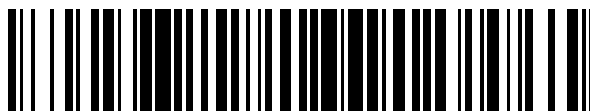


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 891**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 35/12</b>	(2015.01)
<b>A61L 27/34</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/36</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/38</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/42</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/44</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/56</b>	(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.11.2009 PCT/IL2009/001092**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.05.2010 WO10058400**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2009 E 09827265 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019 EP 2367556**

54 Título: **Formas sólidas para reparación de tejidos**

30 Prioridad:

**20.11.2008 US 116503 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.05.2019**

73 Titular/es:

**CARTIHEAL (2009) LTD. (100.0%)**  
**Atir Yeda 17, 4th Floor**  
**Kfar Saba 44643-13, IL**

72 Inventor/es:

**ALTSCHULER, NIR y**  
**VAGO, RAZI**

74 Agente/Representante:

**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E**  
**INVENCIONES, SLP**

ES 2 712 891 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**

Formas sólidas para reparación de tejidos

**5 Antecedentes de la invención**

Los defectos y la degeneración de las superficies del cartílago articular de las articulaciones causan dolor y rigidez. El daño al cartílago que protege las articulaciones puede ser resultado de una lesión física como resultado de traumatismo, deportes o esfuerzos repetitivos (por ejemplo, fractura osteocondral, daño secundario debido a una lesión del ligamento cruzado) o de una enfermedad (por ejemplo, artrosis, artritis reumatoide, necrosis aséptica, osteocondritis disecante, necrosis avascular).

La artrosis (A) resulta del desgaste y desgarro general de las articulaciones, especialmente las articulaciones de cadera y rodilla. La artrosis es común en los ancianos, pero, de hecho, a los 40 años, la mayoría de las personas presenta cambios artrósicos en las articulaciones que soportan peso. Otra tendencia emergente que aumenta la prevalencia de artrosis es el aumento de la obesidad. El CDC estima que el 30 % de los adultos estadounidenses (o 60 millones de personas) son obesos. Los adultos obesos tienen 4 veces más probabilidades de desarrollar artrosis de rodilla que los adultos con peso normal. La artritis reumatoide es una afección inflamatoria que provoca la destrucción del cartílago. Se cree que es, al menos en parte, una enfermedad autoinmunitaria con enfermos que tienen una predisposición genética a la enfermedad.

La prevención y reparación ortopédicas de las articulaciones dañadas es una carga importante para la profesión médica, tanto en términos de gastos como de tiempo dedicado a tratar a los pacientes. En parte, esto se debe a que el cartílago no posee la capacidad de autorreparación. Los intentos de volver a crecer cartílago hialino para la reparación de los defectos cartilaginosos siguen sin tener éxito.

La cirugía ortopédica está disponible para reparar defectos y prevenir el daño articular en un esfuerzo por prevenir cambios degenerativos graves en una articulación. El uso de técnicas quirúrgicas a menudo requiere la extirpación y donación de tejido sano para reemplazar el tejido dañado o enfermo. Las técnicas que utilizan tejido donado de autoinjertos, aloinjertos o xenoinjertos son totalmente insatisfactorias, ya que los autoinjertos añaden traumatismo adicional a un sujeto y los aloinjertos y xenoinjertos están limitados por la reactividad inmunológica al sujeto huésped y la posible transferencia de agentes infecciosos. Los intentos quirúrgicos de utilizar materiales distintos del tejido humano o animal para la regeneración del cartílago no han tenido éxito.

La patente de Estados Unidos No. 2008/0281431 A1 desvela materiales cerámicos operables para reparar un defecto en el hueso de un sujeto humano o animal que comprende un armazón cerámico poroso que tiene un revestimiento bioabsorbible y un portador.

La patente de Estados Unidos N° 2008/0065210 A1 desvela un dispositivo implantable osteocondral que comprende una tapa superior y al menos un inserto que comprende un material no polimérico en contacto físico con la tapa superior, en el que la porosidad de la tapa superior es mayor que la porosidad del inserto y el módulo de Young de la tapa superior es más pequeño que el módulo de Young del inserto.

**45 Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un armazón para la reparación de defectos cartilaginosos u osteocondrales que comprende coral que tiene al menos una primera parte de una superficie expuesta elevada con respecto a al menos una segunda parte de la superficie expuesta en el coral, en el que la primera parte comprende al menos una región, que específicamente sitúa y confina dicho coral dentro de un sitio de reparación de cartílago, en el que una serie de huecos están presentes a lo largo del eje largo del armazón.

**Breve descripción de los dibujos**

La figura 1A muestra una vista oscurecida de una realización de un armazón de esta invención. El armazón comprende primeras regiones 1-20 que están elevadas con respecto a segundas regiones 1-40, primera región que, en algunas realizaciones, es proximal a un vacío 1-30, que linda con la segunda región. La figura 1B muestra una vista longitudinal similar. La figura 1C muestra una vista en ángulo inferior del armazón en la figura 1A, donde los huecos 1-20 son evidentes. La figura 1D muestra una sección transversal de un borde del armazón en la figura 1C. La figura 1E es una microfotografía de un armazón de coral preparado, que tiene una estructura similar a la representada en las figuras 1A-1D.

La figura 2A muestra una vista oscurecida de una realización de un armazón de esta invención. El armazón comprende primeras regiones 2-20 que están elevadas con respecto a segundas regiones 2-40, primera región que, en algunas realizaciones, es proximal a un vacío 2-30, que linda con la segunda región. La figura 2B muestra una vista en ángulo de la figura 2A. La figura 2C muestra una vista de sección transversal longitudinal similar. La figura 2D muestra una sección transversal de un borde del armazón en la figura 2C.

La figura 3A muestra una realización de un armazón de esta invención en vista de sección transversal. La figura 3B muestra una vista oscurecida longitudinal en ángulo de una realización de un armazón de esta invención y la figura 3C muestra una sección transversal a lo largo del eje Z del armazón. El armazón comprende primeras regiones 3-20 que están elevadas con respecto a segundas regiones 3-40.

Las figuras 4A-F muestran imágenes tridimensionales de geometrías de armazón y secciones transversales de cada una.

Las figuras 5A-5B son fotografías que representan la preparación de armazones materializados que incorporan un polímero en su interior. La figura 5A representa el ajuste del armazón dentro de un dispositivo usado para preparar el armazón de polímero/coral, en esta realización, un embudo y la figura 5B representa la incorporación selectiva efectiva dentro de solo una región deseada del armazón. Las figuras 5C-5E representan diversas formas de armazón que incorporan diferentes cantidades del polímero como consecuencia del momento de la aplicación, como se describe más adelante en el presente documento.

La figura 6 es una fotografía de otro armazón materializado de esta invención preparado como se describe en el presente documento, que muestra la incorporación del polímero dentro de una región específica del armazón.

La figura 7 es una fotografía de diversos armazones materializados de la invención, armazones que se han secado mediante secado en horno o liofilización. Se muestran los diversos porcentajes de soluciones de ácido hialurónico aplicadas a los armazones antes del secado.

Las figuras 8A y 8B son fotografías de armazones que incorporan ácido hialurónico (HA) en su interior 8-10, después del contacto del armazón con soluciones que contienen el HA en las concentraciones indicadas.

La figura 9 muestra la implantación de un armazón dentro de un sitio de defecto cartilaginoso.

La figura 10 representa una realización de una herramienta que no forma parte de esta invención. La figura 10A muestra un recolector 10-1 con un adaptador reemplazable 10-4. También se muestra el émbolo o pistón 10-5. La herramienta puede comprender además un indicador 10-3, que sirve para delinear la profundidad a la que se inserta el instrumento. La figura 10B muestra una sección transversal a lo largo del eje largo de la herramienta, que muestra, en esta realización, la presencia de un hueco que se extiende a lo largo de la longitud de la herramienta. La figura 10C muestra una vista separada de la herramienta en la figura 10A.

La figura 11 representa esquemáticamente otra realización de una herramienta que no forma parte de esta invención, donde la figura representa, por ejemplo, un inserto de herramienta, que puede insertarse en el recolector que se muestra en la figura 10A. El cuerpo de inserción 11-2 representado en la figura comprenderá además un hueco ranurado 11-3, que se adapta a la inserción de un armazón como se describe en el presente documento dentro del hueco. El borde del cuerpo de inserción 11-4 es liso. Cuando el implante se carga dentro del inserto, el émbolo o el pistón 11-1 empuja el implante hacia afuera del inserto de herramienta y al interior del sitio de reparación, por ejemplo, un agujero hecho por el recolector de la figura 10. La figura 11C muestra una sección transversal tomada como se indica en la figura 11B, que muestra la posición del armazón dentro del inserto de herramienta.

La figura 12 representa esquemáticamente una realización de un sistema de suministro ajustable que no forma parte de esta invención. La figura 12A representa una herramienta en ángulo que comprende un émbolo o pistón 12-1 insertado en el cuerpo 12-2 de la herramienta, que comprende además una articulación 12-3, que puede ser ajustable o reemplazable con una parte en ángulo diferente, por ejemplo, como se representa en la figura 12B y 12C, que muestra 12-4, que puede ser un cabezal de bloqueo reemplazable. La figura 12D proporciona una vista detallada ampliada, donde una articulación ajustable o reemplazable 12-5 es proximal a una ranura, lo que puede facilitar la identificación de la situación del implante durante la implantación, articulación 12-6 que puede comprender un borde redondeado 12-7 para minimizar el traumatismo del tejido durante la implantación.

La figura 13 muestra otra herramienta materializada que no forma parte de la invención. La figura 13A muestra una sección transversal a lo largo del eje 13-1-13-2 de la herramienta, herramienta que es semielástica. El resorte elástico u otro material resistente y elástico 13-3 transfiere la fuerza del pistón a la broca o al implante insertado 13-4, como se muestra en la figura 13B.

### Descripción detallada de la presente invención

Esta invención proporciona armazones para la reparación de defectos cartilagosos u osteocondrales en un sujeto.

El coral, que se compone de  $\text{CaCO}_3$  en la forma cristalina de calcita o aragonita, tiene la ventaja de soportar la invasión celular rápida, la adherencia, la proliferación y la diferenciación de las células madre mesenquimatosas en el tejido cartilaginoso.

Los armazones de coral tridimensionales (3-D) atraen a las células madre mesenquimatosas de la médula ósea y promueven la formación de vasos sanguíneos a un sitio de reparación de cartílago. Dichos armazones pueden usarse para la regeneración de cartílago en un sujeto para la reparación de defectos cartilagosos de grosor parcial o total.

5 Esta invención proporciona la aplicación inesperada de armazón de coral solo, que es útil en la reparación de cartílago y, además, ese armazón de coral puede prepararse e insertarse específicamente y óptimamente dentro de un sitio de reparación de cartílago para métodos de reparación de cartílago.

10 Los términos "coral" y "aragonita" y "calcita" se usan indistintamente en el presente documento.

La invención proporciona un armazón para la reparación de defectos cartilagosos u osteocondrales que comprende coral que tiene al menos una primera parte de una superficie expuesta elevada con respecto a al menos una segunda parte de dicha superficie expuesta en el coral, en el que la primera parte comprende al menos una región, que sitúa y confina específicamente dicho coral dentro de un sitio de reparación de cartílago, en el que una serie de huecos están presentes a lo largo del eje largo del armazón.

15 En una realización de esta invención, la primera parte comprende al menos una región que sitúa y confina específicamente el coral a una profundidad y ángulo óptimos dentro de un sitio de reparación de cartílago que proporciona una disposición entre un armazón de esta invención y un sitio de reparación de cartílago que confiere un beneficio para la reparación del cartílago.

20 En una realización, la expresión "sitúa y confina específicamente el coral dentro de un sitio de reparación de cartílago" se refiere a la situación a una profundidad y ángulo óptimos mediante un ajuste ceñido, de modo que la tensión mecánica sea suficiente para orientar el implante de manera óptima, o en algunas realizaciones, la situación es a través de una extensión o protuberancia específica del armazón, de manera que se logra la inserción específica en una región o pared de un tejido dentro de un sitio de reparación, o dentro de un sitio proximal al sitio de reparación. En algunas realizaciones, se insertan múltiples armazones para llenar de manera óptima el sitio del defecto, o en algunas realizaciones, para crear un frente o línea a lo largo de un sitio del defecto, desde una región rica en células y/o materiales de reparación hasta el sitio más distal a la misma, dentro de un sitio para el cual es necesaria la reparación de cartílago.

25 En una realización, la frase "sitúa y confina" se refiere a la capacidad de una región para asegurar un armazón de esta invención en una ubicación particular dentro de un sitio de reparación de cartílago.

30 En una realización, una región comprende una subdivisión de un área en la que la totalidad o una de sus partes es divisible. En una realización, las regiones pueden compartir características entre sí.

35 En una realización, se puede considerar que un sitio de reparación de cartílago comprende un espacio tridimensional (3-D) en o proximal a un sitio de un defecto de cartílago o defecto potencial. En una realización, este espacio en 3-D comprende al menos una pared o un suelo, o una combinación de los mismos, y la situación dentro de dicho sitio puede estar descrita en el presente documento, con relación a dicha pared o suelo, o en algunas realizaciones, la situación puede ser relativa a la inserción dentro de un sitio de tejido proximal a dicha pared o suelo. En algunas realizaciones, la situación incluye la inserción del armazón o una región del mismo, más allá de la pared y/o el suelo del tejido cartilaginoso o un sitio de defecto o lesión o posible defecto o lesión en el tejido cartilaginoso, de modo que se produzca la inserción en el tejido óseo. En algunas realizaciones, la situación optimiza el acceso a los vasos sanguíneos y la médula ósea, los más proximales al sitio de reparación de cartílago. En algunas realizaciones, dicha situación se inserta específicamente en una región dentro de la médula ósea, que no es proximal al sitio de reparación, pero es un sitio que está enriquecido en células madre mesenquimatosas, que participan en la reparación.

40 En una realización, al menos una región del armazón sitúa y confina el armazón dentro de un sitio de reparación de cartílago contactando a la fuerza con el tejido en un sitio de reparación de cartílago o proximal al mismo, en el que el armazón se mantiene en una posición específica por la fuerza de la región en contacto con el tejido. La fuerza de contacto entre el armazón y el tejido no causa daños irreparables o sangrado innecesario. Por ejemplo, si un sitio de reparación de cartílago tiene la forma de un pozo cilíndrico con una sola pared continua y un suelo, las regiones de los armazones representativos representados en las figuras pueden, en una realización, contactar a la fuerza con el tejido de las paredes del sitio para sostener el armazón en 3-D en su lugar. En una realización de este ejemplo, una región inferior de un armazón, se apoya en un suelo de un sitio de reparación de cartílago. En una realización alternativa, las fuerzas ejercidas por las regiones del armazón que entran en contacto con una pared de un sitio de reparación de cartílago retienen y suspenden el armazón dentro del sitio de manera que no toque el suelo. En tal caso, una región del armazón puede penetrar en una pared del sitio para alcanzar un vacío de la médula ósea. En otra realización más, las fuerzas ejercidas por las regiones del armazón tal como se describe, sitúan el armazón de manera que, si está presente una región elevada adicional del armazón, esta región ahora penetra a través del hueso y se inserta de forma estable dentro de un vacío de la médula ósea proximal a un sitio de reparación de cartílago.

En una realización, el término "proximal" se refiere a algo que está situado cerca de un lugar en particular. En una realización, un armazón de esta invención se mantiene a la fuerza en posición dentro de un sitio de reparación de cartílago por una región elevada del armazón que contacta con tejido, situado en o proximal a un sitio de reparación de cartílago.

5 En algunas realizaciones, la región del armazón que penetra a través del hueso y se inserta de forma estable dentro de la médula ósea es también la región del armazón que sitúa y confina el armazón dentro de un sitio de reparación de cartílago, o en algunas realizaciones, la región del armazón que penetra a través del hueso y se inserta de forma estable dentro de la médula ósea no es la región que sitúa y confina el armazón dentro de un sitio de reparación de cartílago. Las figuras 1-3 muestran realizaciones representativas de un armazón que comprende una región elevada de la superficie expuesta. Si el sitio de reparación de cartílago está conformado de nuevo como un pozo cilíndrico con una sola pared continua y un suelo, en una realización, las regiones de la segunda parte se insertan a través del suelo o la pared del sitio, y de ese modo penetran a través del hueso y se insertan de manera estable dentro de la médula ósea proximal a un sitio de reparación de cartílago. En una realización, la región se inserta a través del suelo o la pared, de modo que la parte inferior del cuerpo principal del armazón establezca contacto con el tejido en el sitio de reparación de cartílago. En una realización, la región se inserta de tal manera que ninguna otra parte del armazón esté en contacto con el tejido en el sitio. En otra realización, la región se inserta de tal manera que las paredes laterales del armazón establezcan contacto con el tejido en el sitio de reparación de cartílago.

20 Un experto en la materia reconocerá que la forma de un sitio de reparación de cartílago y la forma de un armazón en 3-D de esta invención proporcionan muchas combinaciones diferentes para situar de forma estable un armazón dentro de un sitio de reparación de cartílago. En una realización, un armazón de esta invención se conforma antes del uso en métodos que no forman parte de esta invención para la reparación de cartílago. En una realización, un armazón de esta invención tiene una forma concurrente para su uso en métodos que no forman parte de esta invención para la reparación de cartílago. Al conformar un armazón concurrente con el uso del armazón en métodos que no forman parte de esta invención, las dimensiones del armazón pueden seleccionarse con precisión para la situación específica del armazón dentro de un sitio de reparación.

