

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 470**

51 Int. Cl.:

A61L 31/02 (2006.01)

A61L 31/08 (2006.01)

A61L 27/38 (2006.01)

A61F 2/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2011** **E 11171333 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018** **EP 2402045**

54 Título: **Producto médico, en particular para la gestión de reparación de tejido**

30 Prioridad:

25.06.2010 US 810649

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

20.09.2018

73 Titular/es:

**AESULAP AG (100.0%)
Am Aesculap-Platz
78532 Tuttlingen, DE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 682 470 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

Producto médico, en particular para la gestión de reparación de tejido

5 [0001] La presente invención se refiere a un producto médico que es especialmente útil para la reparación de tejido y también a un método para la fabricación del producto médico.

[0002] Dispositivos típicos de reparación de tejido incluyen dispositivos de reparación de hernia y dispositivos de reparación de prolapso.

10 [0003] Por ejemplo, una malla de hernia, que tiene la forma de una red textil y comprende hilo monofilamento no absorbible de diferente espesor se describe en la patente del solicitante WO 2007/101630 A1.

15 [0004] En medicina prolapso significa la protuberancia a través de la vagina o el recto de órganos tales como un órgano pélvico femenino, vejiga o útero, que puede ocurrir para solo uno de estos órganos o para más de un órgano simultáneamente. El prolapso es un problema bastante frecuente en mujeres y pueden ser en particular el resultado de un nacimiento vaginal difícil o un aflojamiento de los tejidos conjuntivos. Un dispositivo que es útil para el soporte de órganos pélvicos femeninos se conoce de la patente EP 1 549 245 B1.

20 [0005] Haciendo referencia a dispositivos de reparación de tejido, es importante remarcar que estos dispositivos son reconocidos "per se" como objetos extraños por el cuerpo de un paciente, que pueden, por ejemplo, dar como resultado respuestas inflamatorias no deseadas y en particular respuestas inmunológicas. Un material de sutura que aborda este problema de una forma biológicamente activa se describe en la patente EP 1 634 608 A1.

[0006] La patente US 2008/0161837 A1 describe mallas reforzadas para implantes retropúbicos para el tratamiento de incontinencia urinaria y/o trastornos de suelo pélvico, donde las mallas pueden comprender púas salientes.

30 La patente WO 00/72782 A1 describe cintas biocompatibles implantables con una estructura de malla, que se pueden cargar con células. La patente WO 02/071931 A1 describe cabestrillos o mallas quirúrgicas que comprenden espigones.

35 [0007] En vista de lo que antecede, es un objeto de la presente invención proporcionar un producto médico que eluda las desventajas de dispositivos de reparación de tejido descritos en el estado de la técnica y particularmente reduzca el riesgo de reacciones inflamatorias y en particular inmunológicas en el cuerpo de un paciente. Este objeto se consigue por un producto médico o producto sanitario que comprende al menos un cuerpo alargado. El al menos un cuerpo alargado comprende células.

40 [0008] El término "al menos un cuerpo alargado" como se utiliza en este caso, puede comprender uno, es decir un único cuerpo alargado. No obstante, más preferiblemente, el término "al menos un cuerpo alargado" significa una pluralidad de cuerpos alargados, es decir, al menos dos o más cuerpos alargados. En otras palabras, se prefiere según la presente invención que el producto médico comprenda una pluralidad de cuerpos alargados que comprenden células. A este respecto, puede estar además dentro del campo de la presente invención que cada cuerpo alargado puede comprender células. En otra forma de realización, el producto médico consiste en o está hecho de una pluralidad de cuerpos alargados que comprenden células.

50 [0009] Las células pueden colonizar parcial o completamente, en particular holoédricamente, el al menos un cuerpo alargado. Más específicamente, las células pueden cubrir total o parcialmente, en particular, holoédricamente el al menos un cuerpo alargado.

[0010] Típicamente, las células están presentes en, particularmente revestimiento o capa, la superficie del al menos un cuerpo alargado. El término "superficie" como se utiliza en este caso puede abarcar una superficie interior y/o exterior del al menos un cuerpo alargado. A título de ejemplo, en vista del al menos un cuerpo alargado poroso, las células pueden estar presentes sobre una superficie exterior y/o interior del al menos un cuerpo alargado. Además, las células puede estar presentes dentro de un lumen del al menos un cuerpo alargado. Detalles adicionales se dan en la siguiente descripción. El al menos un cuerpo alargado comprende una estructura de retención de células. El término "estructura de retención de células" como se utiliza en este caso se entiende preferiblemente como una estructura que impide que las células se pierdan, en particular, se retiren, durante la implantación o inserción del producto médico en el cuerpo de un paciente.

[0011] La estructura de retención de células permite ventajosamente que una población eficaz de células llegue a una zona de reparación de tejido junto con el producto médico.

65 [0012] Normalmente, la estructura de retención de células está presente en la superficie del al menos un cuerpo

alargado.

[0013] La estructura de retención de células comprende elementos de retención de células diseñados como elementos de captura de células o elementos de adherencia de células.

[0014] Además, los elementos de retención de células pueden tener una profundidad entre 50 μm y 1 mm. Además, los elementos de retención de células pueden estar presentes en la superficie del al menos un cuerpo alargado en una distancia mutua entre 100 μm y 3 mm.

