

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 582**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/08** (2006.01)

**A61L 27/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2007 PCT/US2007/068607**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2007 WO07134134**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2007 E 07797396 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019 EP 2015707**

54 Título: **Tejido biológico reforzado**

30 Prioridad:

**09.05.2006 US 799102 P**

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

**23.07.2019**

73 Titular/es:

**LIFECCELL CORPORATION (50.0%)**

**5 Giralda Farms**

**Madison, New Jersey 07940, US y**

**STOUT MEDICAL GROUP (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MCQUILLAN, DAVID, J.;**

**HARPER, JOHN, R.;**

**WAGNER, CHRISTOPHER, T. y**

**GREENHALGH, E., SKOTT**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 720 582 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**

Tejido biológico reforzado

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere generalmente a matrices de tejido para la reparación del tejido y, más especialmente, a matrices de tejido acelular híbridas junto con material biocompatible sintético para la reparación de tejidos.

**Antecedentes**

10 La sustitución de ligamentos y tendones en mamíferos ha buscado desde hace tiempo un material que se acerque a la transmisión de cargas y al comportamiento de las estructuras de los ligamentos y tendones naturales. Se han fabricado ligamentos y tendones sintéticos a partir de acero, poliéster, poliuretano, polietileno, nailones, politetrafluoroetileno, fibra de carbono y otros materiales artificiales. Las combinaciones de uno cualquiera o más de los materiales mencionados anteriormente también se ha utilizado para fabricar tejido de ligamento sintético. Sin embargo, los productos sintéticos experimentan típicamente una disminución en su capacidad funcional a lo largo del tiempo, y se pueden desgastar, deshilar y/o formar partículas en períodos de tiempo relativamente cortos (p. ej. aproximadamente, 1, 2, 3 o 4 años) después del implante.

15 Como alternativa a los materiales sintéticos, el tejido de ligamentos o tendones naturales recogidos de un sitio donante, tales como autoinjertos y/o injertos de tejido de cadáver (es decir aloinjertos), también se puede utilizar en procedimientos de sustitución de ligamentos o tendones. Como para los materiales sintéticos, tanto para autoinjertos como para aloinjertos, la recuperación a largo plazo de los parámetros funcionales (p. ej., carga de rotura, rigidez lineal y tangencial, fallo dióles lineales y tangencial rigidez, tensión de rotura, y deformación a la rotura) sigue siendo considerablemente reducida en comparación con los ligamentos, tendones u otras estructuras de tejidos blandos naturales.

20 Los autoinjertos proceden de sitios donantes del receptor del propio injerto. Por ejemplo, en la reconstrucción del LCA (ligamento cruzado anterior), una parte del propio ligamento patelar o del tendón isquioibial del paciente se puede utilizar para sustituir el LCA roto.

25 Un injerto de tejido cadavérico puede colocarse en el sitio del LCA roto, por ejemplo, sin la morbilidad en el sitio de donación asociada con la recogida de autoinjertos. Aunque los tejidos cadavéricos se tratan típicamente de alguna manera para reducir cualesquiera reacciones a cuerpos extraños, pueden transmitir enfermedades. En la mayoría de los casos, los aloinjertos cicatrizan más lentamente y tienden a tener tasas de fracaso significativamente mayores que los autoinjertos.

30 Los injertos de tejido cadavérico y de tejido artificial tienen ventajas sobre los autoinjertos porque no tienen morbilidad asociada con la zona donante ni dolor, tanto inmediato como a largo plazo, asociados con la recogida de autoinjertos.

35 El documento EP0645149A describe un ligamento bioabsorbible o prótesis de tendón en forma de un rollo en espiral multicapa que comprende las siguientes capas en espiral: una capa porosa de un material bioabsorbible sintético; una película bioabsorbible y una capa de una esponja bioabsorbible.

40 Por tanto, existe la necesidad de un material para la reparación y sustitución de ligamentos, tendones y otros tejidos blandos que está exento de morbilidad en el sitio donante asociada con autoinjertos, tenga tasas de fracaso mejoradas respecto a los aloinjertos tradicionales y tejidos sintéticos, y se aproxime mejor al comportamiento biomecánico del tejido natural.