30 En una realización, un armazón de esta invención penetra en el tejido situado próximo a o cerca de un sitio de reparación de cartílago para alcanzar una médula ósea proximal al sitio de reparación de cartílago. En una realización, la penetración de la médula ósea por una región del armazón sitúa y confina el armazón independientemente de otras regiones del armazón. En una realización, la penetración de la médula ósea por una región del armazón y el contacto a la fuerza de al menos una región adicional del armazón con tejido en el sitio de reparación juntos sitúan y confinan el armazón. En una realización, la penetración de la médula ósea por una región del armazón sitúa y confina el armazón dentro de un sitio de reparación mientras que al menos una región adicional del armazón contacta pasivamente con el tejido en el sitio de reparación.

40 Como se ha descrito anteriormente, la capacidad de una región del armazón para situar y confinar el armazón de esta invención depende de la geometría de la región y de la geometría en el sitio de reparación de cartílago donde se implantará el armazón. En una realización, la geometría de la región comprende un borde afilado. En una realización, la geometría de la región comprende un borde redondeado. En una realización, la geometría de la región comprende un borde dentado.

45 En una realización, esta invención comprende partes elevadas múltiples con respecto a otras partes en la superficie de un coral, y en algunas realizaciones, al menos una región de una parte elevada múltiple sitúa y confina específicamente un coral a una profundidad y un ángulo óptimos dentro de un sitio de reparación de cartílago. En algunas realizaciones, la región de partes elevadas múltiples es más adecuada para la reparación de cartílago, y en algunas realizaciones, la región que no comprende partes elevadas es más adecuada para la reparación ósea, y los armazones de esta invención son particularmente adecuados para la reparación de defectos osteocondrales.

50 En una realización de esta invención, una profundidad y un ángulo óptimos dentro de un sitio de reparación de cartílago comprenden la profundidad y el ángulo más beneficiosos para la reparación de cartílago. En una realización, la profundidad y el ángulo óptimos más beneficiosos comprenden una posición tal que un armazón de esta invención sea accesible a un conjunto de células madre mesenquimatosas, un medio tisular, vasos sanguíneos, nutrientes, un compuesto efector, o un compuesto terapéutico, o una combinación de los mismos.

60 En una realización de esta invención, el término "profundidad" se refiere a una medida de un armazón de esta invención que se extiende desde una línea imaginaria que descansa sobre la superficie abierta de un sitio de reparación hasta un lugar debajo del suelo de tejido en un sitio de reparación de cartílago.

65 Por ejemplo, basándose en un sitio de reparación de cartílago con forma de pozo cilíndrico con una sola pared continua y un suelo, en una realización se puede colocar un armazón de manera que se extienda a través del suelo, por lo tanto, la profundidad de una región del armazón está debajo del suelo, en el que la región penetra en una médula ósea. Esto es beneficioso para la reparación de cartílago, ya que la médula ósea representa una fuente de células madre mesenquimatosas. Además, otros nutrientes, compuestos efectores o compuestos terapéuticos, o una combinación de los mismos que se pueden encontrar en el medio tisular en o proximales a un sitio de reparación,

ahora pueden estar en contacto con el armazón a medida que este penetra en el hueso y otro tejido hasta alcanzar la médula ósea.

5 En una realización, la profundidad de una región de un armazón puede estar por debajo de cualquier superficie de tejido que recubre un sitio de reparación de cartílago de manera que una región del armazón penetra en una médula ósea.

10 Un experto en la materia reconocerá que la profundidad de otras regiones del armazón no puede estar por debajo de ninguna superficie tisular. Basándose en un sitio de reparación de cartílago con forma de pozo cilíndrico, una línea imaginaria dibujada para descansar a través de la abertura del pozo representa la parte superior del pozo. En una realización, la situación del armazón da como resultado que la totalidad del armazón esté por debajo de la parte superior del foso y, por lo tanto, a una profundidad por debajo de la línea imaginaria a través de la abertura. En una realización, la situación del armazón da como resultado que una parte del armazón esté por encima de la parte superior del pozo y, por lo tanto, no esté completamente dentro de un sitio de reparación de cartílago. El beneficio de colocar un armazón a una profundidad determinada puede depender del contacto resultante que establezca el armazón con el tejido circundante, ya sea dentro del sitio de reparación de cartílago o proximal al sitio de reparación de cartílago.

20 En una realización, el término "ángulo" se refiere a una medida del arco formado por una línea imaginaria a lo largo del eje largo del armazón y una plomada imaginaria perpendicular a la línea que descansa en la abertura de un sitio de reparación de cartílago descrito anteriormente, con el arco avanzando en sentido de las agujas del reloj alrededor de esta plomada imaginaria. Por lo tanto, en una realización, un armazón de esta invención puede situarse y confinarse a una profundidad y ángulo óptimos de modo que el armazón sea paralelo a la línea perpendicular, y por lo tanto el ángulo sería de 0 grados. En una realización, un armazón de esta invención puede situarse perpendicular a la plomada imaginaria, y por lo tanto el ángulo sería de 90 grados. En una realización, el armazón está situado y confinado a un ángulo igual o inferior a 10 grados. En una realización, el armazón está situado y confinado a un ángulo igual o inferior a 35 grados. En una realización, el armazón está situado y confinado a un ángulo igual o inferior a 55 grados. En una realización, el armazón está situado y confinado a un ángulo igual o inferior a 75 grados. En una realización, el armazón está situado y confinado a un ángulo igual o inferior a 95 grados. En una realización, el armazón está situado y confinado a un ángulo igual o inferior a 115 grados. En una realización, el armazón está situado y confinado a un ángulo igual o inferior a 125 grados. En una realización, el armazón está situado y confinado a un ángulo inferior a 145 grados. En una realización, el armazón está situado y confinado a un ángulo igual o inferior a 165 grados. En una realización, el armazón está situado y confinado a un ángulo inferior a 180 grados.

35 En algunas realizaciones, se insertan múltiples armazones para ocupar al máximo un sitio de defecto, de manera que cada material de armazón pueda insertarse en un ángulo diferente, para admitir la inserción adecuada en la región deseada dentro de un sitio de reparación de cartílago. Debe entenderse que la referencia a los ángulos de situación anteriores puede ser con respecto a uno o más armazones insertados en un sitio de defecto cartilaginoso particular.

40 El contacto entre las superficies expuestas de un armazón y el tejido en o proximal a un sitio de reparación de cartílago proporciona una superficie bioactiva que, en los métodos de uso de esta invención, puede inducir o mejorar la reparación de cartílago. Por ejemplo, en una realización, la superficie expuesta de un armazón proporciona una superficie bioactiva que atrae a las células madre mesenquimatosas. En otra realización, la superficie expuesta proporciona un lugar para la unión, el crecimiento, la proliferación o la diferenciación de las células madre mesenquimatosas, o una combinación de los mismos, todos procesos que inducen o mejoran la reparación de cartílago. Además, la superficie expuesta de un armazón puede atraer los vasos sanguíneos. Además, el tejido en o proximal a un sitio de reparación de cartílago puede ser una fuente rica de nutrientes, compuestos efectores, compuestos terapéuticos o una combinación de los mismos, que pueden ser beneficiosos en la reparación de cartílago, de modo que el contacto entre una superficie expuesta de un armazón y dicho tejido induce o mejora la reparación de cartílago.

55 En una realización, el ángulo de colocación de un armazón es tal que el armazón está en contacto con una región de una pared dentro de un sitio de reparación de cartílago. En una realización, un armazón de esta invención puede situarse y confinarse de tal manera que haya un contacto máximo entre el armazón y los tejidos en o proximales a un sitio de reparación de cartílago. En una realización, un armazón de esta invención puede situarse y confinarse de tal manera que una región del armazón penetre en la médula ósea y haya un contacto máximo entre el armazón y los tejidos en o proximales al sitio de reparación del cartílago. En una realización, el contacto entre la superficie expuesta del armazón y el tejido en o proximal a un sitio de reparación del cartílago proporciona el área superficial máxima del armazón para la interacción con una población de células madre mesenquimatosas, vasos sanguíneos, compuestos efectores u otros componentes de un medio tisular, o una combinación de los mismos.

65 Un armazón de esta invención puede comprender partes elevadas múltiples. Es posible que diferentes partes de un armazón sirvan para diferentes funciones. Por ejemplo, en una realización, una parte elevada de un armazón puede penetrar en la médula ósea, o una parte elevada de un armazón puede mantener el armazón en su lugar dentro de

un sitio de reparación de cartílago, o una parte elevada de un armazón puede funcionar como una superficie expuesta para la atracción, el crecimiento, la proliferación o la diferenciación de células madre mesenquimatosas, o una parte elevada de un armazón puede funcionar para ajustarse a una herramienta o cualquier combinación de los mismos.

5 En una realización, el 100 % de las partes elevadas múltiples sitúa y confina específicamente un coral. En una realización, al menos el 80 % de las partes elevadas múltiples sitúa y confina específicamente un coral. En una realización, al menos el 60 % de las partes elevadas múltiples sitúa y confina específicamente un coral. En una realización, al menos el 40 % de las partes elevadas múltiples sitúa y confina específicamente un coral. En una realización, al menos el 20 % de las partes elevadas múltiples sitúa y confina específicamente un coral. En una realización, al menos el 10 % de las partes elevadas múltiples sitúa y confina específicamente un coral. En una realización, al menos el 1 % de las partes elevadas múltiples sitúa y confina específicamente un coral.

15 En una realización, situar y confinar un armazón de esta invención a una profundidad y ángulo óptimos dentro de un sitio de reparación de cartílago proporciona la penetración de una parte de la superficie expuesta del armazón, a través de un tejido óseo, dando como resultado la inserción de la superficie expuesta dentro de una médula ósea proximal a un sitio de reparación de cartílago.

20 Al optimizar la situación específica de un armazón, la estructura cristalina porosa de los armazones de coral de esta invención, descrita a continuación, es accesible a los componentes beneficiosos ubicados dentro de un medio tisular. Por ejemplo, la estructura cristalina porosa del coral permite que el crecimiento hacia el interior de los vasos sanguíneos cree un suministro de sangre para el cartílago que se infiltrará en el armazón durante la reparación de cartílago. Al penetrar en una médula ósea, las células madre mesenquimatosas ubicadas dentro de la médula ósea ahora tienen acceso a la superficie expuesta del armazón. En una realización, la región del armazón que penetra en una médula ósea atrae células madre mesenquimatosas de la médula ósea y promueve la formación de vasos sanguíneos en el sitio de reparación de cartílago. En una realización, la región del armazón que penetra en una médula ósea promueve la adhesión, proliferación o diferenciación o una combinación de las mismas, de las células madre mesenquimatosas atraídas al armazón.

30 Por lo tanto, será evidente para un experto en la materia que la situación específica del armazón dentro de un sitio de reparación de cartílago dispone el armazón de esta invención de tal manera que el armazón sea más eficaz para la reparación de cartílago.

35 En una realización, "armazón" se refiere a una plataforma conformada usada para la reparación de cartílago, en la que la plataforma conformada proporciona un sitio para la regeneración del cartílago. En una realización, el armazón es una plataforma temporal. En una realización, "plataforma temporal" se refiere a una degradación natural de un coral de esta invención que se produce con el tiempo durante la reparación de cartílago, en la que la degradación natural del coral puede dar como resultado un cambio de la forma del armazón a lo largo del tiempo, un cambio del tamaño del armazón a lo largo del tiempo.

40 En una realización, el coral se conforma en la forma del tejido a cultivar. Por ejemplo, el coral puede tener la forma de un trozo de tejido cartilaginoso, tal como un menisco para una rodilla o un codo; una articulación; una superficie articular de un hueso, la caja torácica, una cadera, una pelvis, una oreja, una nariz, los bronquios y los discos intervertebrales.

45 Esta invención proporciona, en algunas realizaciones, armazones de coral para su uso en la reparación de defectos tisulares de cartílago asociados con traumatismo físico, o defectos tisulares de cartílago asociados con una enfermedad o trastorno en un sujeto.

50 En una realización de esta invención, el término "coral" se refiere a coral que se corta a partir de un solo trozo de coral. En una realización, el coral tiene cavidades o intersticios similares a poros.

55 En una realización, el armazón de coral se conforma antes de su uso en un método de reparación de cartílago. En una realización, el armazón de coral tiene una forma concurrente con un método de reparación del cartílago, por ejemplo, el armazón de coral puede tener una forma durante la cirugía cuando se observa mejor el sitio de reparación, optimizando de este modo la forma del armazón usado.

60 Los armazones de esta invención emplean el uso de un coral. En una realización, el coral comprende cualquier especie, incluyendo, entre otras, Porites, Acropora, Millepora, o una combinación de las mismas.

65 En una realización, el coral es de la especie Porites. En una realización, el coral es Porites lutea. En la mayoría de las especies, las relaciones vacío a sólido están generalmente en el intervalo de 0,4 a 0,6, y la fase vacía se interconecta completamente, formando una red altamente regular que interpenetra en la fase sólida de carbonato de calcio. En una realización, esta arquitectura uniforme e interconectada es particularmente útil como marco en los armazones de esta invención.

En una realización, el coral es de la especie *Acropora*. En una realización, el coral es *Acropora grandis*, que en una realización es muy común, de rápido crecimiento y fácil de hacer crecer en cultivo. Por lo tanto, en una realización, las muestras de *Acropora* se pueden recoger fácilmente en áreas protegidas de los arrecifes de coral y la recogida de los arrecifes de coral se puede evitar mediante el uso de material de coral cultivado.

5 La densidad esquelética promedio de *Acropora grandis* es de 2,7 g/ml. Debido a que el esqueleto de esta especie de coral es denso y resistente, se puede mecanizar fácilmente a una variedad de configuraciones de productos conformados o estructuras de diferentes tamaños, por ejemplo mediante molienda. Este material es particularmente adecuado para su uso en un dispositivo de implante, en particular para las articulaciones que soportan peso, tales como las articulaciones de rodilla y cadera, donde la resistencia es una propiedad esencial del dispositivo de implante. Por lo tanto, en una realización, el coral *Acropora* es útil como marco en los armazones, métodos y/o kits de esta invención.

15 En otra realización, el coral es de la especie *Millepora*. En una realización, el coral es *Millepora dichotoma*. En una realización, el coral tiene un tamaño de poro de 150 µm y puede clonarse y cultivarse, lo que hace que *Millepora* sea útil como marco en los armazones, métodos y/o kits de esta invención.

20 En otra realización, el coral es de una o más de las siguientes especies: *Favites halicora*; *Goniastrea retiformis*; *Acanthastrea echinata*; *Acanthastrea hemprichi*; *Acanthastrea ishigakiensis*; *Acropora aspera*; *Acropora austera*; *Acropora sp. "digitata parda"*; *Acropora carduus*; *Acropora cerealis*; *Acropora chesterfieldensis*; *Acropora clathrata*; *Acropora cophodactyla*; *Acropora sp. "similar a danai"*; *Acropora divaricata*; *Acropora donei*; *Acropora echinata*; *Acropora efflorescens*; *Acropora gemmifera*; *Acropora globiceps*; *Acropora granulosa*; *Acropora cf hemprichi*; *Acropora kosurini*; *Acropora cf loisettae*; *Acropora longicyathus*; *Acropora loripes*; *Acropora cf lutkeni*; *Acropora paniculata*; *Acropora proximalis*; *Acropora rudis*; *Acropora selago*; *Acropora solitaryensis*; *Acropora cf spicifera as per Veron*; *Acropora cf spicifera as per Wallace*; *Acropora tenuis*; *Acropora valenciennesi*; *Acropora vauhani*; *Acropora vermiculata*; *Astreopora gracilis*; *Astreopora myriophthalma*; *Astreopora randalli*; *Astreopora suggesta*; *Australomussa rowleyensis*; *Coscinaraea collumna*; *Coscinaraea crassa*; *Cynarina lacrymalis*; *Distichopora violacea*; *Echinophyllia echinata*; *Echinophyllia cf echinoporoides*; *Echinopora gemmacea*; *Echinopora hirsutissima*; *Euphyllia ancora*; *Euphyllia divisa*; *Euphyllia yaeyamensis*; *Favia rotundata*; *Favia truncatus*; *Favites acuticollis*; *Favites pentagona*; *Fungia granulosa*; *Fungia klunzingeri*; *Fungia mollucensis*; *Galaxea achrilia*; *Goniastrea edwardsi*; *Goniastrea minuta*; *Hydnophora pilosa*; *Leptoseris explanata*; *Leptoseris incrustans*; *Leptoseris mycetoseroides*; *Leptoseris scabra*; *Leptoseris yabei*; *Lithophyllon undulatum*; *Lobophyllia hemprichii*; *Merulina scabricula*; *Millepora dichotoma*; *Millepora exaesa*; *Millipora intricata*; *Millepora murrayensis*; *Millipora platyphylla*; *Monastrea curta*; *Monastrea colemani*; *Montipora caliculata*; *Montipora capitata*; *Montipora foveolata*; *Montipora meandrina*; *Montipora tuberculosa*; *Montipora cf vietnamensis*; *Oulophyllia laevis*; *Oxypora crassispinosa*; *Oxypora lacera*; *Pavona bipartita*; *Pavona venosa*; *Pectinia alvicornis*; *Pectinia paeonae*; *Platygyra acuta*; *Platygyra pini*; *Platygyra sp "verde"*; *Platygyra verweyi*; *Podabacia cf lanakensis*; *Porites annae*; *Porites cylindrica*; *Porites evermanni*; *Porites monticulosa*; *Psammocora digitata*; *Psammocora explanulata*; *Psammocora haimeana*; *Psammocora superficialis*; *Sandalolitha dentata*; *Seriatorpora caliendrum*; *Stylocoeniella armata*; *Stylocoeniella guentheri*; *Stylaster sp.*; *Tubipora musica*; *Turbinaria stellulata*; o cualquier coral conocido en la técnica, o una combinación de los mismos.

