[0028] Se hace referencia ahora a la Fig. 2, que es una ilustración esquemática de un aparato 20 descrito anteriormente, de acuerdo con la presente invención. En la realización mostrada en la Fig. 2, el suministro de oxígeno 24 se encuentre en posición fuera de la carcasa 22, y está acoplado a la misma por un tubo 34. Para algunas aplicaciones, el suministro 24 está dispuesto dentro del cuerpo del paciente, por ejemplo, en un lugar subcutáneo adecuado o en otro lugar. Alternativamente, el suministro de oxígeno permanece fuera del cuerpo del paciente, y el tubo 34 acopla transcutáneamente el suministro de oxígeno a la carcasa 22.

[0029] Ha de apreciarse que el posicionamiento de suministro de oxígeno 24 se muestra en la Fig. 2 a modo de ilustración y no de limitación, y que el alcance de la presente invención incluye alineaciones en las proximidades de o lejos de la carcasa 22 (en lugar de adyacente, como se muestra). Además, el alcance de la presente invención también incluye la oxigenación de las células trasplantadas distintas de las células de los islotes pancreáticos, tales como células trasplantadas descritas en las referencias citadas en la sección de Antecedentes de la presente solicitud de patente. Para algunas aplicaciones, la vascularización alrededor de la carcasa 22 se mejora usando uno o más factores bioquímicos y/o angiogénicos (por ejemplo, VEGF, bFGF, y/o plaquetas) acoplados a o en la proximidad de la carcasa 22, además de o en lugar de mejora de vascularización descrita anteriormente debido a las secreciones por las células funcionales. Algunos ejemplos se describen en uno o más de los siguientes:

- La solicitud de patente PCT PCT/IL01/00031 a Vardi et al, titulada, "Implantable device", presentada el 12 de enero de 2001;
- La solicitud de patente US 10/466.069 a Vardi et al, titulada "Implantable device", presentada el 12 de marzo de 2004;
- La solicitud de patente US 11/001.556 a Rotem et al, titulado "Implantable device", presentada el 30 de noviembre de 2004;
- La solicitud de patente PCT PCT/IL2005/001262 a Evron et al., titulada, "Implantable device", presentada el 27 de noviembre, 2005;
- La solicitud de patente provisional de US 60/860.632 a Rotem et al., titulada, "Protecting algae from body fluids", presentada el 22 de noviembre de 2006, que está cedida al cesionario de la presente solicitud de patente y se incorpora aquí por referencia. Para algunas aplicaciones, las técnicas descritas en esa solicitud de patente provisional se llevan a cabo en combinación con técnicas descritas en el presente documento;
- La solicitud de patente provisional de US 60/861.592 a Rotem et al., titulada, "Oxygen supply for cell
- La solicitud de patente US 11/001.556 a Rotem et al, titulada "Implantable device", presentada el 30 de noviembre de 2004;
- La solicitud de patente PCT PCT/IL2005/001262 a Evron et al., titulada, "Implantable device", presentada en noviembre 27., 2005;
- La solicitud de patente provisional US 60/860.632 a Rotem et al., titulada, "Protecting algae from body fluids", presentada el 22 de noviembre de 2006, que está cedida al cesionario de la presente solicitud de patente. Para algunas aplicaciones, las técnicas descritas en esa solicitud de patente provisional se llevan a cabo en combinación con técnicas descritas en el presente documento; • La solicitud de patente provisional US 60/861.592 a Rotem et al., titulada, "Oxygen supply for cell transplant and vascularization," presentada el 28 de noviembre, 2006; y
- una solicitud de patente provisional de Estados Unidos, titulada "Air gaps for supporting cells", a Rozy et al., presentada el 7 de septiembre, 2007.

[0030] Para algunas aplicaciones, las técnicas descritas en este documento se practican en combinación con técnicas descritas en una o más de las referencias de patentes anteriores, o de las referencias citadas en la sección referencias cruzadas o de la sección Antecedentes de la presente solicitud de patente.

[0031] Se apreciará por los expertos en la técnica que la presente invención no se limita a lo que se ha mostrado y descrito particularmente anteriormente en este documento. Más bien, el alcance de la presente invención incluye tanto las combinaciones como subcombinaciones de las diversas distintas características descritas anteriormente en este documento, así como variaciones y modificaciones de las mismas que no están en la técnica anterior, que se les ocurrirían a los expertos en la técnica al leer la descripción anterior.

Reivindicaciones

1. Aparato (20), que comprende:

- una carcasa (22), configurada para su inserción en un cuerpo de un paciente,;
 - una membrana selectiva permeable (32)
 - células funcionales (30) inmunoadisladas por la membrana (32) que impiden el paso a su través de las células del cuerpo del paciente y se acoplan a la carcasa (22);
 - un suministro de oxígeno (24);
- caracterizado porque** el suministro de oxígeno (24) comprende un recipiente que comprende oxígeno gaseoso, que está configurado para suministrar oxígeno gaseoso a las células funcionales (30); el suministro de oxígeno (24) en el exterior restante del cuerpo del paciente y en el que el aparato (20) comprende adicionalmente:
- un tubo (34) que acopla de forma transcutánea el suministro de oxígeno (24) a la carcasa (22).

2. El aparato (20) según la reivindicación 1, en el que el suministro de oxígeno genera o contiene suficiente oxígeno para sostener células funcionales (30) durante período anterior a la vascularización de tejido fibrótico que se forma alrededor de la carcasa (22).

3. El aparato (20) según la reivindicación 1, en el que la carcasa (22) está configurado para ser posicionado por vía subcutánea en el interior del cuerpo del paciente.

4. El aparato (20) según la reivindicación 1, en el que la carcasa (22) comprende un factor de crecimiento bioquímico.

5. El aparato (20) según la reivindicación 1, en el que la carcasa (22) comprende el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

6. El aparato (20) según la reivindicación 1, en el que la carcasa (22) comprende factores de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF).

7. El aparato (20) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la carcasa (22) comprende plaquetas.

8. El aparato (20) según la reivindicación 1, en el que las células funcionales (30) son células de los islotes pancreáticos que se encuentran en los islotes