En toda la descripción y en las reivindicaciones de la memoria descriptiva, el término “comprende” y sus variaciones, tales como “que comprende” y “comprenden”, no tiene por objeto excluir otros aditivos, componentes, números enteros o etapas.

**Resumen**

45 La presente invención se dirige a un dispositivo médico implantable tal como se define en las reivindicaciones. La invención puede ser útil como material de reparación y sustitución que resuelve la necesidad de reducir la morbilidad en el sitio donante, mejorar las tasas de fracaso y/o que se aproxime mejor al comportamiento de los tejidos naturales en procedimientos de reparación y sustitución de ligamentos, tendones y otros tejidos blandos.

50 En algunas implementaciones, el dispositivo comprende un segundo componente no biológico que tiene una mayor capacidad de carga que el primer componente en el momento del implante. Varias implementaciones de la presente invención son especialmente aplicables a la reparación y sustitución de ligamentos, tendones y otros tejidos blandos.

En una implementación de la presente invención, el dispositivo comprende un material compuesto que comprende el primer componente biológico que comprende una matriz de tejido acelular y el segundo componente no biológico.

En una implementación de la presente invención, el dispositivo comprende el primer componente biológico que tiene una matriz de tejido acelular en forma de partículas y el segundo componente no biológico.

5 En una implementación de la presente invención el dispositivo comprende un material compuesto que comprende el primer componente biológico que tiene una biomatriz, y el segundo componente no biológico que tiene una mayor capacidad de carga mayor que el primer componente en el momento del implante.

En una implementación de la presente invención, el primer componente tiene una capacidad de carga mayor que el segundo componente después del implante y después del crecimiento de células naturales dentro de la biomatriz del primer componente.

10 En una implementación de la presente invención, el segundo componente no biológico comprende un polímero bioabsorbible.

En una implementación de la presente invención, el segundo componente no biológico comprende un metal biocompatible.

En una implementación de la presente invención, el segundo componente no biológico comprende polihidroxibutirato, ácido poliláctico, ácido poliláctidoglicólico, polidioxanona o policaprolactona.

15 En una implementación de la presente invención, el segundo componente no biológico es un material contiguo.

En una implementación de la presente invención, el segundo componente es un textil que incluye material no biológico, siendo el textil una estructura tricotada, un tejido, un trenzado, un material no tejido o una combinación de estructuras de punto, tejido, trenzado o material no tejido. Los textiles pueden contener además un monofilamento de material no biológico o un hilo trenzado o hilado de material no biológico.

20 En una implementación de la presente invención, el primer componente se aplica al segundo componente como un recubrimiento, una pasta, un polvo o un líquido.

En una implementación de la presente invención, el dispositivo comprende una parte de fijación.

25 Además, se proporciona un método para implantar un dispositivo médico en donde se proporciona un material compuesto. El material compuesto incluye un primer componente biológico que tiene una biomatriz para facilitar el recrecimiento de células naturales y un segundo componente no biológico para proporcionar resistencia al dispositivo médico en el momento del implante y antes del recrecimiento significativo de células naturales a través de la biomatriz del primer componente. El material compuesto se ancla proximal a la zona del implante. El material compuesto puede anclarse al sitio de implante desde el interior del material compuesto.

### Breve descripción de los dibujos

30 La Fig. 1 muestra un gráfico que ilustra las características biomecánicas de las implementaciones de la presente invención;

la Fig. 2 muestra un gráfico que ilustra las características biomecánicas de las implementaciones de la presente invención;

las Figs. 3 y 3A muestran una implementación de la presente invención;

35 las Figs. 4 y 4A muestran una implementación de la presente invención;

la Fig. 5 muestra una implementación de la presente invención; y

la FIG. 6 muestra un gráfico que ilustra las características biomecánicas de una implementación ilustrativa de la presente invención.

### Descripción detallada

40 La presente invención se dirige a un material compuesto "híbrido" que comprende componentes biológicos y no biológicos adecuados para usar como implante de tejido o sustitución de un ligamento, tendón o estructura de tejido blando. El tejido híbrido se construye como un compuesto de al menos dos materiales, un componente artificial no biológico (p. ej., un polímero sintético) y un componente biológico (una biomatriz). En una implementación el componente no biológico artificial se combina íntimamente con el componente biológico para crear un tejido  
45 protésico híbrido compuesto que aprovecha las propiedades ventajosas de cada material constituyente.