[0015] Los elementos de retención de células se diseñan como púas y así permiten una mejor captura y adherencia de las células.

[0016] En otra forma de realización concebible, los elementos de retención de células están presentes como estructuras montables, que descansan sobre la superficie del al menos un cuerpo alargado. Así, los elementos de retención de células se pueden montar, a título de ejemplo, manualmente o sometiéndolos a estímulos externos, permitiendo por tanto ventajosamente un acabado celular dirigido del al menos un cuerpo alargado bajo los elementos de retención de células. Ventajosamente, los elementos de retención de células también puede servir como medios autoanclables para el anclaje del al menos un cuerpo alargado en tejidos biológicos, particularmente en tejidos humanos y/o animales. Ventajosamente, el producto médico, en particular el al menos un cuerpo alargado, se puede diseñar como producto médico autoanclable, en particular como al menos un cuerpo alargado autoanclable.

[0017] Generalmente, los elementos de retención de células pueden presentar diferentes formas y geometrías. A título de ejemplo, los elementos de retención de células pueden tener forma de blasón, forma de escudo, forma de escala, de cuña, de espina, de flecha, de clavo, de macla, de V, de W, y combinaciones de los mismos. Además, los elementos de retención de células son preferiblemente puntiagudos o cónicos en sus extremos libres. Además, los elementos de retención de células pueden tener una configuración de varias puntas, en particular una configuración de punta doble. Un ejemplo de elementos de retención de células con una configuración de punta doble es la formación mencionada anteriormente en forma de W de los elementos de retención de células. Los elementos de retención de células con una configuración de punta doble pueden estar basados en particular en cortes planos sobre el al menos un cuerpo alargado, que están formados preferiblemente con una pequeña compensación angular y a intervalos pequeños entre sí.

[0018] Además, los elementos de retención de células pueden estar dispuestos en diferentes disposiciones sobre la superficie del al menos un cuerpo alargado.

Más específicamente, los elementos de retención de células pueden tener una disposición sobre el al menos un cuerpo alargado que se selecciona del grupo consistente en una disposición en fila, una disposición apilada, una disposición de superposición, una disposición desplazada, una disposición parcialmente desplazada y en superposición, una disposición en zigzag, disposición aleatoria o arbitraria, una disposición tipo meandro, una disposición tipo serpentina, una disposición sinusal, una disposición en espiral, una disposición helicoidal, y combinaciones de las mismas.

[0019] En otra forma de realización, los elementos de retención de células pueden estar dispuestos unidireccional o multidireccionalmente, en particular bidireccionalmente, sobre la superficie del al menos un cuerpo alargado.

[0020] Los elementos de retención de células se diseñan como púas salientes de la superficie del al menos un cuerpo alargado.

[0021] Las células están presentes debajo de los elementos de retención de células, que sobresalen de la superficie del al menos un cuerpo alargado. Más específicamente, las células están presentes sobre áreas de superficie, en particular áreas de superficie de corte, del al menos un cuerpo alargado, que están debajo de los elementos de retención de células y que preferiblemente están cubiertos con los elementos de retención de células que reposan sobre la al menos una superficie del cuerpo alargado. Como una alternativa o en combinación, las células están presentes en la superficie inferior (lado inferior) de los elementos de retención de células con los elementos de retención de células que sobresalen de la superficie del al menos un cuerpo alargado.

[0022] Ventajosamente, las células están fijadas o retenidas entre los elementos de retención de células y áreas de superficie, en particular áreas de superficie de corte, del al menos un cuerpo alargado, que están debajo de los elementos de retención de células y que se cubren preferiblemente con los elementos de retención de células que reposan sobre la al menos una superficie del cuerpo alargado.

Así, se puede minimizar eficazmente el riesgo de una pérdida celular y/o pérdida de agentes durante la implantación del producto médico y, si es apropiado, durante una cicatrización de una herida inicial.

[0023] Más específicamente, las células se pueden fijar a los elementos de retención de células y/o áreas de

superficie, en particular áreas de superficie de corte, del al menos un cuerpo alargado que están preferiblemente debajo de los elementos de retención de células.

[0024] En la combinación, dependiendo de la naturaleza del al menos un cuerpo alargado, las células pueden estar presentes dentro de al menos un cuerpo alargado.

[0025] Según una forma de realización especialmente preferida, las células predominantemente, en particular meramente, colonizan u ocupan, en particular en capa o revestimiento, la estructura de retención de células, preferiblemente los elementos de retención de células de la misma.

[0026] En otra forma de realización, la estructura de retención de células, en particular, los elementos de retención de células de la misma, se forma por moldeado por inyección, extrusión, estampado, presión, corte, láser, y similar. Preferiblemente, la estructura de retención de células se forma por cortes hechos en al menos un cuerpo alargado. Más preferiblemente, los elementos de retención de células se diseñan como cortes en al menos un cuerpo alargado.

[0027] En otra forma de realización, los elementos de retención de células se configuran como roturas, es decir los elementos de retención de células se forman rompiendo completamente una pared del al menos cuerpo alargado.

[0028] En otra forma de realización ventajosa, el producto médico puede comprender cuerpos alargados que comprenden una estructura de retención de células y cuerpos alargados que no comprenden ninguna estructura de retención de células.

[0029] El término "células" como se usa según la invención abarca al menos una célula individual. Preferiblemente, el término " células" abarca una pluralidad, es decir al menos dos células, particularmente una población de células.