45 En otra realización, el coral para su uso en los armazones de esta invención puede ser Madreporaria, Helioporida del orden Coenothecalia, Tubipora del orden Stolonifera, Millepora del orden Milleporina, u otros conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, el coral para su uso en los armazones de esta invención puede comprender coral escleractiniano, incluyendo en algunas realizaciones, Goniopora y otras. En algunas realizaciones, el coral para su uso en los armazones, métodos y/o kits de esta invención puede comprender Alveopora. En algunas realizaciones, el coral para su uso en armazones de esta invención puede comprender corales de bambú, que incluyen en algunas realizaciones, coral de la familia Isididae, géneros Keratoisis, Isidella y otros.

50 En una realización, el tamaño de un armazón puede ser de cualquier tamaño que sería útil para los fines de la presente invención, tal como sería conocido por un experto en la materia. En una realización, el armazón o una parte del mismo puede tener aproximadamente el tamaño de un sitio de reparación de cartílago. En una realización, el armazón o una parte del mismo puede tener aproximadamente el tamaño de un defecto cartilaginoso, de modo que el armazón puede colocarse dentro de un sitio de reparación de cartílago. En otra realización, el armazón puede ser más grande que el tamaño de un defecto cartilaginoso. Por ejemplo, en una realización, el armazón de esta invención puede ser más grande que el tamaño de un defecto cartilaginoso, por lo que el armazón puede extenderse a un sitio de disponibilidad de células mesenquimatosas. En una realización, el armazón puede ser más pequeño que el tamaño de un defecto cartilaginoso.

60 En algunas realizaciones, el tamaño del armazón estará en una escala milimétrica, por ejemplo, teniendo al menos un eje largo de aproximadamente 2-200 mm, o en algunas realizaciones, aproximadamente 1-18 mm, o en algunas realizaciones, aproximadamente 0,5 mm-3 mm, o en algunas realizaciones, aproximadamente 6-12 mm, o en algunas realizaciones, aproximadamente 10-15 mm, o en algunas realizaciones, aproximadamente 12-40 mm, o en algunas realizaciones, aproximadamente 30-100 mm, o en algunas realizaciones, aproximadamente 50-150 mm, o en algunas realizaciones, aproximadamente 100-200 mm.



En una realización, el armazón puede ser aproximadamente del mismo tamaño que un vacío tisular en un sitio de reparación tisular. Este vacío tisular puede deberse a un defecto cartilaginoso, a la degeneración del cartílago o se puede haber creado artificialmente durante métodos de reparación de cartílago o cualquier combinación de los mismos. En una realización, el vacío tisular comprende una ausencia de tejido cartilaginoso. En una realización de esta invención, el vacío tisular comprende una ausencia de tejido cartilaginoso y óseo. En una realización, el armazón o una parte del mismo puede ser del tamaño de un defecto cartilaginoso, de modo que el armazón pueda colocarse dentro de un sitio de reparación de cartílago para mejorar la formación de cartílago en el sitio de reparación de cartílago. En otra realización, el armazón puede ser más grande que el tamaño de un defecto cartilaginoso, de modo que el armazón pueda alcanzar un sitio de disponibilidad de células madre mesenquimatosas.

En una realización de esta invención, "aproximadamente" se refiere a una calidad en la que se cumplen los medios para satisfacer una necesidad específica, por ejemplo, el tamaño puede ser en gran parte, pero no totalmente, el que se especifica pero satisface la necesidad específica de reparación de cartílago a un sitio de reparación de cartílago. En una realización, "aproximadamente" se refiere a ser cercano o aproximado a, pero no exactamente. Un pequeño margen de error está presente. Este margen de error no excederá más o menos el mismo valor entero. Por ejemplo, aproximadamente 0,1 micrómetros significaría no menos que 0, pero no más que 0,2.

En una realización, el término "vacío" se refiere a un espacio no ocupado. En la presente invención, por ejemplo, en una realización, un vacío puede ser un espacio en un coral naturalmente no ocupado. En una realización, un vacío puede ser un espacio no ocupado en un sitio de reparación. En una realización, un vacío puede ser un espacio no ocupado dentro de un armazón de la presente invención.

En una realización, un coral para su uso en un armazón de esta invención comprende un tamaño de poro promedio apropiado para sembrar con células precursoras. En una realización, el tamaño de poro promedio de un coral es de 1  $\mu\text{m}$ -1 mm. En una realización, el tamaño de poro promedio de un coral es de 30-180  $\mu\text{m}$ . En una realización, el tamaño de poro promedio de un coral es de 50-500  $\mu\text{m}$ . En una realización, el tamaño de poro promedio de un coral es de 150-220  $\mu\text{m}$ . En una realización, el tamaño de poro promedio de un coral es 250-1000  $\mu\text{m}$ .

El procesamiento del coral para su uso en armazones, puede ser como se describe en la solicitud de patente internacional No. WO2009/066283. Más detalles a este respecto se proporcionan a continuación.

En una realización, el coral se purifica a partir de residuos orgánicos, se lava, se blanquea, se congela, se seca, se esteriliza o una combinación de los mismos antes de sembrar con células precursoras.

En una realización, los armazones de esta invención se producen de acuerdo con un proceso que comprende lavar arena de coral de origen natural con agua para desalinizarla, a continuación desinfectar y secar la arena de coral desalinizada a temperaturas de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 150 °C, preferentemente de 90 °C a 120 °C y moler el coral desinfectado y seco en pequeñas partículas, que en una realización comprenden partículas de 1-10  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el coral se muele a partículas de 1-5, 1-20, 1-50, 1-100, 5-10, 10-15, 15-20, 10-50, 10-100, 20-100, 50-100, 80-150, 100-200, 100-350 o 150-500  $\mu\text{m}$ .

Los armazones de coral de esta invención comprenden al menos una primera parte de una superficie expuesta elevada con respecto a al menos una segunda parte de la superficie expuesta en el coral (figuras 1-3). En una realización, una parte elevada sitúa y confina un armazón de esta invención. En una realización, una parte elevada penetra a través del hueso para insertarse dentro de una médula ósea, alcanzando así una fuente de células madre mesenquimatosas. En una realización, las superficies expuestas de partes elevadas y no elevadas del armazón proporcionan un sitio para la atracción, el crecimiento, la proliferación o la diferenciación, o una combinación de los mismos, para células madre mesenquimatosas.

En una realización de esta invención, el término "parte" se refiere a una parte limitada de un todo.

En una realización, el término "parte de una superficie expuesta" se refiere a una parte limitada de una superficie expuesta completa. Por ejemplo, en una realización, una parte de una superficie expuesta comprende menos del 100 % de la superficie expuesta. En una realización, una parte de una superficie expuesta comprende menos del 90 % de la superficie expuesta. En una realización, una parte de una superficie expuesta comprende menos del 80 % de la superficie expuesta. En una realización, una parte de una superficie expuesta comprende menos del 70 % de la superficie expuesta. En una realización, una parte de una superficie expuesta comprende menos del 60 % de la superficie expuesta. En una realización, una parte de una superficie expuesta comprende menos del 50 % de la superficie expuesta. En una realización, una parte de una superficie expuesta comprende menos del 40 % de la superficie expuesta. En una realización, una parte de una superficie expuesta comprende menos del 30 % de la superficie expuesta. En una realización, una parte de una superficie expuesta comprende menos del 20 % de la superficie expuesta. En una realización, una parte de una superficie expuesta comprende menos del 10 % de la superficie expuesta. En una realización, una parte de una superficie expuesta comprende menos del 1 % de la superficie expuesta.

En una realización de esta invención, el término "superficie" se refiere a un límite exterior o superior de un objeto.

En una realización de esta invención, el término "expuesto" se refiere a estar abierto al entorno circundante, de modo que puede producirse el contacto entre un armazón de coral de esta invención y el entorno circundante. Por ejemplo, en una realización, el coral de esta invención puede estar en contacto con un entorno circundante que comprende un sitio de reparación de cartílago, un medio tisular o un medio de cultivo celular.

En una realización, la expresión "superficie expuesta" se refiere a una superficie de un coral accesible/abierta/disponible, por ejemplo a un sitio de reparación de cartílago. En una realización, la superficie expuesta puede comprender un revestimiento polimérico, en el que el revestimiento es accesible/abierto/disponible para un sitio de reparación de tejido. En una realización, una superficie expuesta de esta invención es accesible a las células madre mesenquimatosas o a los tejidos adyacentes que participan en el proceso de reparación de cartílago, tales como cartílago nativo y células óseas, tales como condrocitos, osteoblastos, osteoclastos, etc. En una realización, una superficie expuesta de esta invención tiene acceso a compuestos efectores beneficiosos para la reparación de cartílago. En una realización, una superficie expuesta de esta invención puede parecer ser interna al armazón. En una realización, el término "interna" se refiere a aquellas superficies que no se ven fácilmente desde una perspectiva externa particular; dichas superficies comprenden superficies expuestas dentro de cavidades o intersticios de poros de un coral y superficies expuestas de espacios huecos creados dentro de un coral, por ejemplo, las secciones internas expuestas mostradas en las secciones transversales longitudinales en la figura 4, o los vacíos en las figuras 1-3 comprenden una superficie expuesta.

En una realización, el contacto entre el coral de esta invención y el entorno comprende el coral que toca el entorno. Por ejemplo, en una realización, el coral de esta invención puede tocar la superficie de un sitio de reparación de cartílago.

En una realización de esta invención, la frase "al menos una primera parte de una superficie expuesta elevada con respecto a al menos una segunda parte de la superficie expuesta" se refiere a la primera parte de una superficie expuesta que se proyecta desde un coral de esta invención, de modo que la primera parte de la superficie expuesta comprenda una elevación sobre al menos una segunda parte de la superficie expuesta en el coral. Será evidente para un experto en la materia que la primera parte de una superficie expuesta elevada con respecto a al menos una segunda parte de la superficie expuesta proporciona un área superficial total aumentada de un armazón de coral de esta invención y proporciona al menos una región que sitúa y confina específicamente dicho coral a una profundidad y ángulo óptimos dentro de un sitio de reparación de cartílago. En una realización, los armazones de esta invención están conformados para maximizar el área superficial expuesta.

En una realización de esta invención, la superficie expuesta comprende partes elevadas múltiples, con respecto a otras partes en dicha superficie, por ejemplo, las partes elevadas múltiples en la superficie expuesta mostrada en la figura 1, región 1-20, o la figura 2, región 2-20 o la figura 3, región 3-20. En una realización, las partes elevadas múltiples proporcionan un área superficial expuesta aumentada de un armazón de coral. En una realización, las partes elevadas múltiples pueden proporcionar, cada una, al menos una región que sitúa y confina específicamente dicho coral a una profundidad y ángulo óptimos dentro de un sitio de reparación de cartílago. En una realización, una única parte elevada múltiple proporciona al menos una región que sitúa y confina específicamente dicho coral a una profundidad y ángulo óptimos dentro de un sitio de reparación de cartílago. En una realización, al menos el 10 % de las partes elevadas múltiples proporcionan al menos una región que sitúa y confina específicamente dicho coral a una profundidad y ángulo óptimos dentro de un sitio de reparación de cartílago. En una realización, al menos el 20 % de las partes elevadas múltiples proporcionan al menos una región que sitúa y confina específicamente dicho coral a una profundidad y ángulo óptimos dentro de un sitio de reparación de cartílago. En una realización, al menos el 30 % de las partes elevadas múltiples proporcionan al menos una región que sitúa y confina específicamente dicho coral a una profundidad y ángulo óptimos dentro de un sitio de reparación de cartílago. En una realización, al menos el 50 % de las partes elevadas múltiples proporcionan al menos una región que sitúa y confina específicamente dicho coral a una profundidad y ángulo óptimos dentro de un sitio de reparación de cartílago. En una realización, al menos el 70 % de las partes elevadas múltiples proporcionan al menos una región que sitúa y confina específicamente dicho coral a una profundidad y ángulo óptimos dentro de un sitio de reparación de cartílago. En una realización, al menos el 90 % de las partes elevadas múltiples proporcionan al menos una región que sitúa y confina específicamente dicho coral a una profundidad y ángulo óptimos dentro de un sitio de reparación de cartílago. En una realización, el 100 % de las partes elevadas múltiples proporcionan al menos una región que sitúa y confina específicamente dicho coral a una profundidad y ángulo óptimos dentro de un sitio de reparación de cartílago.

En algunas realizaciones, al adaptar las dimensiones, los números o la colocación, o una combinación de los mismos, de las partes elevadas de un armazón, el armazón puede diseñarse para su uso en métodos y/o kits que no forman parte de esta invención para inducir o mejorar reparación de cartílago, en sitios de reparación de cartílago que pueden ser muy diferentes entre sí basándose en el tamaño, la ubicación, el tipo de reparación necesaria, el tipo de defecto presente, o la distancia desde el sitio hasta una médula ósea, o una combinación de los mismos.

En una realización de esta invención, las frases "eje largo del armazón" y "eje longitudinal del armazón" se usan indistintamente y se refieren a una línea que se extiende paralela al armazón a lo largo. La expresión "a lo largo" se

refiere a la dirección de la longitud de Un armazón. Puede ser que se haya cortado una forma geométrica original para producir una sección horizontal del armazón original. En tales casos, la longitud debe verse como la dirección original de la longitud a lo largo de un armazón.

5 En una realización, las primeras partes elevadas múltiples se colocan a una distancia periódica entre sí en la superficie. En una realización de esta invención, la frase "distancia periódica" se refiere a una distancia entre partes elevadas múltiples que comprende intervalos regulares que ocurren o se repiten. En una realización, la distancia periódica es la distancia entre uniones enfrentadas de una parte elevada múltiple en la superficie con una parte elevada múltiple directamente adyacente. En una realización, la distancia periódica es la distancia entre el eje largo central de una parte elevada múltiple en la superficie con el eje largo central de una parte elevada múltiple directamente adyacente.

15 En una realización, las primeras partes elevadas múltiples se colocan a una distancia aperiódica entre sí en la superficie. En una realización de esta invención, la frase "distancia aperiódica" se refiere a una distancia entre partes elevadas múltiples que comprende apariciones irregulares. En una realización, la distancia aperiódica es la distancia entre uniones enfrentadas de una parte elevada múltiple en la superficie con una parte elevada múltiple directamente adyacente. En una realización, la distancia aperiódica es la distancia entre un eje largo central de una parte elevada múltiple en la superficie con el eje largo central de una parte elevada múltiple directamente adyacente.

20 En una realización de esta invención, las primeras partes elevadas múltiples son de aproximadamente la misma altura unas con respecto a otras en la superficie. En una realización, la altura comprende la distancia más alejada desde la superficie de un armazón hasta el límite superior de una parte elevada en la superficie del armazón.

25 En una realización de esta invención, las primeras partes elevadas múltiples son de una altura aproximadamente desigual unas con respecto a otras en la superficie.

30 En una realización de esta invención, las primeras partes elevadas múltiples son de aproximadamente la misma anchura unas con respecto a otras en la superficie. En una realización, la anchura comprende una medida a lo largo de una línea horizontal de la parte elevada situada en ángulo recto con respecto al eje largo de la parte elevada. En una realización de esta invención, las primeras partes elevadas múltiples tienen aproximadamente anchuras iguales para todas las líneas horizontales unas con respecto a otras en la superficie.

35 En una realización, una parte elevada múltiple puede tener anchuras iguales a lo largo de cualquier línea horizontal de la parte elevada consigo misma. En una realización, una parte elevada múltiple puede tener anchuras desiguales a lo largo de cualquier línea horizontal de la parte elevada consigo misma.

40 En una realización de esta invención, las primeras partes elevadas múltiples son de anchura desigual unas con respecto a otras en la superficie. En una realización de esta invención, las primeras partes elevadas múltiples tienen anchuras desiguales para todas las líneas horizontales unas con respecto a otras en la superficie.

45 En una realización de esta invención, las primeras partes elevadas múltiples están situadas dentro de una región discreta de la superficie, en la que la región discreta no cubre el 100 % de la superficie. En una realización de esta invención, las primeras partes elevadas múltiples están situadas dentro de una región discreta de la superficie, en la que la región discreta cubre el 50-100 % de la superficie. En una realización de esta invención, las primeras partes elevadas múltiples están situadas dentro de una región discreta de la superficie, en la que la región discreta cubre menos del 50 % de la superficie.

50 En una realización, un coral de esta invención comprende un sólido por todo un armazón. Un experto en la materia reconocerá que el coral sólido de esta invención aún comprende cavidades y/o intersticios de tipo poro.

55 Un coral de esta invención comprende un hueco a lo largo de un eje de coordenadas cartesianas de un armazón. En una realización, el hueco está a lo largo de un eje largo de un armazón de esta invención. En una realización, el término "hueco" se refiere a una cavidad dentro de un coral que da como resultado una cavidad dentro de un armazón de esta invención. En una realización, el hueco comprende al menos una única abertura en el coral de modo que la cavidad está expuesta al entorno externo. Por ejemplo, las figuras 1 y 2 muestran realizaciones de armazones usados en los métodos de esta invención, en los que una serie de huecos están presentes a lo largo del eje largo de los armazones representativos. En una realización, el hueco proporciona un área superficial expuesta adicional para un armazón de esta invención.

60 En algunas realizaciones, dicho hueco o huecos pueden construirse mediante cualquier medio mecánico, por lo que se introduce el hueco/los huecos. En algunas realizaciones, dicha creación de huecos puede realizarse por medio de perforación controlada hacia el interior desde una superficie de armazón hasta una profundidad deseada. En algunas realizaciones, la creación específica de dichos huecos permite el crecimiento hacia el interior del armazón de las células apropiadas implicadas en la reparación de cartilago y/o hueso, el crecimiento de los vasos sanguíneos y otros elementos necesarios para la reparación. En algunas realizaciones, los huecos se construyen específicamente dentro de los armazones de la invención para que tengan una profundidad suficiente para abarcar

el área del cartílago en la que se inserta el armazón para estimular/mejorar la reparación, y en algunas realizaciones, dicha profundidad no será suficiente para alcanzar el hueso.

5 En algunas realizaciones, los armazones de esta invención comprenderán múltiples huecos, que pueden estar en cualquier orientación, o en algunas realizaciones, los armazones de esta invención comprenderán una red de huecos dentro de armazones, o en algunas realizaciones, se implantan múltiples armazones en un sitio de reparación, en el que los huecos de los armazones están alineados para formar una red de huecos por todos los armazones implantados.

10 El área superficial expuesta de un armazón de esta invención proporciona una ubicación para la unión, el crecimiento, la proliferación o la diferenciación de células madre mesenquimatosas, o una combinación de los mismos y una ubicación para la formación de vasos sanguíneos. Por lo tanto, el área superficial de un armazón de esta invención proporciona finalmente una ubicación beneficiosa para la regeneración de tejido cartilaginoso. Por lo tanto, es ventajoso aumentar el área superficial de un armazón de esta invención.

15 En una realización de esta invención, un armazón comprende un hueco, en el que la presencia del hueco aumenta el área superficial expuesta de un armazón en comparación con un armazón análogo sin un hueco. En una realización, un armazón comprende un corte de coral con un espacio hueco para maximizar el área superficial del coral.

20 En una realización de esta invención, el coral comprende un revestimiento polimérico. En una realización, un revestimiento polimérico fortalece el armazón y/o mejora la reparación de cartílago.

25 En una realización de esta invención, un revestimiento polimérico es permeable. En una realización, el revestimiento polimérico permeable comprende una membrana porosa especial. En una realización, el término "permeable" se refiere a tener poros y aberturas. En una realización, el revestimiento polimérico permeable de esta invención tiene poros y aberturas que permiten la entrada de nutrientes, un compuesto terapéutico, una población de células, un quelante o una combinación de los mismos. En una realización, el revestimiento polimérico permeable de esta invención tiene poros y aberturas que permiten la salida/liberación de nutrientes, un compuesto terapéutico, una población de células, un quelante o una combinación de los mismos y/o la formación de vasos sanguíneos.

30 En una realización, un revestimiento polimérico de esta invención es discontinuo. En una realización, una región o una pluralidad de subregiones del coral de esta invención comprenden una ausencia de revestimiento polimérico, permitiendo el contacto directo entre el coral y el entorno.

35 En una realización, un revestimiento polimérico de esta invención puede ser una película, puede asumir la forma de partículas discontinuas y/o agregados o una combinación de los mismos. El ejemplo 2 y la figura 8 en el presente documento describen la preparación de una realización de un armazón de esta invención que incorpora partículas de ácido hialurónico, que representa una realización de esta invención.

40 En una realización, un revestimiento polimérico de esta invención comprende un polímero natural que comprende colágeno, elastina, seda, ácido hialurónico, quitosana y cualquier combinación de los mismos.

45 En una realización, el polímero comprende polímeros naturales modificados sintéticamente, y puede incluir derivados de celulosa tales como alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosas y quitosana. Los ejemplos de derivados de celulosa adecuados incluyen metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa y sal sódica de sulfato de celulosa.

50 En una realización de esta invención, un polímero comprende un polímero sintético biodegradable. En una realización de esta invención, un polímero sintético biodegradable comprende alfa-hidroxiácidos que incluyen ácido poli-láctico, ácido poliglicólico, enantionantes de los mismos, copolímeros de los mismos, poliortoésteres y combinaciones de los mismos.

55 En una realización, un polímero de esta invención comprende un poli(cianoacrilato), poli(alquil-cianoacrilato), poli(cetal), poli(caprolactona), poli(acetal), poli( $\alpha$ -hidroxi-éster), poli( $\alpha$ -hidroxi-éster), poli(hidroxi-alcanoato), poli(propileno-fumarato), poli(imino-carbonato), poli(éster), poli(éteres), poli(carbonatos), poli(amida), poli(siloxano), poli(silano), poli(sulfuro), poli(imidas), poli(urea), poli(amida-enamina), poli(ácido orgánico), poli(electrolitos), poli(p-dioxanona), poli(olefina) ), poloxámero, polímeros inorgánicos u organometálicos, elastómeros, o cualquiera de sus derivados, o un copolímero obtenido mediante una combinación de los mismos.

60 En una realización, un polímero de esta invención comprende poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA). En otra realización, el polímero comprende poli(D,L-lactida) (PLA). En otra realización, el polímero comprende poli(D,L-glicolida) (PGA). En una realización, el polímero comprende un glucosaminoglucano.

65

En una realización, el polímero comprende polímeros sintéticos degradables, que pueden incluir, pero no se limitan a, polihidroxiácidos, tales como poli(lactidas), poli(glicolidas) y copolímeros de los mismos; poli(etilen tereftalato); poli(ácido hidroxibutírico); poli(ácido hidroxivalérico); poli[lactida-co-( $\epsilon$ -caprolactona)]; poli[glicolida-co( $\epsilon$ -caprolactona)]; poli(carbonatos), poli(pseudoaminoácidos); poli(aminoácidos); poli(hidroxialcanoatos); poli(anhídridos); poli(ortoésteres); y mezclas y copolímeros de los mismos.

En una realización de esta invención, un polímero comprende proteínas tales como zeína, zeína modificada, caseína, gelatina, gluten, albúmina sérica, colágeno, actina,  $\alpha$ -fetoproteína, globulina, macroglobulina, cohesina, laminina, fibronectina, fibrinógeno, osteocalcina, osteopontina, osteoprotegerina, u otras, como apreciará un experto en la materia. En otra realización, un polímero puede comprender azúcares cíclicos, ciclodextrinas, derivados sintéticos de ciclodextrinas, glucolípidos, glucosaminoglucanos, oligosacáridos, polisacáridos, tales como alginato, carragenano ( $\chi$ ,  $\lambda$ ,  $\mu$ ,  $\kappa$ ), quitosana, celulosas, condroitina sulfato, curdlano, dextranos, elsinano, furcellarano, galactomanano, gelano, glucógeno, goma arábiga, hemicelulosa, inulina, goma karayá, levano, pectina, polulano, pululano, profirano, escleroglucano, almidón, goma tragacanto, xantana, xilano, xiloglucano, ácido hialurónico, quitina o un poli(3-hidroxialcanoato), tal como poli(P-hidroxibutirato), poli(3-hidroxi octanoato) o poli(ácidos 3-hidroxi-grasos), o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, el polímero comprende un polímero bioerosionable tal como poli(lactida-co-glicolida), poli(anhídridos) y poli(ortoésteres), que tienen grupos carboxílicos expuestos en la superficie externa a medida que la superficie lisa del polímero se erosiona, que también puede ser usado. En una realización, el polímero contiene enlaces lábiles, tales como polianhídridos y poliésteres.

En una realización, un polímero puede comprender derivados químicos del mismo (sustituciones, adiciones y eliminación de grupos químicos, por ejemplo, alquilo, alquileo, hidroxilaciones, oxidaciones y otras modificaciones realizadas rutinariamente por los expertos en la materia), mezclas de, por ejemplo, proteínas o carbohidratos solos o en combinación con polímeros sintéticos.

En una realización de esta invención, el polímero es biodegradable. En una realización, el término "biodegradable" o formas gramaticales del mismo, se refiere a un material de esta invención, que se degrada en el entorno biológico del sujeto en el que se encuentra. En una realización, el material biodegradable sufre una degradación, durante la cual, se liberan productos ácidos, o en otra realización, se liberan productos básicos. En una realización, la biodegradación implica la degradación de un material en sus subunidades componentes, mediante, por ejemplo, la digestión, mediante un proceso bioquímico. En una realización, la biodegradación puede implicar la escisión de enlaces (ya sean covalentes o de otro tipo), por ejemplo, en un esqueleto de polímero de esta invención. En otra realización, la biodegradación puede implicar la escisión de un enlace (ya sea covalente o de otro tipo) interno a una cadena lateral o una que conecta una cadena lateral a, por ejemplo, un esqueleto de polímero.

En una realización, un coral de esta invención está asociado covalentemente con el revestimiento polimérico mediante el uso de un agente reticulante. En una realización, la frase "agente reticulante" se refiere a un agente que facilita la formación de un enlace covalente entre 2 átomos. En una realización, el agente reticulante es un agente reticulante de longitud cero.

En una realización, el agente reticulante es (1-etil-3-(3dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC), N-sulfohidroxi succinamida (Sulfo NHS), 5-yodopirimidinas, N-carbalcoxidihidroquinolinas, pirroloquinolinaquinonas, o una combinación de los mismos.

En una realización, el agente reticulante es un reticulador homobifuncional, tal como, por ejemplo, un éster de N-hidroxisuccinimida (por ejemplo, suberato de disuccinimidilo o ditiobis(succinimidilpropionato), imidoéster homobifuncional (por ejemplo, dimetiladipimidato o pimelimidato de dimetilo), reticulador reactivo al sulfhidrilo (por ejemplo, 1,4-di-[3'-(2'-piridilditio)propionamido]butano), derivado de difluorobenceno (por ejemplo, 1,5-difluoro-2,4)-dinitrobenceno), aldehído (por ejemplo, formaldehído, glutaraldehído), bis-epóxido (por ejemplo, 1,4-butanodiol diglicidil éter), hidrazida (por ejemplo, dihidrazida de ácido adípico), derivado de bis-diazonio (por ejemplo, o-tolidina), bis-alquilhaluro o una combinación de los mismos.

En una realización, el agente reticulante es un reticulador heterobifuncional, tal como, por ejemplo, un reticulador reactivo a amina y reactivo a sulfhidrilo (por ejemplo, 3-(2-piridilditio)propionato de N-succinimidilo, un reticulador reactivo a carbonilo y reactivo a sulfhidrilo (por ejemplo, hidrazida del ácido 4-(4-N-maleimidofenil)butírico), o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente reticulante es un reticulador trifuncional, tal como, por ejemplo, 4-azido-2-nitrofenilbiotina-4-nitrofenil éster, sulfosuccinimidil-2-[6-biotinamido]-2-(p-azidobenzamido)hexanoamido]etil-1,3'-ditiopropionato (sulfo-SBED), o una combinación de los mismos.

En otra realización, el agente reticulante es una enzima. En una realización de esta invención, el agente reticulante comprende una transglutaminasa, una peroxidasa, una xantina oxidasa, una polimerasa o una ligasa, o una combinación de las mismas.

La elección de la concentración del agente reticulante utilizado para la actividad variará, en función del volumen, el agente y el polímero elegidos, en una aplicación dada, como apreciará un experto en la materia.

5 En una realización, la asociación de un coral de esta invención con un revestimiento polimérico de esta invención comprende una asociación física y/o mecánica. Por ejemplo, en una realización, una asociación física y/o mecánica puede comprender embeber cualquier medio, secar al aire, usar un agente reticulante, aplicar calor, aplicar vacío, aplicar métodos de liofilización, aplicar congelación, aplicar centrifuga, aplicar fuerzas mecánica o cualquier combinación de los mismos, para promover la asociación física y/o mecánica entre un coral y un revestimiento polimérico como se describe en el presente documento.

10 En una realización, el revestimiento polimérico de esta invención tiene un grosor de entre 0,01  $\mu\text{m}$  y 2,0  $\mu\text{m}$ . En una realización, el revestimiento polimérico tiene un grosor de aproximadamente 1,0  $\mu\text{m}$ . En una realización, el revestimiento polimérico de esta invención tiene un grosor de entre 10  $\mu\text{m}$  y 50  $\mu\text{m}$ . En una realización, el revestimiento polimérico tiene un grosor de aproximadamente 10-25, o aproximadamente 15-30, o aproximadamente 25-50  $\mu\text{m}$ . En una realización, el revestimiento polimérico tiene un grosor de aproximadamente 50-80, o aproximadamente 60-90, o aproximadamente 80-120  $\mu\text{m}$ . En una realización, el revestimiento polimérico tiene un grosor de aproximadamente 100-150, o aproximadamente 130-200, o aproximadamente 150-250  $\mu\text{m}$ . En una realización, el revestimiento polimérico tiene un grosor de aproximadamente 200-350, o aproximadamente 300-600, o aproximadamente 450-1000  $\mu\text{m}$ . En algunas realizaciones, múltiples armazones que comprenden revestimientos poliméricos se implantan en un sitio de reparación, en el que el grosor del revestimiento de un primer armazón puede variar en comparación con un grosor de revestimiento de un segundo armazón, implantado en el sitio de reparación. Las variaciones en el grosor del revestimiento pueden reflejar el intervalo descrito en el presente documento.

25 En una realización, el grosor del revestimiento polimérico influye en las características físicas de un armazón de esta invención. Por ejemplo, el grosor de un revestimiento polimérico puede influir en la elasticidad, la resistencia a la tracción, la adhesividad o la capacidad retentiva, o cualquier combinación de las mismas de un armazón de esta invención. En una realización, un revestimiento polimérico aumenta la elasticidad de un armazón de esta invención. En una realización, un revestimiento polimérico aumenta la resistencia a la tracción de un armazón de esta invención. En una realización, la adhesividad de un revestimiento polimérico se relaciona con la adhesión de células madre mesenquimatosas, vasos sanguíneos, tejido en un sitio de reparación de cartílago, tejido cartilaginoso o tejido óseo, o una combinación de los mismos. En una realización, un revestimiento polimérico disminuye la adhesividad de un armazón de esta invención. En una realización, un revestimiento polimérico aumenta la adhesividad de un armazón de esta invención. Un experto en la materia reconocerá que un revestimiento polimérico puede aumentar la adhesividad para un artículo mientras disminuye la adhesividad para otro artículo. Por ejemplo, en una realización, el revestimiento polimérico aumenta la adhesividad para una célula madre mesenquimatosas y disminuye la adhesividad de un agente infeccioso. En una realización, la capacidad retentiva de un revestimiento polimérico se refiere a la retención de una población de células. En una realización, la población de células retenida dentro de un revestimiento polimérico es una población de células madre mesenquimatosas. En una realización, la población de células retenida dentro de un revestimiento polimérico es una población de condrocitos. En una realización, la población de células retenida dentro de un revestimiento polimérico es una población de osteoblastos. En una realización, la capacidad retentiva de un revestimiento polimérico se refiere a la retención de compuestos efectores.

45 En una realización, el grosor del revestimiento polimérico influye en la proliferación y/o diferenciación de las células madre mesenquimatosas. En una realización, el grosor de un revestimiento polimérico se selecciona para aumentar la adhesión, proliferación o diferenciación, o una combinación de las mismas, de células madre mesenquimatosas con un armazón de esta invención durante los métodos de uso de la presente invención.

50 En una realización de esta invención, se transforman las células madre mesenquimatosas usadas en un armazón.

55 En una realización, un revestimiento polimérico de esta invención comprende un compuesto efector. En una realización, el compuesto efector se aplica directamente a un revestimiento polimérico del armazón de esta invención. En una realización, el compuesto efector se aplica directamente al revestimiento polimérico de esta invención, sin estar dispersado en ningún disolvente.

En una realización de esta invención, el revestimiento polimérico comprende un compuesto efector que comprende una citocina, una proteína morfogénica ósea (BMP), un quelante, una población de células, un compuesto terapéutico o un antibiótico, o cualquier combinación de los mismos.

60 En una realización, los compuestos efectores para su uso en un armazón de esta invención pueden comprender, entre otros, una citocina, una proteína morfogénica ósea (BMP), un quelante, una población de células, un compuesto terapéutico o un antibiótico, o cualquier combinación de los mismos.

65 En una realización, la frase "una población de células" se refiere a una población de células transfectadas, una población de células transducidas, una población de células transformadas, o una población de células aisladas de

un sujeto, o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, las células transfectadas, transducidas o transformadas, pueden incorporarse en una capa polimérica, un coral, partículas de coral o un armazón de esta invención, o una combinación de los mismos.

5 En una realización, las células transfectadas, transducidas o transformadas pueden incorporarse en un revestimiento polimérico, un coral, partículas de coral, un armazón o materiales de esta invención, de modo que las células modificadas genéticamente puedan comprender el revestimiento polimérico, coral, partículas de coral, armazón, o materiales de esta invención.

10 En una realización, una población de células de esta invención comprende células madre mesenquimatosas. En una realización, las células madre mesenquimatosas se transforman. En una realización, una población de células comprende células beneficiosas en la reparación de cartilago.

15 En una realización, el coral se siembra con una célula precursora. En una realización, la célula precursora es una célula madre mesenquimatosas. En otras realizaciones, la célula puede ser una célula mesenquimatosas; condrocito; fibrocondrocito; osteocito; osteoblasto; osteoclasto; sinoviocito; célula de médula ósea; célula estromal; célula madre; célula madre embrionaria; célula precursora, derivada de tejido adiposo; célula progenitora de sangre periférica; célula madre aislada de tejido adulto; célula transformada genéticamente; o una combinación de las mismas. En otra realización, una célula precursora puede referirse a una combinación de condrocitos y otras células; una combinación de osteocitos y otras células; una combinación de sinoviocitos y otras células; una combinación de células de médula ósea y otras células; una combinación de células mesenquimatosas y otras células; una combinación de células estromales y otras células; una combinación de células madre y otras células; una combinación de células madre embrionarias y otras células; una combinación de células precursoras aisladas de tejido adulto y otras células; una combinación de células progenitoras de sangre periférica y otras células; una combinación de células madre aisladas de tejido adulto y otras células; y una combinación de células transformadas genéticamente y otras células. En una realización de la presente invención, las células precursoras para su uso en el armazón de la presente invención se preparan a partir de un tejido orgánico del mamífero receptor (es decir, autólogo), o un mamífero singénico. En otra realización, pueden utilizarse células precursoras alogénicas y xenogénicas.