El término "agentes" como se usa según la invención, abarca al menos un agente individual. Preferiblemente, el término "agente" comprende una pluralidad de agentes, es decir, al menos dos agentes. Además, el término " agentes" se puede referir a una combinación de diferentes agentes.

Las células pueden formar una población homogénea o heterogénea. Haciendo referencia a las características diferentes de diferentes tipos de células, puede ser preferible que las células estén presentes como una población heterogénea. Por tanto, el al menos un cuerpo alargado se puede proveer o terminar ventajosamente con características celulares diferentes.

En una forma de realización preferida, el al menos un cuerpo alargado se carga, en particular se inocular, con las células. Típicamente, las células son células viables o vivas. Generalmente, las células pueden ser autólogas, alogénicas, y/o células xenogénicas. No obstante, para minimizar el riesgo de respuestas inflamatorias o inmunológicas, se prefiere especialmente usar células de origen autólogo. Para equipar el al menos un cuerpo alargado con células autólogas, las células se cosechan típicamente desde un paciente por ser tratado.

Preferiblemente, las células son células somáticas, en particular células estromales, es decir células de tejido conjuntivo. Más preferiblemente, las células se derivan de tejido epitelial, tejido endotelial, tejido adiposo, tejido condrial, tejido óseo, linajes celulares, y combinaciones de los mismos.

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. No obstante, para hacer frente a problemas éticos, se pueden preferir células madre y se pueden excluir preferiblemente células madre embrionarias.

En una forma de realización preferida, las células son células madre pluripotentes. El término " células madre pluripotentes" como usado según la invención, se refiere a células madre que son capaces de diferenciar una variedad de tejidos.

[0030] Preferiblemente, las células madre son derivadas de tejido adiposo, en particular grasa liposucionada, médula ósea, sangre, pulpa dental, córnea, linajes de células indiferenciadas tales como fibroblastos indiferenciados, y combinaciones de los mismos. Se prefieren especialmente células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo, debido a su fácil obtención (bien por liposucción o lipectomía), una baja morbilidad por parte del donante y un alto rendimiento celular.

[0031] En otra forma de realización, las células son células modificadas, en particular modificadas genéticamente. A título de ejemplo, las células se pueden diseñar para expresar características de otros tipos de células, preferiblemente 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, y combinaciones de las mismas.

[0032] Más específicamente, las células se pueden diseñar para segregar factores tales como factores celulares y/o sintéticos. Los factores se pueden seleccionar del grupo consistente en factores antimicrobianos, en particular antibióticos, factores de desinfección, factores antiinflamatorios, factores de fomento 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.

[0033] Factores de crecimiento útiles se pueden seleccionar del grupo consistente en factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento de transformación (TGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor estimulador de colonias de granulocitos- macrófagos (GM-CSF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de tipo insulina (IGF), factor de crecimiento de hepatocito (HGF), interleucina-1B (IL-1B), interleucina-8 (IL-8), factor de crecimiento nervioso (NGF), y combinaciones de los mismos.

[0034] Componentes extracelulares útiles se pueden seleccionar del grupo consistente en colágeno, reticulina, elastina, vitronectina, fibronectina, laminina, mucopolisacáridos tales como ácido hialurónico, sales derivadas, y combinaciones de los mismos.

[0035] Además, las células se pueden modificar, en particular genéticamente, para portar agentes médicos o farmacéuticos, en particular, agentes terapéuticos tales como agentes quimioterapéuticos y/o agentes radioterapéuticos.

Agentes útiles se pueden seleccionar del grupo consistente en cisplatina, carboplatina, paclitaxel, iridio-192; yodo-125, y combinaciones de los mismos.

[0036] En una forma de realización especialmente preferida, 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, modificadas, en particular modificadas genéticamente, células de las mismas, y combinaciones de las mismas.

[0037] Al menos un cuerpo alargado comprende un recubrimiento. El recubrimiento puede sellar en particular aberturas tales como orificios, perforaciones o cortes del al menos un cuerpo alargado. El recubrimiento facilita, preferiblemente, refuerza y/o realza la adherencia de las células. Preferiblemente, el material de recubrimiento comprende factores de adhesión de células. A título de ejemplo, el material de recubrimiento se puede seleccionar del grupo consistente en péptidos, proteínas de matriz extracelular, en particular células eucariotas, anticuerpos, antígenos de proteína, azúcares, lípidos, sales derivadas, y combinaciones de los mismos. Péptidos útiles pueden ser péptidos con una secuencia de aminoácidos que comprenden arginina, glicina y ácido aspártico.

Proteínas extracelulares útiles se seleccionan del grupo consistente en colágeno, vitronectina, fibronectinas, lamininas, sales derivadas, y combinaciones de los mismos. Para dotar al al menos un cuerpo alargado del recubrimiento, el al menos un cuerpo alargado se puede, a título de ejemplo, mojar o sumergir en un caldo del material de recubrimiento.

[0038] En otra forma de realización, el recubrimiento puede estar presente como un recubrimiento poroso, en particular en forma de una espuma. Este contribuye beneficiosamente para una ampliación de la superficie del al menos un cuerpo alargado, permitiendo que se adhieran más células a ella. Un recubrimiento como el que se describe en este párrafo se puede aplicar sobre el hilo mediante extrusión de la funda, por ejemplo.