20 En una realización de esta invención, la frase "un compuesto terapéutico" se refiere a un péptido, una proteína o un ácido nucleico, o una combinación de los mismos. En otra realización, el compuesto terapéutico es un compuesto antibacteriano, antiviral, antifúngico o antiparasitario. En otra realización, el compuesto terapéutico tiene actividad citotóxica o antineoplásica. En otra realización, el compuesto terapéutico es una enzima, un receptor, una proteína de canal, una hormona, una citocina o un factor de crecimiento. En otra realización, el compuesto terapéutico es inmunostimulador. En otra realización, el compuesto terapéutico inhibe respuestas inflamatorias o inmunitarias. En una realización, el compuesto terapéutico comprende un factor proangiogénico.

25 En una realización, la frase "un compuesto terapéutico", se refiere a una molécula que, cuando se proporciona a un sujeto que lo necesita, proporciona un efecto beneficioso. En algunos casos, la molécula es terapéutica en el sentido de que funciona para reemplazar una ausencia o disminución de la presencia de dicha molécula en un sujeto. En una realización, la molécula es un ácido nucleico que codifica la expresión de una proteína está ausente, tal como en casos en los que un mutante nulo endógeno está compensado por la expresión de la proteína extraña. En otras realizaciones, la proteína endógena está mutada y produce una proteína no funcional, compensada por la expresión de una proteína funcional heteróloga. En otras realizaciones, la expresión de una proteína heteróloga es aditiva a niveles endógenos bajos, dando como resultado una expresión mejorada acumulativa de una proteína dada. En otras realizaciones, la molécula estimula una cascada de señalización que proporciona expresión, o secreción, u otros de un elemento crítico para el funcionamiento celular o del huésped.

30 En otra realización, el compuesto terapéutico puede ser insulinas naturales o no naturales, amilasas, proteasas, lipasas, cinasas, fosfatasas, glucosil transferasas, tripsinógeno, quimotripsinógeno, carboxipeptidasas, hormonas, ribonucleasas, desoxirribonucleasas, triacilglicerol lipasa, fosfolipasa A2, elastasas, amilasas, factores de coagulación sanguínea, UDP glucuronil transferasas, ornitina transcarbamoilasas, enzimas citocromo p450, adenosina desaminasas, factores tímicos séricos, factores humorales tímicos, timopoyetinas, hormonas de crecimiento, somatomedinas, factores coestimuladores, anticuerpos, factores estimulantes de colonias, eritropoyetina, factores de crecimiento epidérmico, factores eritropoyéticos hepáticos (hepatopoyetina), factores de crecimiento de células hepáticas, interleucinas, interferones, factores de crecimiento negativos, factores de crecimiento de fibroblastos, factores de crecimiento transformantes de la familia  $\alpha$ , factores de crecimiento transformantes de la familia  $\beta$ , gastrinas, secretinas, colecistoquininas, somatostatinas, serotoninas, sustancia P, factores de transcripción o combinaciones de los mismos.

35 En una realización, un quelante de esta invención comprende un quelante de  $\text{Ca}^{2+}$ . En una realización, el quelante de calcio es EDTA. En una realización, el quelante puede comprender: ácido etilendiamina-N,N,N',N'-tetraacético (EDTA), ácido O,O'-bis(2-aminofeniletilenglicol)etilendiamina-N,N,N',N'-tetraacético (BAPTA), N,N-bis(2-hidroxiethyl)glicina (Bicina), ácido trans-1,2-diaminociclohexano-etilendiamina-N,N,N',N'-tetraacético (CyDTA), ácido 1,3-diamino-2-hidroxiopropano-etilendiamina-N,N,N',N'-tetraacético (DPTA-OH), ácido dietilentiamina-

N,N,N',N'',N'',N''-pentaacético (DPTA), clorhidrato del ácido etilendiamina-N,N'-dipropiónico (EDDP), ácido etilendiamina-N,N'-bis(metilenfosfónico) hemihidrato (EDDPO), ácido N-(2-hidroxi-etil)etilendiamina-N,N',N'-triacético (EDTA-OH), ácido etilendiamina-N,N,N',N'-tetrakis(metilenfosfónico) (EDTPO), ácido O,O'-bis(2-aminoetil)etilenglicoltetraacético (EGTA), ácido N,N'-bis(2-hidroxibencil)etilendiamina-N,N'-diacético (HBED), ácido 1,6-hexametilendiamina-N,N,N',N'-tetraacético (HDTA), ácido N-(2-hidroxi-etil)iminodiacético (HIDA), ácido iminodiacético (IDA), ácido 1,2-diaminopropano-N,N',N'-tetraacético (metil-EDTA), ácido nitrilotriacético (NTA), ácido nitrilotripropiónico (NTP), sal trisódica del ácido nitrilotris(metilenfosfónico) (NTPO), N,N,N',N'-tetrakis(2-piridilmetil)etilendiamina (TPEN) y ácido trietilentetramina-N,N,N',N'',N''-hexaacético (TTHA), rhod-2, DMSA, FLUO 3, FURA 2, INDO 1, QUIN 2, u otros quelantes conocidos en la técnica, o una combinación de los mismos.

En una realización, el compuesto efector comprende, un anti-helmineto, un antihistamínico, un inmunomodulador, un anticoagulante, un tensioactivo, un broncodilatador, un anticuerpo, un inhibidor del receptor beta-adrenérgico, un bloqueador de los canales de calcio, un inhibidor de ACE, un factor de crecimiento, una hormona, un ADN, un ARNip, o un vector o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, la frase "compuesto efector" se refiere a cualquier agente o compuesto, que tiene un propósito o aplicación específica que es útil en el tratamiento, prevención, inhibición, supresión, retraso o reducción de la incidencia de una infección, una enfermedad, un trastorno, o una afección, cuando se aplica a los armazones, kits y/o métodos de esta invención. Un compuesto efector de esta invención, en una realización, producirá un efecto deseado que es exclusivo de la capacidad para obtener imágenes del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto efector puede ser útil en la obtención de imágenes de un sitio en el que el compuesto está presente, sin embargo, dicha capacidad es secundaria al propósito o elección de uso del compuesto.

En una realización de esta invención, debe entenderse que la expresión "compuesto efector" incluye los términos "fármaco" y "agente", también, cuando se hace referencia en el presente documento, y representa una molécula cuya incorporación dentro del almacén de esta invención, o cuyo uso de la misma, se desea. En una realización, el agente se incorpora directamente dentro de un almacén de esta invención. En otra realización, el agente se incorpora dentro de un almacén de esta invención, ya sea por interacción física con un revestimiento polimérico, un coral o partículas de coral de esta invención, o asociación a ellos.

En una realización, los compuestos para su uso en un almacén de esta invención pueden comprender, entre otros, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, un péptido, un oligonucleótido, un ligando para una diana biológica, un inmunocombinado, un grupo funcional quimio mimético, un glucolípido, un agente de etiquetado, una enzima, un quelato de ion metálico, un cofactor enzimático, un compuesto citotóxico, un compuesto bactericida, un compuesto bacteriostático, un compuesto fungicida, un compuesto fungistático, un agente quimioterapéutico, un factor de crecimiento, una hormona, una citocina, toxina, un profármaco, un antimetabolito, un inhibidor de microtúbulos, un material radiactivo, o un resto de direccionamiento, o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, los armazones de esta invención comprenden o hacen uso de un oligonucleótido, un ácido nucleico o un vector. En algunas realizaciones, el término "oligonucleótido" es intercambiable con el término "ácido nucleico", y puede referirse a una molécula, que puede incluir, pero no se limita a, secuencias procariotas, ARNm eucariota, ADNc a partir de ARNm eucariota, secuencias de ADN genómico a partir de ADN eucariota (por ejemplo, mamífero) e incluso secuencias de ADN sintético. El término también se refiere a secuencias que incluyen cualquiera de los análogos de bases conocidos de ADN y ARN.

Los armazones de esta invención pueden comprender ácidos nucleicos, en una realización, o en otra realización, los armazones de esta invención pueden incluir el suministro de los mismos, como parte de un vector particular. En una realización, los segmentos de polinucleótidos que codifican secuencias de interés pueden ligarse en sistemas de vectores de expresión disponibles en el mercado adecuados para transducir/transformar células de mamíferos y para dirigir la expresión de productos recombinantes dentro de las células transducidas. Se apreciará que dichos sistemas de vectores disponibles en el mercado pueden modificarse fácilmente a través de técnicas recombinantes comúnmente usadas, con el fin de reemplazar, duplicar o mutar secuencias promotoras o potenciadoras existentes y/o introducir secuencias de polinucleótidos adicionales, tales como, por ejemplo, secuencias que codifican marcadores de selección adicionales o secuencias que codifican polipéptidos indicadores.

En una realización, los armazones de esta invención comprenden o hacen uso de una población de células. En una realización, la población de células es una población de células madre mesenquimatosas. En una realización, la población de células madre mesenquimatosas comprende una población de células madre mesenquimatosas transformadas. En una realización, la célula puede ser un condrocito; fibrocondrocito; osteocito; osteoblasto; osteoclasto; sinoviocito; célula de médula ósea; célula estromal; célula madre; célula madre embrionaria; célula precursora, derivada de tejido adiposo; célula progenitora de sangre periférica; célula madre aislada de tejido adulto; célula transformada genéticamente; o una combinación de las mismas. En otra realización, una célula precursora puede referirse a una combinación de condrocitos y otras células; una combinación de osteocitos y otras células; una combinación de sinoviocitos y otras células; una combinación de células de médula ósea y otras células; una combinación de células mesenquimatosas y otras células; una combinación de células estromales y otras células; una combinación de células madre y otras células; una combinación de células madre embrionarias y otras células;



una combinación de células precursoras aisladas de tejido adulto y otras células; una combinación de células progenitoras de sangre periférica y otras células; una combinación de células madre aisladas de tejido adulto y otras células; y una combinación de células transformadas genéticamente y otras células. En una realización de la presente invención, las células precursoras se preparan a partir de un tejido orgánico del mamífero receptor (es decir, autólogo), o un mamífero singénico. En otra realización, pueden utilizarse células precursoras alogénicas y xenogénicas.

En una realización, el armazón de esta invención incorpora células madre o progenitoras o precursoras. Dichas células se pueden obtener directamente de un donante mamífero, por ejemplo, las propias células de un paciente, de un cultivo de células de un donante o de líneas de cultivo celular establecidas. En algunas realizaciones, el mamífero es un ratón, rata, conejo, cobaya, hámster, vaca, cerdo, caballo, cabra, oveja, perro, gato, mono, simio o un ser humano. Se pueden obtener células de la misma especie y/o del mismo perfil inmunológico mediante biopsia, ya sea del paciente o de un familiar cercano. Usando técnicas y condiciones de cultivo celular estándar, las células se hacen crecer en cultivo hasta que confluyen y se usan cuando es necesario. Las células pueden cultivarse hasta que se haya obtenido un número suficiente de células para una aplicación particular.

En una realización, el armazón de esta invención incorpora cualquier célula que pueda participar en la reparación de cartílago. En algunas realizaciones, dichas células representan autoinjertos, ya que las células se cultivan *ex vivo* para sembrar las células en los armazones de la invención, y dichos armazones sembrados se implantan en el sujeto.

En algunas realizaciones, dichas células pueden representar aloinjertos o xenoinjertos, que pueden incorporarse dentro de los armazones de esta invención e implantarse dentro de un sitio de reparación.

En una realización, un coral de esta invención comprende una población de células a partir de cultivo *in vitro* del coral durante un período de tiempo suficiente para sembrar las células en el coral. En una realización, la población de células es una población de células madre mesenquimatosas. En una realización, la célula puede ser un condrocito; fibrocondrocito osteocito; osteoblasto; osteoclasto; sinoviocito; célula de médula ósea; célula estromal; célula madre; célula madre embrionaria; célula precursora, derivada de tejido adiposo; célula progenitora de sangre periférica; célula madre aislada de tejido adulto; célula transformada genéticamente; o una combinación de las mismas. En otra realización, una célula precursora puede referirse a una combinación de condrocitos y otras células; una combinación de osteocitos y otras células; una combinación de sinoviocitos y otras células; una combinación de células de médula ósea y otras células; una combinación de células mesenquimatosas y otras células; una combinación de células estromales y otras células; una combinación de células madre y otras células; una combinación de células madre embrionarias y otras células; una combinación de células precursoras aisladas de tejido adulto y otras células; una combinación de células progenitoras de sangre periférica y otras células; una combinación de células madre aisladas de tejido adulto y otras células; y una combinación de células transformadas genéticamente y otras células. En una realización de la presente invención, las células precursoras para su uso en el método de la presente invención se preparan a partir de un tejido orgánico del mamífero receptor (es decir, autólogo), o un mamífero singénico. En otra realización, pueden utilizarse células precursoras alogénicas y xenogénicas. En una realización, las células madre mesenquimatosas sembradas *in vitro* se transforman. En una realización, la población de células comprende una población de células beneficiosas para la reparación de cartílago. En una realización, el cultivo comprende un quelante. En una realización de esta invención, el quelante en un cultivo comprende un quelante de calcio.

En una realización, la frase "reparación de cartílago" se refiere a restaurar un defecto cartilaginoso a un estado más saludable. En una realización, la restauración del cartílago da como resultado la regeneración del tejido cartilaginoso. En una realización, la restauración del cartílago da como resultado la regeneración de un defecto cartilaginoso articular de grosor parcial o total. En una realización, la restauración del cartílago da como resultado la regeneración parcial o completa del tejido cartilaginoso en un sitio de reparación de cartílago. En una realización, la reparación de cartílago también puede dar como resultado la restauración/reparación de tejido óseo faltante o defectuoso. En una realización, la reparación de cartílago comprende la restauración de defectos cartilaginoso de articulaciones (por ejemplo, rodilla, codo, articulaciones de la cadera, hombro, tobillo), de las orejas, de una nariz o de una tráquea.

La arquitectura en 3D y la composición química de un armazón de coral de esta invención son de gran importancia tanto para situar y confinar específicamente un armazón dentro de un sitio de reparación de cartílago como para el reconocimiento celular, la adhesión, la proliferación y la diferenciación de poblaciones de células que inducen o mejoran la reparación del cartílago. El ejemplo 3, que se describe a continuación, demuestra que la implantación de un armazón dentro de un sitio de reparación de cartílago de modo que establezca contacto por la fuerza con el tejido en el sitio y se implante de manera estable dentro de una médula ósea proximal al sitio de reparación de cartílago, atrae a las células madre mesenquimatosas al armazón y apoya la adhesión, el crecimiento, la proliferación y la diferenciación de estas células madre mesenquimatosas en el tejido cartilaginoso sin necesidad de factores adicionales que promuevan el crecimiento o cualquier otro inductor.

En una realización, un armazón de esta invención comprende al menos una región que sitúa y confina

- 5 específicamente el almacén de coral a una profundidad y ángulo óptimos dentro de un sitio de reparación de cartílago, de manera que la implantación del almacén en un sujeto induzca o mejore la reparación de cartílago. En una realización, los métodos de esta invención sitúan y confinan un almacén de esta invención dentro de un sitio de reparación de cartílago de manera que una región del almacén comprenda una inserción estable dentro de una médula ósea.
- En una realización, un almacén de esta invención comprende una forma que comprende cilindro, cono, barra rectangular, placa, disco, pirámide, gránulo, bola, cubo, tachuela o un tornillo presentada en la figura 4.
- 10 En una realización, un almacén de la presente invención se puede usar para adsorber o unir, y suministrar, otras sustancias terapéuticamente activas que ayudan en el proceso de reparación o regeneración de cartílago, o que tienen otra actividad terapéutica deseada. Dichas sustancias incluyen, a modo de ejemplo, antibióticos sintéticos o semisintéticos conocidos que pueden introducirse en las cavidades de los poros del producto o estructura conformados, o un factor de crecimiento tal como el factor de crecimiento transformante o una de las proteínas morfogénicas óseas que se pueden usar para ayudar a o promover el crecimiento óseo.
- 15 En cualquiera de las realizaciones en el presente documento, los almacenes de la presente invención pueden comprender, o implantarse con, otros compuestos tales como, por ejemplo, antioxidantes, factores de crecimiento, citocinas, antibióticos, antiinflamatorios, inmunosupresores, conservantes, analgésicos, otros agentes terapéuticos y excipientes. En una realización, los ejemplos de factores de crecimiento que pueden administrarse además del inhibidor de la HMG-CoA reductasa incluyen, pero sin limitarse a, factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante alfa (TGF- $\alpha$ ), factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), factor de crecimiento de células endoteliales humanas (ECGF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), proteína morfogénica ósea (BMP), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento insulinoide (IGF), proteína morfogénica derivada del cartílago (CDMP), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), o cualquiera de sus combinaciones. Ejemplos de antibióticos incluyen antimicrobianos y antibacterianos.
- 20 En una realización, un defecto o trastorno de cartílago reparado por métodos que utilizan un almacén de esta invención, comprende una articulación de un sujeto (por ejemplo, una articulación de rodilla, codo, tobillo, hombro o cadera), un manguito rotador, una oreja, una nariz una tráquea, una pelvis o cualquier otro sitio de defecto cartilaginoso encontrado dentro del sujeto.
- 25 En una realización, la forma 3-D y la composición química de un almacén de esta invención, serán determinadas por clínicos expertos, basándose en factores tales como la naturaleza exacta de la afección que se está tratando, la gravedad de la afección, la edad y la condición física general del sujeto, el peso corporal y respuesta del sujeto individual, etc.
- 30 En una realización, la situación específica de un almacén de esta invención será determinada por clínicos calificados, basándose en factores tales como la naturaleza exacta de la afección que se está tratando, la gravedad de la afección, la edad y la condición física general del sujeto, el peso corporal y la respuesta del sujeto individual, etc.
- 35 Un experto en la materia reconocerá que la trayectoria creada perforando a través del tejido para alcanzar una médula ósea es tal que permite que un almacén de esta invención alcance la médula ósea y se implante de forma estable en este sitio. El almacén debe estar suficientemente asegurado dentro de un sitio de reparación de cartílago para que no se desprenda a medida que se articula una articulación. Un médico experto en la materia también reconocerá que la extensión de una trayectoria perforada es tal que un almacén se sostiene firmemente pero la trayectoria no es tan extensa para incurrir en un mayor daño al tejido circundante.
- 40 La preparación de un sitio de reparación de cartílago también puede implicar la eliminación de tejido cartilaginoso u óseo dañado, o una combinación de los mismos. Por lo tanto, una herramienta perfora una trayectoria tal que se retira el tejido dañado en el sitio de reparación o proximal a un sitio de reparación.
- 45 En una realización, un almacén de esta invención comprende una región ajustada a una herramienta proporcionada por un instrumento. En una realización, la región ajustada a una herramienta comprende cortar una única pieza de coral para comprender una región ajustada. En una realización, la región ajustada a una herramienta comprende una región formada en un revestimiento polimérico.
- 50 Por lo tanto, una herramienta puede preparar la trayectoria que seguirá un almacén, guiar el almacén que se está implantando e implantar el almacén al mismo tiempo. Al preparar simultáneamente el sitio e implantar el almacén, el tiempo de la cirugía invasiva a la que se somete un sujeto puede acortarse.
- 55 En una realización, una región del almacén se separa de la herramienta después de la colocación del almacén dentro del sitio de reparación de cartílago. En una realización, la región se separa de la herramienta, en la que la separación de la herramienta del almacén comprende separación activada por luz UV, separación activada por
- 60
- 65

láser, separación dependiente de torsión o separación activada químicamente o una combinación de las mismas. En una realización, la separación de la herramienta del armazón deja atrás el armazón situado específicamente dentro de un sitio de reparación para la reparación de cartílago inducida o mejorada. El mecanismo de separación tampoco debe causar un traumatismo adicional a un sitio de reparación.