[0039] El al menos un cuerpo alargado puede comprender agentes, en particular factores, además de las células. Más específicamente, el al menos un cuerpo alargado se puede dotar o terminar, en particular cargar, con agentes.

Esto es particularmente útil para conferir al menos unas características deseadas del cuerpo alargado, en particular, en vista de términos terapéuticos.

Agentes útiles pueden ser agentes que fomentan la colonización celular del al menos un cuerpo alargado. Además, los agentes útiles pueden ser agentes que producen diferenciación de células madre y/o expresión de características celulares tal como la secreción de sustancias deseadas, por ejemplo péptidos, proteínas, citocinas, y similares.

[0040] Preferiblemente, agentes útiles pueden ser factores que son seleccionados del grupo consistente en factores antimicrobianos, en particular antibióticos, factores de desinfección, factores antiinflamatorios, 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.

[0041] Factores de crecimiento útiles se pueden seleccionar del grupo consistente en factor de crecimiento de fibroblasto (fGF), factor de crecimiento de transformación (TGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de estimulación de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de tipo insulina (IGF), factor de crecimiento de hepatocito (HGF), interleucina-1 B (IL-1B), interleucina-8 (IL-8), factor de crecimiento nervioso

(NGF), y combinaciones de los mismos.

[0042] Componentes extracelulares útiles se pueden seleccionar del grupo consistente en colágeno, reticulina, elastina, vitronectina, fibronectina, laminina, mucopolisacáridos, tales como ácido hialurónico, sales derivadas, y combinaciones de los mismos.

[0043] En otra forma de realización, los agentes son medicinales o farmacológicos, particularmente terapéuticos, tales como agentes quimioterapéuticos y/o agentes radioterapéuticos. Agentes útiles se pueden seleccionar del grupo consistente en cisplatina, carboplatina, paclitaxel, iridio-192; yodo-125, y combinaciones de los mismos.

[0044] En otra forma de realización, el al menos un cuerpo alargado puede ser absorbible, parcialmente absorbible o no absorbible. Además, el al menos un cuerpo alargado puede estar hecho de un material natural y/o sintético.

[0045] En una forma de realización preferida, el al menos un cuerpo alargado está hecho de un material no absorbible que preferiblemente se selecciona del grupo consistente en poliolefina tales como polietileno, polipropileno, polivinilideno difluoruro (PVDF), politetrafluoroetileno (PTFE), en particular politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), politetrafluoropropileno o polihexafluoropropileno, poliéster tal como polietileno tereftalato, polipropileno tereftalato o polibutileno tereftalato, poliamida tal como nilón 6 o nilón 6,6, poliuretano, seda, algodón, copolímeros de los mismos y combinaciones de los mismos. Especialmente preferido es nilón, seda, poliéster, algodón o una mezcla de poliéster y algodón.

[0046] Más específicamente el al menos un cuerpo alargado 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 elevado (UHMWPE), y combinaciones de los mismos.

[0047] En otra forma de realización preferida, el al menos un cuerpo alargado puede estar hecho de un material absorbible tal como un polihidroxialcanoato.

Más específicamente, al menos un cuerpo alargado se puede hacer de un material absorbible que se selecciona preferiblemente del grupo consistente en poliglicólido, poliláctido, polie-ε-caprolactona, politrimetileno carbonato, poliparadioxanona, poli-3-hidroxibutirato, poli-4-hidroxibutirato, copolímeros de los mismos y combinaciones de los mismos. Un copolímero preferido se hace de glicólido y láctida, en particular en una proporción en peso de 9:1 a 1:9.

Otro copolímero preferido se hace de glicólido y ε-caprolactona.

[0048] El término "copolímero" según la invención se entiende preferiblemente como un polímero que se compone de al menos dos unidades de monómero diferentes. Por tanto, tripolímeros, tetrapolímeros, y similares también pueden estar comprendidos en el término "copolímero". Más específicamente, un copolímero al que nos referimos en esta invención puede estar presente como un copolímero aleatorio, copolímero alternante, copolímero en bloque o segmentado o copolímero de injerto. Además, el copolímero puede tener una estructura isotáctica, sindiotáctica o atáctica.

[0049] Según una forma de realización especialmente preferida, el al menos un cuerpo alargado se diseña como un cuerpo alargado de masa, en particular como un hilo, cadena o madeja. Más específicamente, el al menos un cuerpo alargado se puede diseñar como una fibra o monofilamento, pseudo monofilamento o multifilamento, preferiblemente como un multifilamento trenzado o retorcido.

[0050] Cuando el producto sanitario comprende una pluralidad de cuerpos alargados, puede estar además dentro del campo de la presente invención que los cuerpos alargados se puedan seleccionar del grupo consistente en fibras o monofilamentos, pseudo monofilamentos, multifilamentos, en particular multifilamentos trenzados y/o retorcidos, y combinaciones de los mismos.