5 En una realización, la separación de la herramienta del armazón da como resultado que el armazón esté situado y confinado específicamente a una profundidad y ángulo óptimos dentro de un sitio de reparación de cartílago. En una realización, la separación de la herramienta del armazón da como resultado que el armazón se implante en un sujeto dentro de un sitio de reparación de cartílago, en el que una región del armazón penetra a través de un hueso, da como resultado la inserción de la región dentro de una médula ósea, proximal al sitio de reparación de cartílago.

10 Los atributos arquitectónicos y químicos de un armazón de coral en 3-D de esta invención descrito hasta ahora, también se pueden encontrar en un armazón formado a partir de una forma de polímero que envuelve partículas de coral. Por lo tanto, en una realización, un armazón de esta invención para la reparación de tejidos comprende una forma de polímero que envuelve partículas de coral.

15 En una realización, la forma de polímero comprende una forma de polímero flexible. En una realización de esta invención, el término "flexible" se refiere a la capacidad de una forma de polímero para adaptarse a los requisitos en un sitio de reparación de tejidos. En una realización, la forma de polímero comprende una forma de polímero flexible en el momento de la implantación dentro de un sitio de reparación de tejidos y que se endurece con el tiempo. En una realización, la forma de polímero permanece flexible durante el tiempo de vida del armazón.

20 En una realización, una forma de polímero flexible se adapta a los requisitos en un sitio de reparación de tejidos de tal manera que se maximiza el contacto entre un armazón y un sitio de reparación de tejidos. En una realización, una forma de polímero flexible se adapta a los requisitos en un sitio de reparación de tejidos de tal manera que una región de un armazón sitúa y limita la envoltura polimérica a una profundidad y ángulo óptimos dentro de un sitio de reparación de tejidos. En una realización, una forma de polímero flexible se adapta a los requisitos en un sitio de reparación de tejidos, de modo que una región de un armazón penetre a través de un hueso, dando como resultado la inserción de la región dentro de una médula ósea, proximal al sitio de reparación de tejidos.

25 En una realización, la forma de polímero comprende una forma de polímero rígida. En una realización de esta invención, el término "rígida" se refiere a una envoltura de polímero que tiene una estructura fija. En una realización de esta invención, una envoltura de polímero rígida puede comprender todas las características de forma de una única pieza de coral enumeradas anteriormente.

30 En una realización, la forma de polímero maximiza el área superficial del armazón en contacto con un sitio de implantación. Los expertos en la materia reconocerán que, al igual que en un armazón con forma de una sola pieza de coral, la maximización del área superficial de una forma polimérica que envuelve las partículas de coral maximiza el área disponible para las poblaciones de células madre mesenquimatosas en un sitio de reparación de tejidos. En una realización, el área superficial máxima está disponible para una población de células madre mesenquimatosas y/o condrocitos y/u osteoblastos.

35 En una realización, las partículas de coral envueltas en una forma de polímero se micronizan a un tamaño de 1-10  $\mu\text{m}$  o 5-20  $\mu\text{m}$  o 10-50  $\mu\text{m}$ .

40 En una realización, las partículas de coral comprenden las mismas fuentes de coral que se usan para un armazón que comprende una única pieza de coral.

45 En una realización, la forma de polímero de esta invención comprende una misma fuente de polímero que la usada para un revestimiento polimérico de una sola pieza de coral.

50 En algunas realizaciones, el término "comprenden" o formas gramaticales del mismo, se refiere a la inclusión de los componentes indicados de esta invención, así como a la inclusión de otros agentes activos y portadores, excipientes, emolientes, estabilizantes, etc. farmacéuticamente aceptables, como son conocidos en la industria farmacéutica.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

60 Preparación de armazón de coral

65 El coral se extrae del hidrocoral de *Millepora dichotoma*, que tiene un tamaño de poro promedio de 150  $\mu\text{m}$  y una densidad de 1,7 g/cm<sup>3</sup>. Los implantes de armazón de coral tridimensional (3-D) de la forma deseada se preparan a partir de este material cortando y puliendo primero el coral. Esto proporciona una forma de coral conformada sin bordes afilados no deseados. Después de este procesamiento mecánico, el coral se empapa dos veces en HCl al 4

% durante 15 minutos cada vez, y luego se trata con NaOH 4 M para eliminar las partículas atrapadas, los residuos y los restos orgánicos. Después, el coral se esteriliza en autoclave y se trata mediante esterilización con gas antes del procedimiento quirúrgico.

5 Los implantes de armazón de coral se insertan en los defectos osteocondrales producidos al perforar el área que soporta cargas del cóndilo femoral medial de cabras, ovejas, caballos, perros y monos adultos. Los implantes se ajustan ceñidamente en el defecto y el exceso de longitud se corta al nivel del cartílago articular. De esta manera, el armazón de coral se injerta a través de dos tipos de tejido, cartílago y hueso subcondral.

10 Los sujetos animales se examinan y observan durante un período de tiempo prolongado, después de la cirugía artroscópica. La rodilla no tratada de cada animal se utiliza como control para las comparaciones que siguen a estas cirugías. A intervalos apropiados, los animales se sacrifican y se realiza una necropsia. Los períodos de tiempo apropiados para examinar el sitio de reparación de cartílago son 4, 8 y 16 semanas después de la cirugía. En este momento, las superficies articulares se fotografían y el tejido se extirpa del sitio de reparación y se prepara para las observaciones histológicas. Específicamente, se extrae un bloque que consiste en el área injertada y el tejido circundante con una sierra fina. El material se procesa adicionalmente para histología de rutina, que incluye descalcificación lenta en ácido fórmico tamponado con citrato de sodio al 22 % y tinción de secciones transversales de 5 mm de grosor usando hematoxilina y eosina.

## 20 **Ejemplo 2**

Armazón de coral que contiene un revestimiento polimérico parcial o discontinuo

Materiales y métodos

25 Se prepararon armazones coralinos que además comprendían un hidrogel que contenía ácido hialurónico (HA) al 1 %, 3 %, 5 % y 10 %.

30 Se prepararon soluciones de ácido hialurónico (HA) al 1 %, 3 %, 5 % y 10 % y se mezclaron durante una noche en un agitador a temperatura ambiente. Los geles resultantes se aplicaron a embudos que contenían armazones/tapones coralinos ajustados estrechamente y la cantidad de armazón en contacto con el gel varió. El sistema de embudo se centrifugó luego en una centrífuga durante 10-20 minutos a 10000 RPM, y los armazones se calentaron a 50 °C durante 30 minutos, se congelaron a -80 °C durante dos horas y se liofilizaron a 30-40 mtorr, -100 °C durante una noche.

35 **Resultados**

40 La figura 5A es una fotografía que muestra la inserción del armazón y el ajuste ceñido dentro de un embudo como se describe, lo da como resultado la exposición de una parte del armazón a lo que se aplica al embudo, como se muestra en la figura 5B, donde se aplica un hidrogel de HA al embudo. En la figura 5B, girar el embudo que contiene el armazón con el hidrogel de HA da como resultado una buena incorporación del hidrogel dentro del armazón.

45 La variación del tiempo y la velocidad a la que se hace girar el embudo controla la profundidad de penetración del HA en el gel. La figura 5E muestra menos penetración dentro del armazón cuando el aparato descrito se hizo girar durante 7 minutos, y la figura 5D muestra la penetración obtenida cuando el aparato se hizo girar durante 10 minutos, en comparación con 20 minutos, como se muestra en la figura 5C. La tinción evidente es safranina O, que tiñe el ácido hialurónico incorporado en los armazones.

50 Se pueden desear armazones liofilizados para su uso. Las figuras 6 y 7 representan armazones liofilizados, que comprenden una tinción de capa superior con safranina O y una capa inferior sin tinción, lo que indica la incorporación de HA dentro de la capa de armazón superior. En algunas realizaciones de esta invención, dichos armazones son deseables, por lo que la capa enriquecida con HA se coloca proximal al cartílago y la capa deficiente en o con poco HA se coloca proximal al hueso y/o en la médula ósea. La figura 7 muestra además un armazón secado al horno y la diferencia en la distribución de HA como consecuencia del método de secado utilizado.

55 La evaluación por microscopía óptica de los armazones de HA del 1 % (figura 8A) y del 3 % (figura 8B) muestra partículas de HA 8-10 distribuidas en un patrón de puntos, que revisten las superficies expuestas de los armazones. Por ejemplo: el área revestida promedio de una preparación de armazón de hidrogel al 1 % fue de aproximadamente 2,3 micrómetros cuadrados, mientras que el área revestida promedio en un armazón de hidrogel al 3 % fue de 3,4 micrómetros cuadrados (aproximadamente 50-70 puntos evaluados).

## 60 **Ejemplo 3**

Restauración de un defecto osteocondral

65 La restauración de un defecto osteocondral se realiza en perros maduros usando implantes redondeados de 3,5 mm

de diámetro y 6 mm de longitud. Se extrae un núcleo de tejido cartilaginoso y óseo de 3x7 mm del cóndilo femoral medial de cada perro y el implante se ajusta en el sitio de reparación de cartílago (por ejemplo, como se muestra en la figura 9). Los animales se recogen en puntos de tiempo variables después de la implantación; por ejemplo, 4, 8 y 16 semanas después de la cirugía.

El análisis después de un mes muestra que el implante está bien incorporado en el cartílago articular creando una superficie continua y lisa. La interfaz entre el implante y el tejido circundante aún es visible, pero la parte superior del implante ya ha sido invadida y se observa una degradación parcial del material del implante. Las secciones histológicas revelan un área vacía en la que se descalcificó el material hidroesquelético carbonatado.

El examen después de dos meses muestra que algunos restos del biomaterial aún pueden detectarse en la superficie del cartílago articular, pero también se observa una organización bien definida del tejido condral y subcondral.

A los 4 meses, el material del implante insertado en el área condral y subcondral ha sido reemplazado totalmente por tejido cartilaginoso y óseo nuevo. Un frente de mineralización bien definido es visible en la interfaz entre el tejido condral y el tejido subcondral, y los condrocitos y osteocitos columnares se encuentran en el área subcondral, similar a lo que se observa en una sección tomada de la rodilla no tratada.

#### **Ejemplo 4**

##### Herramientas de implantación para reparación articular

La inserción de los armazones de esta invención en un sitio de reparación de articular y/u ósea se puede realizar mediante el uso de herramientas especializadas. En la figura 10 se muestra un ejemplo esquemático de una realización de una herramienta utilizada en la inserción de un armazón de esta invención. Un recolector 10-1 tiene un adaptador reemplazable que puede contener un borde de cuchilla 10-4, lo que facilita la penetración de cartílago y hueso con la aplicación de fuerza mecánica. La herramienta puede comprender un cabezal perforador reemplazable 10-5. La herramienta puede comprender además un indicador 10-3, que sirve para delinear la profundidad a la que se inserta el instrumento y, por lo tanto, evitar una inserción demasiado profunda dentro del hueso, o como alternativa para indicar que no se ha alcanzado la penetración de profundidad adecuada.

La figura 10B muestra otra realización de la herramienta, que muestra una sección transversal a lo largo del eje largo de la herramienta, que muestra en esta realización, la presencia de un hueco que se extiende a lo largo de la longitud de la herramienta. A través de este hueco, es posible insertar un alambre guía, como un alambre de Kirschner u otro dispositivo guía, que ayuda a estabilizar la herramienta durante la inserción del armazón, por ejemplo.

La figura 11 muestra esquemáticamente otra realización de una herramienta, en este caso un inserto de herramienta, que puede insertarse en el recolector que se muestra en la figura 10A. El cuerpo de inserción 11-2 representado en la figura 11A comprenderá además un hueco ranurado 11-3, que se adapta a la inserción de un armazón dentro del hueco. El borde del cuerpo de inserción 11-4 puede modificarse para ser liso para evitar perforar cualquier tejido durante la implantación del armazón contenido en el mismo. Cuando el implante se carga dentro del inserto, el émbolo o el pistón 11-1 empuja el implante hacia fuera del inserto de la herramienta y al interior del sitio de reparación, por ejemplo, en un agujero hecho por el recolector de la figura 10.

La figura 12 representa esquemáticamente una realización de un sistema de suministro ajustable. La figura 12A muestra la colocación del émbolo o pistón 12-1 dentro del cuerpo de la herramienta 12-2, que está en ángulo a través de la unión de una articulación 12-3 a unos 50-2 mm del borde, que proporciona un acceso fácil a áreas difíciles de alcanzar, por ejemplo, dentro de la rodilla, al realizar la artroscopia u otros procedimientos destinados a ser mínimamente invasivos. Esta articulación puede ser ajustable o reemplazable con partes a diferentes ángulos, por ejemplo, como se muestra en la figura 12B y 12C, que muestra 12-4, que puede ser un cabezal de bloqueo reemplazable. La figura 12D proporciona una vista detallada ampliada, donde una articulación ajustable o reemplazable 12-5 es proximal a una ranura, 12-6, que aloja el implante durante la implantación y que puede facilitar la identificación de la posición del implante durante la implantación, articulación que puede comprender un borde redondeado 12-7 para minimizar el traumatismo al tejido durante la implantación.

En la figura 13A se muestra otra realización, una sección transversal a lo largo del eje 13-1 -13-2, cuya herramienta es semielástica. El resorte elástico u otro material fuerte y elástico 13-3 transfiere la fuerza del pistón a la broca o al implante insertado 13-4.

El sistema de inserción es un sistema similar a una jeringa. El implante se carga en la punta y el pistón empuja el implante hacia afuera y al interior del orificio (defecto) creado previamente por el recolector.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un almacén para la reparación de defectos cartilaginosos u osteocondrales que comprende coral que tiene al menos una primera parte de una superficie expuesta, primera parte que está elevada con respecto a al menos una segunda parte de dicha superficie expuesta en dicho coral, en el que dicha primera parte comprende al menos una región, que sitúa y confina específicamente dicho coral dentro de un sitio de reparación de cartílago, en el que una serie de huecos están presentes a lo largo del eje largo del almacén.
- 10 2. El almacén de la reivindicación 1, en el que dicha al menos una primera parte de dicho coral es proximal a un hueco o huecos a lo largo de un eje longitudinal de dicha primera parte y en el que dicha al menos una segunda parte linda con dicho hueco o huecos.
- 15 3. El almacén de la reivindicación 1, en el que dicho coral comprende un revestimiento polimérico.
- 15 4. El almacén de la reivindicación 3, en el que dicho revestimiento polimérico es permeable.
- 20 5. El almacén de la reivindicación 3, en el que dicho revestimiento polimérico es discontinuo y opcionalmente está en forma de agregados o de partículas.
- 20 6. El almacén de la reivindicación 3, en el que dicho polímero comprende un polímero natural que comprende colágeno, elastina, seda, ácido hialurónico, quitosana y cualquier combinación de los mismos.
- 25 7. El almacén de la reivindicación 3, en el que dicho polímero comprende un polímero biodegradable sintético.
- 25 8. El almacén de la reivindicación 3, en el que dicho revestimiento polimérico comprende una citocina, una proteína morfogénica ósea (BMP), un quelante, una población de células, un compuesto terapéutico o un antibiótico, o cualquier combinación de los mismos.
- 30 9. El almacén de la reivindicación 8, en el que dicha población de células comprende células madre mesenquimatosas u osteoblastos o condrocitos u otras células implicadas en la reparación de cartílago u osteocondral o una combinación de los mismos.
- 35 10. El almacén de la reivindicación 8, en el que dicho compuesto terapéutico comprende un compuesto antiinflamatorio, un compuesto antiinfeccioso, un factor de crecimiento, un factor proangiogénico o una combinación de los mismos.
- 40 11. El almacén de la reivindicación 1, en el que dicho coral se siembra con una población de células.
- 40 12. El almacén de la reivindicación 11, en el que dicha población de células comprende células madre mesenquimatosas y/o condrocitos y/u otras células implicadas en la reparación de cartílago.

Figura 1A

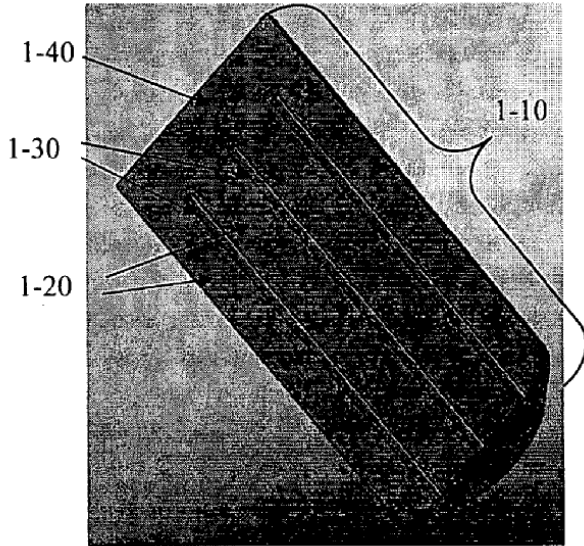


Figura 1B

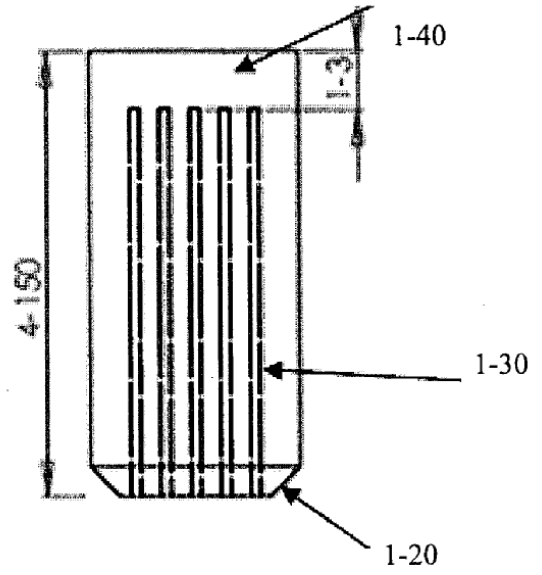


Figura 1C

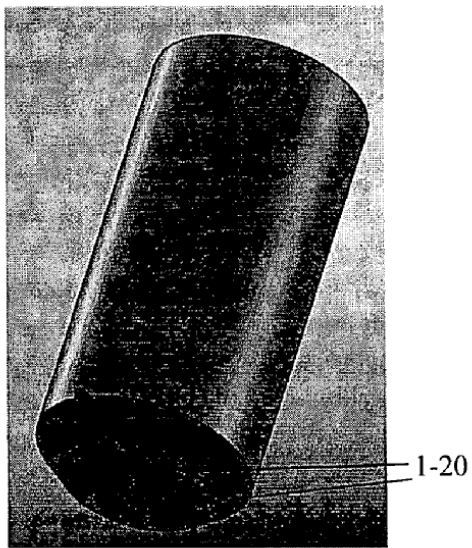


Figura 1D

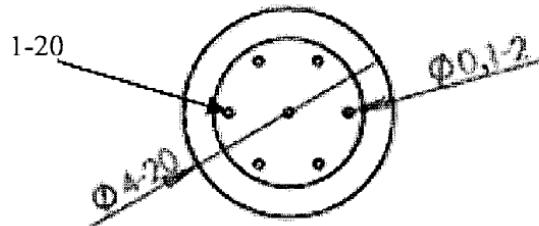


Figura 1E

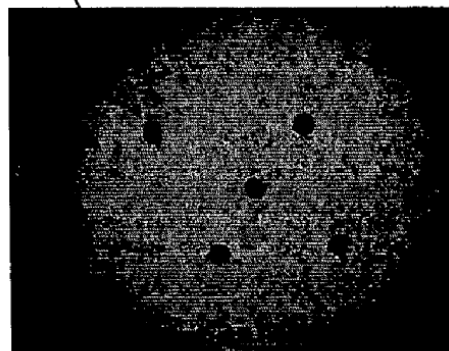


Figura 2A

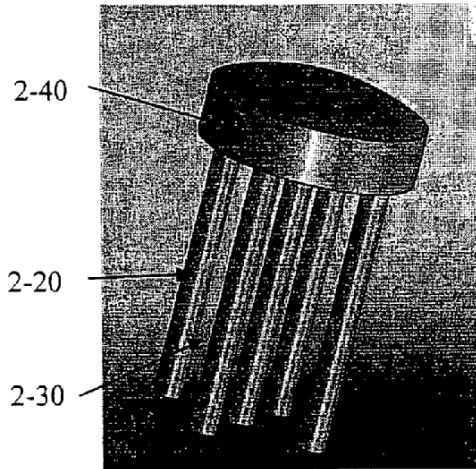


Figura 2B

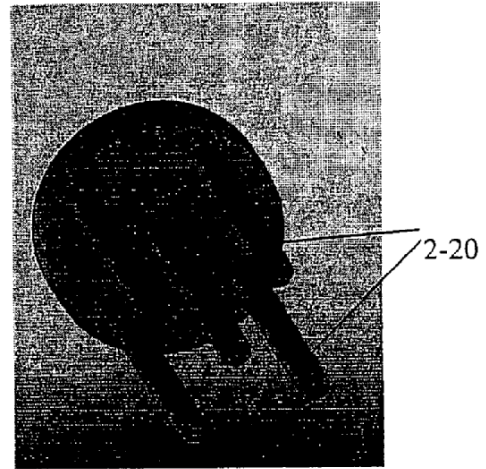


Figura 2C

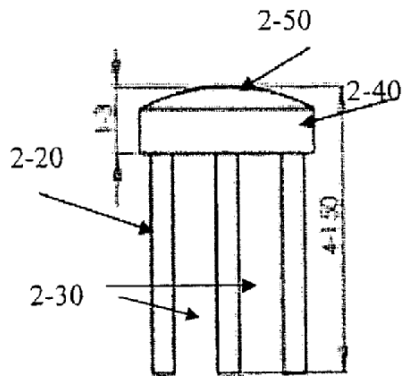


Figura 2D

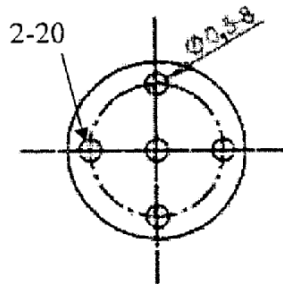




Figura 3B

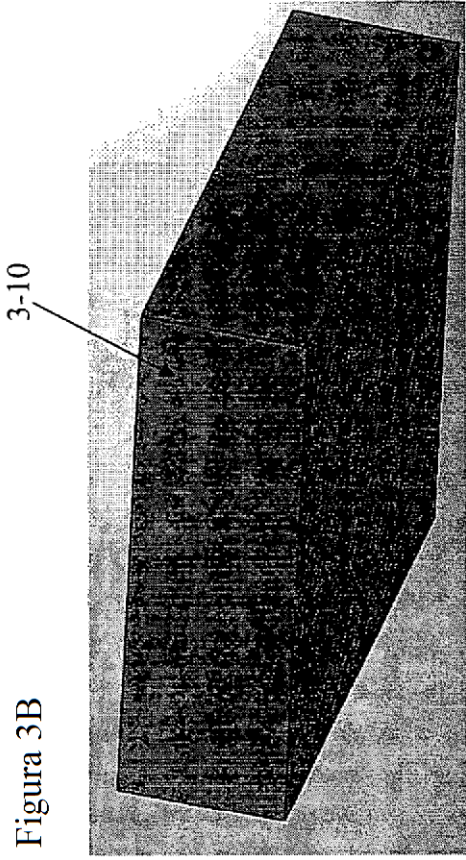


Figura 3A

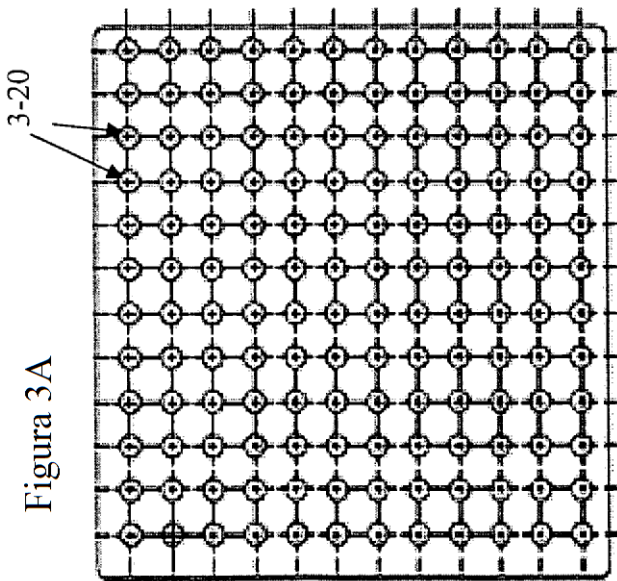


Figura 3C

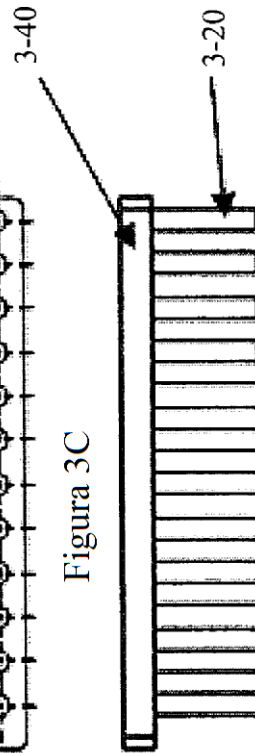


Figura 4A

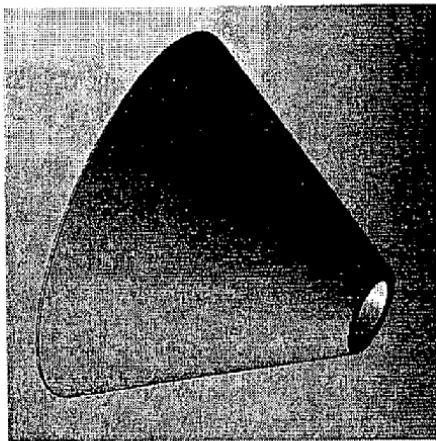


Figura 4B

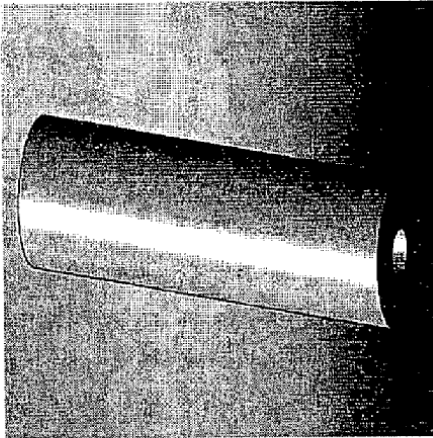


Figura 4C

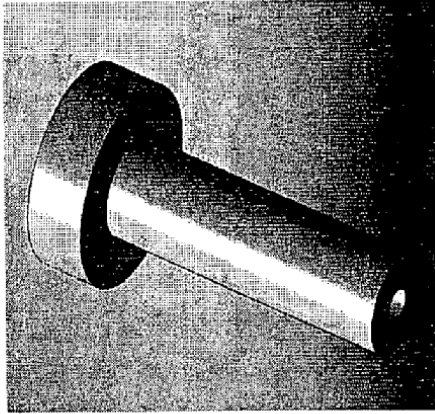


Figura 4D

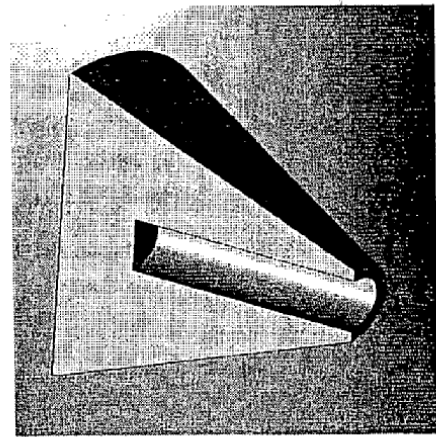


Figura 4E

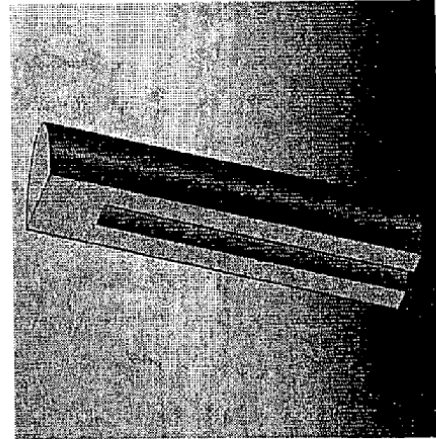


Figura 4F

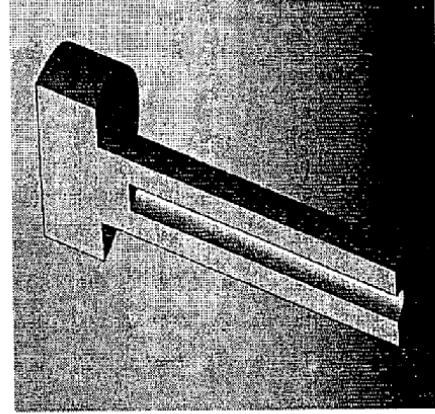


Figura 5B

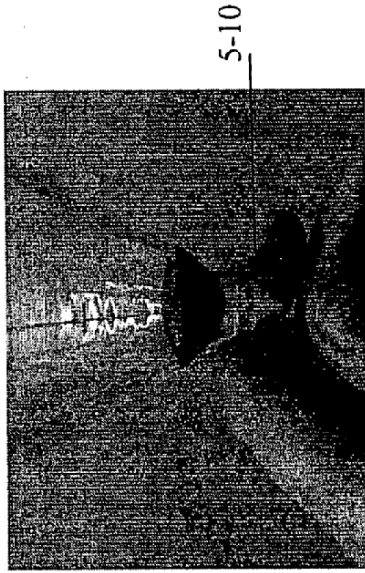


Figura 5A

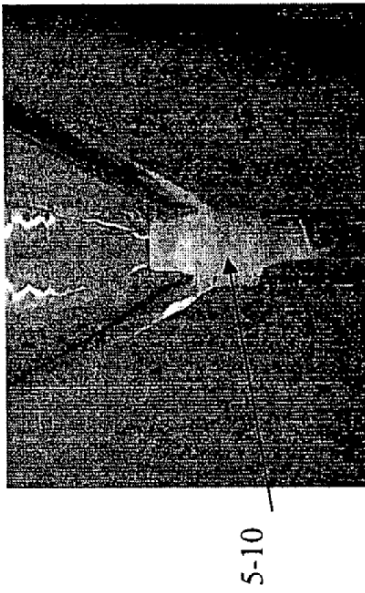