[0051] Además, el al menos un cuerpo alargado puede estar presente en un estado no extraído o extraído. No obstante, en vista de la estabilidad mecánica, en particular resistencia a la tracción del al menos un cuerpo alargado, es ventajoso que el al menos un cuerpo alargado se diseñe como un cuerpo alargado extraído. A este respecto, puede ser ventajoso que al menos un cuerpo alargado comprenda elementos de retención de células, que están formados, en particular cortados en el al menos un cuerpo alargado cuando el al menos un cuerpo alargado esté presente en un estado no extraído, donde el al menos un cuerpo alargado se extrae después de la formación de los elementos de retención de células. En otras palabras, el al menos un cuerpo alargado se puede obtener o es obtenible por un método que comprende las etapas de:

A) formación, en particular corte, de elementos de retención de células en al menos un cuerpo alargado no extraído, y
B) extracción del al menos un cuerpo alargado.

[0052] Además, el al menos un cuerpo alargado puede comprender una estructura de núcleo-funda. A este respecto, la estructura de retención de células, en particular los elementos de retención de células de la misma, se derivan preferiblemente del material de la funda.

5 [0053] Como una alternativa, se puede preferir especialmente que el al menos un cuerpo alargado se diseñe como un cuerpo hueco, es decir, un cuerpo con un lumen que se reviste por una pared del cuerpo. En este caso, se prefiere especialmente que las células estén presentes en el lumen del cuerpo hueco.

10 [0054] Según una forma de realización especialmente preferida, el al menos un cuerpo alargado se diseña como un tubo o tubo flexible. A este respecto, puede estar además dentro del campo de la presente invención que el producto médico consista o esté hecho de un cuerpo alargado. En otras palabras, puede ser preferible que el producto médico se diseñe como un tubo o tubo flexible. A título de ejemplo, el tubo y tubo flexible, respectivamente, pueden tener un diámetro como mucho de 1 mm. El espesor de la pared puede tener, en particular, la séptima parte del diámetro.

15 [0055] En otra forma de realización, el al menos un cuerpo alargado, preferiblemente en forma de un tubo, puede comprender una estructura textil, en particular un hilo, preferiblemente un hilo trenzado, dentro del lumen del mismo.

20 La estructura textil puede servir ventajosamente como una estructura soporte adicional para las células y puede contribuir, en particular, a una liberación retardada de las mismas. Por tanto, se pueden evitar acumulaciones locales in vivo de células no deseadas.

[0056] Cuando al menos un cuerpo alargado está presente como un cuerpo hueco, en particular, como se ha descrito anteriormente, puede estar presente en el cuerpo hueco un material de relleno.

25 En vista de los materiales de relleno útiles, se hace referencia preferiblemente en su totalidad a los materiales de recubrimiento descritos anteriormente.

[0057] En el caso de que el producto médico comprenda una pluralidad de cuerpos alargados se puede concebir que algunos de los cuerpos alargados se diseñen como hilos, cadenas, madejas, y similares y algunos otros cuerpos alargados se diseñen como tubos o tubos flexibles.

[0058] En otra forma de realización, el producto médico, en particular una pluralidad de cuerpos alargados del mismo, comprenden una construcción textil que se selecciona preferiblemente del grupo consistente en Atlas, filete, tul, malla y construcción calada.

35 [0059] Se prefiere especialmente que el producto médico, en particular una pluralidad de cuerpos alargados del mismo, tengan la forma de un tejido textil, en particular un material textil a medida del área o un tejido bidimensional.

40 Más específicamente, el producto médico, en particular una pluralidad de cuerpos alargados del mismo, se pueden diseñar como un tejido textil que se selecciona a partir del grupo consistente en una tela tejida, una tela no tejida, un fieltro o tela con trama, un tejido de punto, en particular un tejido de punto de urdimbre, preferiblemente un tejido de punto en forma de bucle, más preferiblemente, un tejido de punto de urdimbre en forma de bucle, un tejido trenzado, y combinaciones de los mismos.

45 [0060] En otra forma de realización preferida, el producto médico se diseña como una malla textil o red textil.

[0061] En otra forma de realización, el producto médico, en particular el al menos un cuerpo alargado, puede estar presente como una cinta, particularmente como una cinta textil.

50 [0062] En una forma de realización especialmente preferida, el producto médico se diseña como un implante médico, en particular un implante quirúrgico, siendo seleccionado preferiblemente del grupo consistente en malla de hernia, malla de prolapso, malla o cabestrillo de incontinencia urinaria y parche hemostático.

55 [0063] Además, el producto médico se puede diseñar como un dispositivo de cierre de la herida médica, en particular, como un dispositivo de cierre de herida de autoanclaje o sin nudos.

[0064] Además, el producto médico se puede diseñar como un dispositivo para reparación de defectos cartilaginosos, en particular de defectos cartilaginosos articulares, preferiblemente de defectos en el menisco.

60 [0065] Otro aspecto de la presente invención abarca un método para fabricar un producto médico según la presente invención. Para este propósito se termina o equipa con células un producto médico que comprende al menos un cuerpo alargado.

65 [0066] Como una alternativa, la presente invención también se refiere a un método de fabricación de un producto médico que comprende a) acabado o equipamiento de al menos un cuerpo alargado con células y b) tratamiento del al menos un cuerpo alargado hasta un producto médico.

[0067] En general, el acabado se puede realizar antes de la implantación del producto médico, en particular inmediatamente antes de una operación.

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

5 Más preferiblemente, el producto médico, en particular el al menos un cuerpo alargado, se carga, preferiblemente se inocular, con las células.

[0068] En otra forma de realización ventajosa, el producto médico, en particular al menos un cuerpo alargado, se incuba en la presencia de un medio de cultivo que incluye las células. Más específicamente, el producto médico, en particular el al menos un cuerpo alargado, se puede sumergir en un medio de cultivo incluyendo las células. Como una alternativa, un medio de cultivo que incluye las células se puede inocular sobre el producto médico, en particular, sobre el al menos un cuerpo alargado.

[0069] Para la colonización celular, el producto médico, en particular al menos un cuerpo alargado, se puede incubar en presencia de un medio de cultivo que incluye las células durante 1 a 14 días, en particular 2 a 10 días, preferiblemente 2 a 7 días.

[0070] El medio de cultivo puede incluir adicionalmente agentes como se describe en la descripción precedente.

[0071] Después de la incubación, se puede lavar el producto médico, particularmente el al menos un cuerpo alargado, preferiblemente para la eliminación de componentes no deseados que se pueden derivar en particular de un medio de cultivo.

[0072] El medio de cultivo puede estar presente como una solución o suspensión.

[0073] Según una forma de realización especialmente preferida, el producto médico, en particular el al menos un cuerpo alargado, se sumerge en una solución que tiene una concentración de células que es suficiente para cubrir el producto médico, en particular al menos un cuerpo alargado, con la longitud suficiente como para que las células de adsorban al producto médico, en particular al al menos un cuerpo alargado.

[0074] Para un acabado celular del producto médico, en particular del al menos un cuerpo alargado, se puede preferir usar una solución que contenga células o suspensión que contenga células, preferiblemente con una concentración de células de 50000 células por ml.

[0075] Además, una estructura de retención de células, en particular elementos de retención de células de la misma, del producto médico, en particular el al menos un cuerpo alargado se puede revestir, particularmente prerevestir, con las células. Dependiendo de la naturaleza de los elementos de retención de células, el revestimiento se puede realizar dentro de los elementos de retención de células, sobre los elementos de retención de células o entre los elementos de retención de células y superficies del al menos un cuerpo alargado, que están preferiblemente debajo de los elementos de retención de células.

[0076] Además, el producto médico, en particular, el al menos un cuerpo alargado, se puede acabar con la ayuda de una solución o suspensión que incluye las células. Respecto a un producto médico tubular, particularmente respecto a al menos un cuerpo alargado con una forma tipo tubular, el acabado se consigue preferiblemente rellenando el lumen tubular del producto médico, particularmente del al menos un cuerpo alargado, con una solución o suspensión de las células. Esto se puede conseguir ventajosamente mediante una cánula quirúrgica.

[0077] Más específicamente, para la fabricación del producto médico, se puede utilizar al menos un cuerpo alargado con una estructura tubular y que tiene aberturas tales como orificios, perforaciones o roturas (especialmente derivadas de elementos de retención de células que se diseñan como roturas) en la pared del al menos un cuerpo alargado. El al menos un cuerpo alargado se recubre ventajosamente con un material absorbible tal como colágeno, y similar para sellar las aberturas. Después, el al menos un cuerpo alargado se puede rellenar con las células a través de los extremos abiertos del al menos un cuerpo alargado tubular. Después del relleno, los extremos abiertos se cierran preferiblemente, a título de ejemplo, por aplicación de calor. Finalmente, se implanta el producto médico, donde las células se liberan a través de las aberturas con absorción del recubrimiento y/o eliminación del recubrimiento después del contacto con los líquidos corporales y/o líquidos de aclarado.

[0078] Respecto a otros detalles y ventajas, en particular, en vista del dispositivo sanitario y en particular en vista del al menos un cuerpo alargado, se hace referencia en su totalidad a la descripción precedente.

[0079] Las características y ventajas de la invención se harán evidentes de la siguiente descripción de formas de realización preferidas y con referencia a los ejemplos conjuntamente con las características de las reivindicaciones dependientes. Las características individuales se pueden realizar bien individualmente o bien conjuntamente en combinación.

1. Materiales

[0080] Se usó un tubo hecho de poliparadioxanona (PDO) con un diámetro interno de 0,5 mm y un diámetro externo de 0,8 mm y con púas que se configuraron como roturas, es decir, atravesando completamente la pared del tubo.

[0081] Además, se usaron células madre derivadas de tejido adiposo de adultos humanos y condrocitos para el acabado del tubo mencionado anteriormente.

2. Aislamiento y cultivo de las células

2.1. Aislamiento y cultivo de células madre derivadas de tejido adiposo de adultos humano

[0082] El tejido adiposo se obtuvo por liposucción. Se introdujo una cánula con un extremo romo en el espacio subcutáneo a través de una pequeña incisión periumbilical (menor de 0.5 cm en diámetro). La succión se realizó por movimiento de la cánula a lo largo del compartimento de tejido adiposo localizado debajo de la pared abdominal, ayudando así a la interrupción mecánica del tejido adiposo. Para minimizar la pérdida de sangre, se inyectó una solución salina y de epinefrina como un agente de vasoconstricción. Se obtuvieron 80 a 100 ml de células de lipoaspirato crudo de cada paciente usando este método.

[0083] El lipoaspirato se colocó en un matraz que contiene solución salina estéril tamponada con fosfato (PBS) a pH 7.4 y 4°C. La mezcla resultante se pesó utilizando una escala de precisión. Después, se llevó a una cámara de exposición biológica para su procesamiento.