Figura 5E

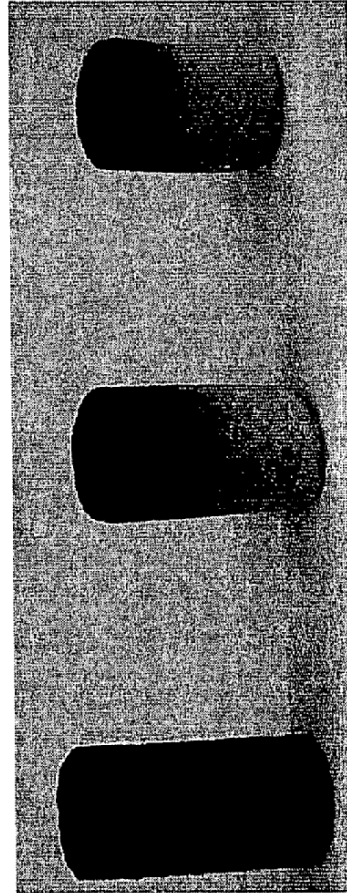


Figura 5D

Figura 5C

Figura 6



Figura 7

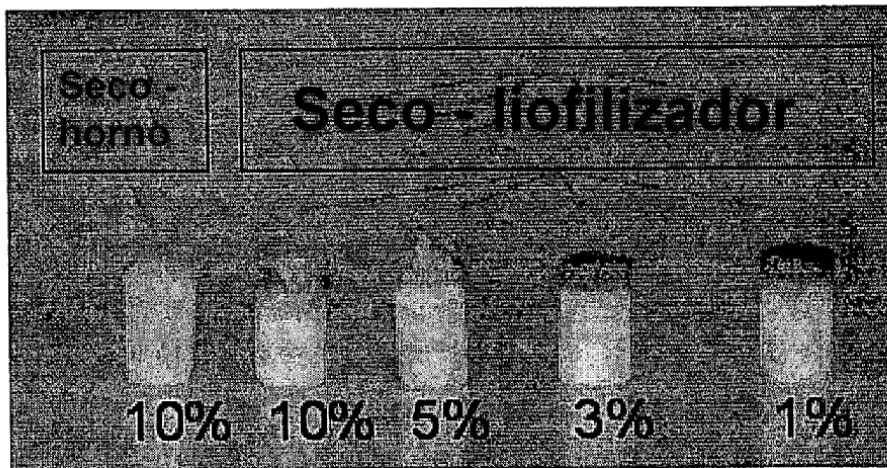


Figura 8A

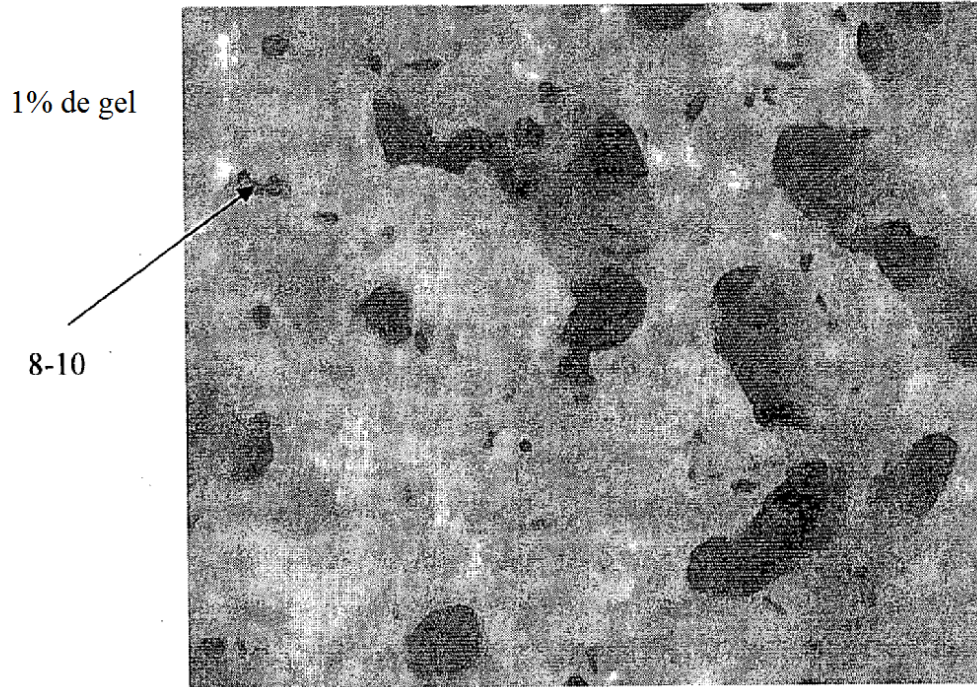
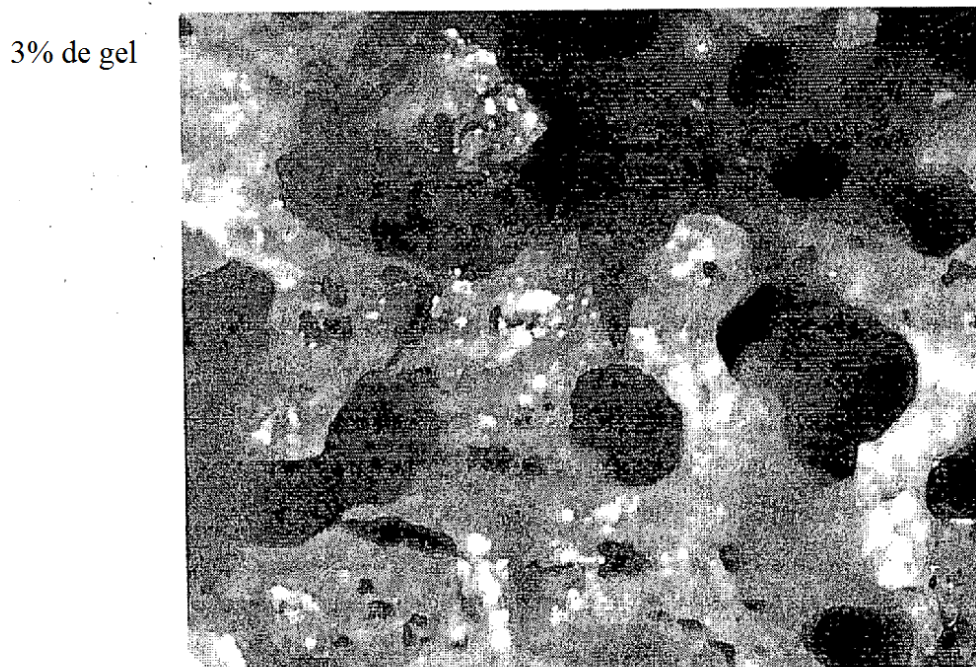


Figura 8B



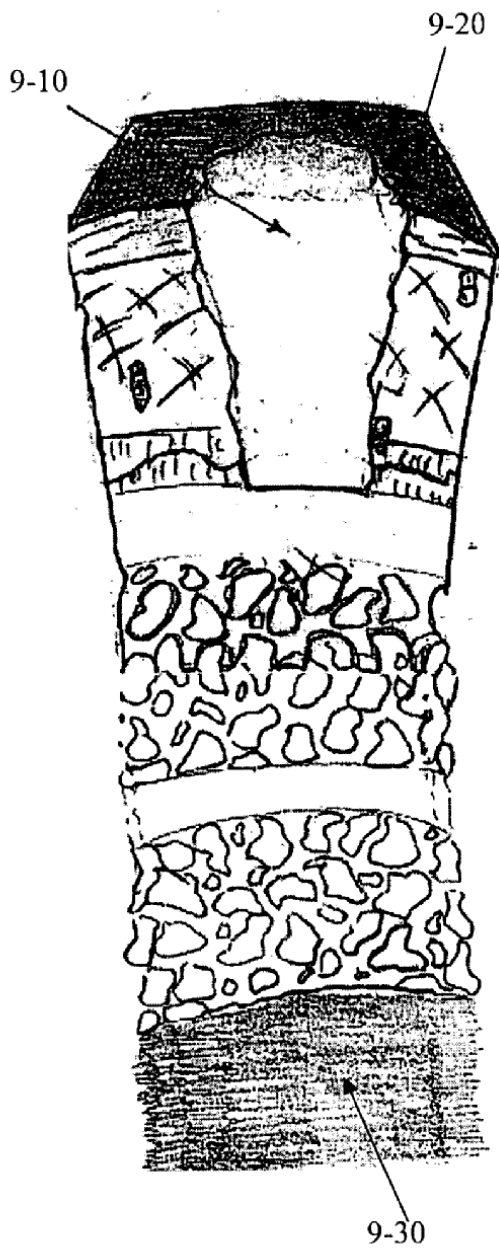


Figura 9A

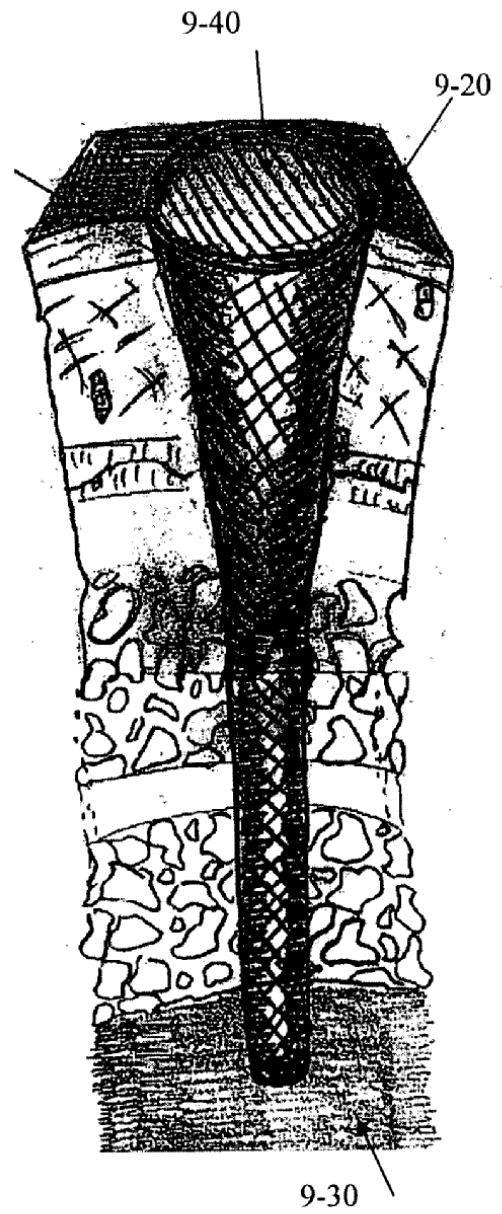


Figura 9B

Figura 10A

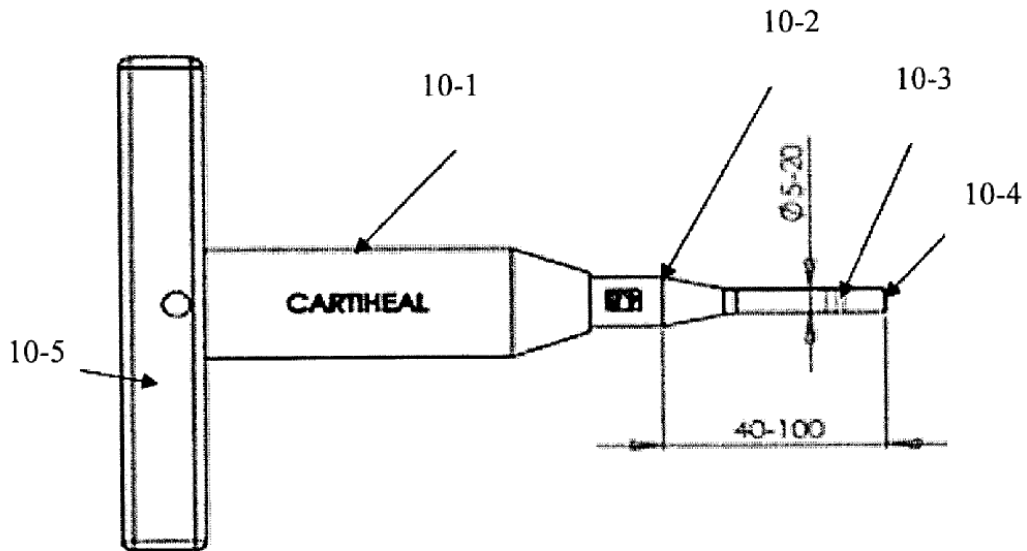


Figura 10B

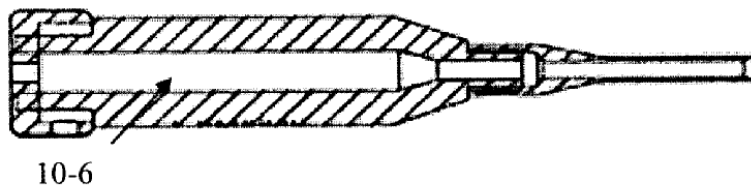


Figura 10C

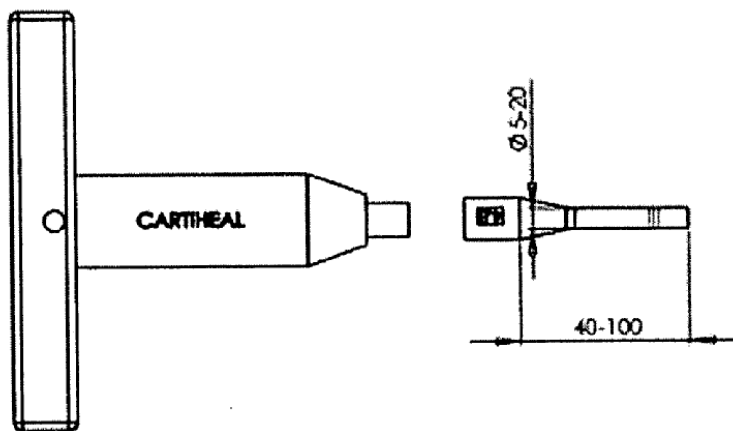


Figura 11A

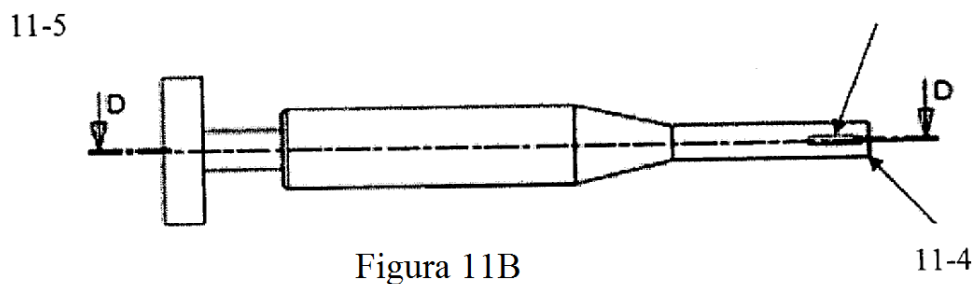
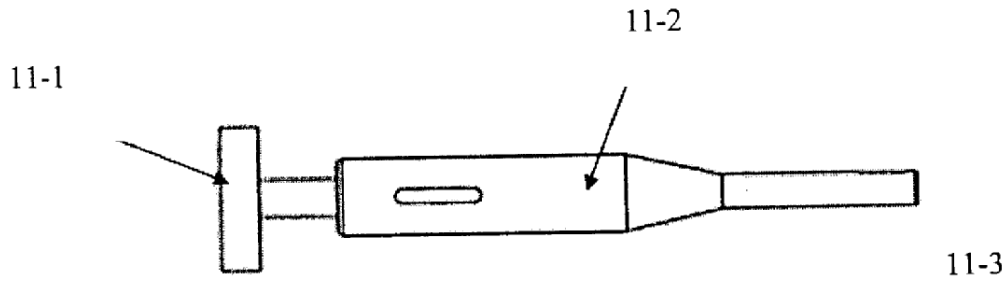
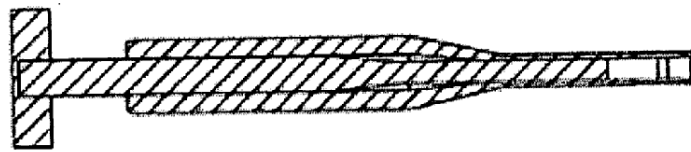


Figura 11B



SECCIÓN D-D

Figura 11C



Figura 12A

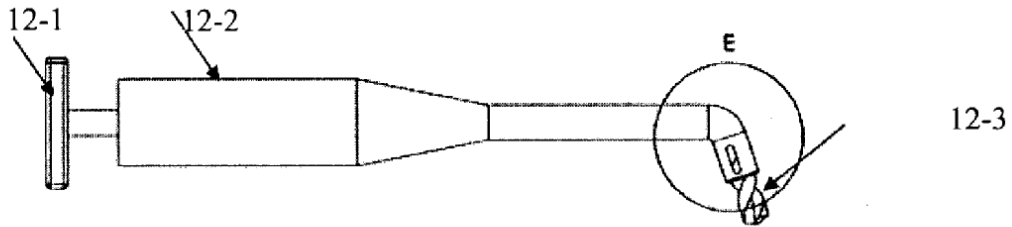


Figura 12B

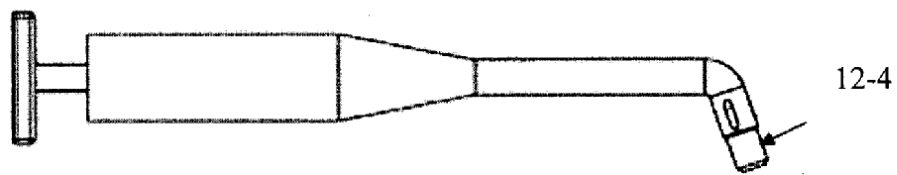


Figura 12C

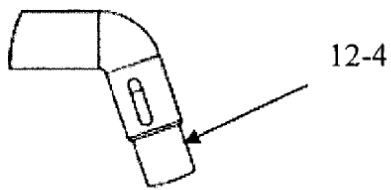


Figura 12D

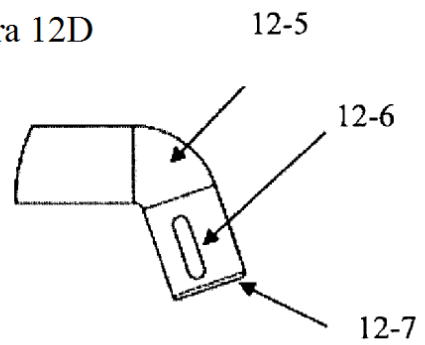


Figura 12E

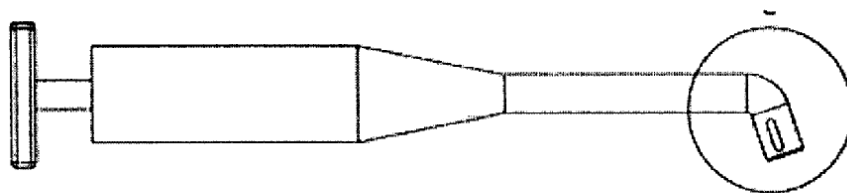


Figura 13A

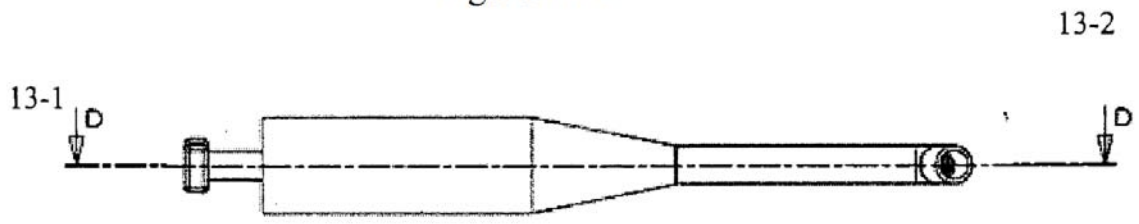


Figura 13B