[0084] El tejido adiposo se lavó con PBS hasta que se eliminaron toda la sangre visible y los líquidos aspirados. El paso facilitó un aislamiento celular más selectivo, con menos eritrocitos y desechos, puesto que la presencia de estos elementos perjudicó los pasos sucesivos en el proceso de aislamiento de las células madre derivadas de tejido adiposo.

[0085] El tejido restante se colocó en un contenedor y luego se agitó (utilizando un agitador magnético) durante 60 minutos a 37°C. Después de eso, se sometió a digestión enzimática.

[0086] Para la digestión enzimática se usaron los siguientes compuestos (por gramo de tejido): 2 ml de Medio Eagle Dulbecco Modificado (DMEM), 2 mg/ml de collagenasa A, 20 mg/ml de albúmina de suero bovino (BSA) - fracción V, 124 µg/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin.

[0087] Después de 60 minutos, la digestión se interrumpió por la adición de suero bovino fetal, en una proporción igual al 10 % del volumen total de la solución enzimática. Esta inactivación de collagenasa era importante para prevenir la lisis celular.

[0088] El material digerido se transfirió a un tubo halcón y se centrifugó a 200 x g durante 5 minutos.

[0089] Después del centrifugado, se desechó la fracción de flotación (que contenía la fracción de adipocito), y el granulado que contenía la fracción vascular estromal (SVF) se resuspendió en una mezcla de DMEM, 10 % FBS, 124 µg/ml de penicilina y 100 µg/ml estreptomycin.

[0090] Las células recogidas se colocaron en una botella de cultivo de 25 cm² que contenía DMEM, 10 % de FBS, 124 µg/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin. Esta mezcla evitó la contaminación bacteriana en el cultivo de células.

[0091] Las botellas de cultivo se dejaron en una incubadora a una concentración de 5 % dióxido de carbono y 37°C, para fomentar la expansión celular.

[0092] Durante los primeros dos días, las botellas se lavaron con PBS para eliminar los restos, eritrocitos y otras células no adherentes (las células madre se adhirieron al fondo de la botella de cultivo, con lo que no se eliminaron con el lavado). Por el final de este paso, el cultivo resultante estaba constituido casi exclusivamente por células madre derivadas de tejido adiposo.

[0093] Una vez que se aislaron adecuadamente las células madre derivadas de tejido adiposo, se cambió el medio de cultivo en días alternos. Por tanto, las células se expandieron y alcanzaron aproximadamente 70 % de confluencia (lo que significa que las células se agruparon juntas y ocuparon aproximadamente el 70 % de la superficie inferior interior de la botella de cultivo).

[0094] En este cultivo primario, una vez que las células alcanzaron la confluencia prevista, se sometieron a tripsinización (tripsina es una serina proteasa que se usó para destruir las proteínas que facilitan la adhesión a la botella e intercelularmente), usando 5 ml de Tripsina-EDTA, formando así una suspensión celular.

[0095] Esta suspensión se usó para transferir células a una botella mayor (75 cm²), con el propósito de aumentar los números de células.

- 5 [0096] Usando la técnica descrita anteriormente se obtuvieron alrededor de 1,000,000 células madre derivadas de tejido adiposo en 15 días, empezando con 10 g de extracto de tejido adiposo.

2.2 Aislamiento y cultivo de condrocitos

- 10 [0097] Una biopsia de cartílago fue cosechada artroscópicamente a partir de una rodilla del paciente y fue transferida a un matraz estéril con un "medio de transporte" (DMEM/F12 con 20 % suero de ternero fetal). El matraz con el medio de transporte fue entregado en el plazo de 48 horas al laboratorio de cultivo de células, donde la mezcla se pesó utilizando una escala de precisión y posteriormente se llevó a una cámara de exposición biológica, para ser procesada.

15 [0098] Los condrocitos se expandieron en matraces de cultivo de tejido en una incubadora CO₂ (5 % CO₂) a 37°C en el medio de crecimiento durante 3 a 6 semanas y más adelante se mantuvieron en DMEM/F12 con el suero inactivado (rango 10 a 20 %) con el calor del propio paciente (mamífero) durante 3 a 10 días.

20 El medio de crecimiento anteriormente mencionado fue suplementado con ácido L-ascórbico (50 µg/ml (300 µmol/L), sulfato de gentamicina (50 µg/ml (10 mmol/l)) y Fungizone (2 µg/ml (2.2 µmol/l)).

25 Cuando el cultivo de condrocito se había expandido a la cantidad de células necesarias para la reparación de una lesión de cartílago de un paciente dado (mamífero), las células fueron cosechadas por tripsinización en 0.25% de tripsina en 1 mM EDTA, se lavaron en el medio que contiene suero fetal de ternera (20 %) y se centrifugaron a 900 x g durante 10 minutos a temperatura ambiente, y se resuspendieron a números de células entre 0.5 a 2 x 10⁶ células por 0.1 ml medio de crecimiento (5 a 20 x 10⁶ células por 1 ml medio de crecimiento). Las concentraciones de células óptimas por 0.1 ml de medio de crecimiento para implantación era de alrededor de 1 millón de células.

En general, un defecto de cartílago tiene espacio para 0.1 ml de suspensión celular por defecto de 1 cm².

30 3. Acabado celular del tubo PDO

3.1 Acabado de los tubos con células madre derivadas de tejido adiposo

35 [0099] El tubo como declarado bajo 1. Materiales, se cortó en bandas con una longitud de aproximadamente 1.1 cm y anchura de aproximadamente 0.6 cm. Después, las bandas se depositaron en pocillos cuadrados (12 x 12 mm) de una placa de 12 pocillos. Se preparó una suspensión de células madre derivadas de tejido adiposo en una concentración de alrededor de 50.000 células por ml y 1 ml de la suspensión se añadió a cada pocillo. Los platos de cultivo sobre los que se depositaron las bandas se cultivaron en presencia de la suspensión celular en una atmósfera con 5 % CO₂ a 37 °C durante 24 horas.

40 [0100] Después, las bandas se sacaron de los pocillos y posteriormente se colocaron en pocillos que contenían una solución de DAPI/metanol.

45 Las bandas fueron incubadas en presencia de DAPI/metanol durante 15 minutos a 37 °C. Tras la incubación, las bandas se investigaron bajo un microscopio electrónico, confirmando así una colonización celular de las bandas tubulares en sus superficies interiores y exteriores. Teniendo en consideración las bandas de tubo con púas, también las púas fueron colonizadas por las células.

3.2 Acabado de los tubos con condrocitos

50 [0101] Los tubos como nombrados bajo 1. materiales fueron cortados en bandas con una longitud de aproximadamente 1.1 cm y una anchura de aproximadamente 0.6 cm. Después, las bandas se depositaron en pocillos cuadrados (12 x 12 mm) de una placa de 12 pocillos. Se preparó una suspensión de condrocitos en una concentración de alrededor de 1 millón células por ml y 1 ml de la suspensión se añadió a cada pocillo. Los platos de cultivo sobre los que se depositaron las bandas se cultivaron en presencia de la suspensión celular en una atmósfera con 5 % CO₂ a 37 °C durante 24 horas.

55 [0102] Después, las bandas se sacaron de los pocillos y posteriormente se colocaron en pocillos que contenían una solución de DAPI/metanol.

60 Las bandas se incubaron en presencia de DAPI/metanol durante 15 minutos a 37 °C. Tras la incubación, las bandas fueron investigadas bajo un microscopio electrónico, confirmando así una colonización celular de las bandas de tubo en una de sus superficies interiores y exteriores. Teniendo en consideración las bandas de tubo con púas, también las púas fueron colonizadas por las células.

REIVINDICACIONES

1. Producto médico, que comprende al menos un cuerpo alargado que comprende una estructura de retención de células y células, donde la estructura de retención de células comprende elementos de retención de células, donde las células están presentes sobre las zonas de la superficie del al menos un cuerpo alargado debajo de los elementos de retención de células y/o las células están presentes sobre la parte inferior de los elementos de retención de células, **caracterizado por el hecho de que** los elementos de retención de células están diseñados como púas que sobresalen de la superficie del al menos un cuerpo alargado y el al menos un cuerpo alargado comprende además un recubrimiento.
2. Producto médico según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** las células están retenidas entre los elementos de retención de células y las zonas de la superficie del al menos un cuerpo alargado debajo de los elementos de retención de células.
3. Producto médico según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por el hecho de que** las células son células somáticas, en particular células estromales, preferiblemente derivadas de tejido epitelial, tejido endotelial, tejido adiposo, tejido condrial, tejido óseo, córnea, pulpa dental, médula ósea, sangre, linajes celulares, y combinaciones de los mismos.
4. Producto médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** las células son células madre, en particular células madre adultas, células madre preferiblemente mesenquimales, donde las células madre son preferiblemente derivadas de tejido adiposo, en particular grasa liposucionada, médula ósea, sangre, córnea, pulpa dental y/o linajes celulares indiferenciados, en particular fibroblastos indiferenciados.
5. Producto médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** 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 modificadas, en particular modificadas por ingeniería genética, células de las mismas, y combinaciones de las mismas.
6. Producto médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** al menos un cuerpo alargado está hecho de un material no absorbible que se selecciona preferiblemente del grupo consistente en poliolefina tal como polietileno, polipropileno, polivinilideno difluoruro, politetrafluoroetileno, en particular politetrafluoroetileno expandido, politetrafluoropropileno o polihexafluoropropileno, poliéster tal como polietileno tereftalato, polipropileno tereftalato o polibutileno tereftalato, poliamida tal como nilón 6 o nilón 6.6, poliuretano, seda, algodón, copolímeros de los mismos, y combinaciones de los mismos y/o un material absorbible preferiblemente seleccionado del grupo consistente en poliglicólido, poliláctido, poli-ε-caprolactona, polimetileno carbonato, poliparadioxanona, poli-3-hidroxibu-tirato, poli-4-hidroxibutirato, copolímeros de los mismos, y combinaciones de los mismos.
7. Producto médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el al menos un cuerpo alargado está diseñado como cuerpo hueco, preferiblemente como un tubo.
8. Producto médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el producto médico se selecciona del grupo consistente en malla de hernia, malla de prolapso, malla o cabestrillo de incontinencia urinaria o dispositivo hemostático.
9. Método de fabricación de un producto médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** un producto médico que comprende al menos un cuerpo alargado se acaba con células o al menos un cuerpo alargado se acaba con células y posteriormente se trata para ser un producto médico.