El componente no biológico, tal como un polímero, se diseña para proporcionar la resistencia y rigidez apropiadas a la estructura compuesta híbrida inmediatamente después del implante y para transmitir las cargas mayores que los implantes biológicos tradicionales cuando se implanta el ligamento híbrido. Además, el componente no biológico transmite cierta carga y movimiento al componente biológico. El componente biológico está diseñado para crear una  
50 respuesta curativa a largo plazo. La distribución de movimiento/carga entre el componente sintético y el componente

biológico del material híbrido contribuye a un entorno adecuado para la curación de los tejidos. El componente biológico mediante una biomatriz facilita un proceso complejo de convertirse o transformarse a partir de un tejido biológico elemental en un tejido similar al tejido natural que se está sustituyendo (p. ej., un tejido de tipo ligamento) fomentando o permitiendo el recrecimiento de las células naturales dentro de la estructura de la matriz del componente biológico.

Diversas implementaciones incluyen una o más capas de componentes biológicos y no biológicos dando como resultado el material compuesto híbrido considerado en la presente memoria. Antes de describir la estructura compuesta, los componentes individuales se describirán con mayor detalle.

Componente biológico:

Los componentes biológicos son biomatrices que incluyen matrices de tejido acelular.

Como se utiliza en la presente memoria, una "acellular tissue matrix" (matriz de tejido acelular - "ATM") se refiere a una estructura de biomatriz derivada de tejidos que se forma a partir de cualquiera de una amplia gama de tejidos que contienen colágeno retirando todas, o sustancialmente todas, las células viables y todos los componentes y/o residuos subcelulares detectables generados por la destrucción de las células. Como se utiliza en la presente memoria, una ATM que carece de "sustancialmente todas las células viables" es una ATM en donde la concentración de células viables es inferior a 1 % (p. ej., menos de: 0,1 %; 0,01 %; 0,001 %; 0,0001 %; 0,00001 %; o 0,000001 %) de la contenida en el tejido u órgano de los que se obtuvo la ATM.

La ATM útil para la invención carece, o prácticamente carece, preferiblemente, pero no necesariamente, de una membrana basal epitelial. La membrana basal epitelial es una lámina delgada de material extracelular contiguo con el aspecto basilar de las células epiteliales. Las láminas de células epiteliales agregadas forman un epitelio. Así, por ejemplo, el epitelio de la piel se denomina epidermis, y la membrana basal epitelial de la piel se encuentra entre la epidermis y la dermis. La membrana basal epitelial es una matriz extracelular especializada que proporciona una función de barrera y una superficie de unión para células de tipo epitelial; sin embargo, no contribuye con ningún papel estructural o biomecánico significativo al tejido subyacente (p. ej., la dermis). Los componentes únicos de las membranas basales epiteliales incluyen, por ejemplo, laminina, colágeno tipo VII, y nidógeno. Las organizaciones temporales y espaciales únicas de la membrana basal epitelial se distinguen de, p. ej., la matriz extracelular dérmica. La presencia de la membrana basal epitelial en una ATM de la invención podría ser contraproducente ya que la membrana basal epitelial probablemente contiene una variedad de componentes específicos de la especie que desencadenarían la producción de anticuerpos, y/o se unirían a anticuerpos ya formados previamente, en receptores de injertos xenogénicos de la matriz acelular. Además, la membrana basal epitelial puede actuar como una barrera a la difusión de las células y/o factores solubles (p. ej., quimioatrayentes) y a la infiltración de células. Su presencia en injertos de ATM puede retrasar significativamente, por lo tanto, la formación de nuevo tejido a partir de la matriz de tejido acelular en un animal receptor. Como se utiliza en la presente memoria, una ATM que "sustancialmente carece" de una membrana basal epitelial es una matriz de tejido acelular que contiene menos de 5 % (p. ej., menos de: 3 %; 2 %; 1 %; 0,5 %; 0,25 %; 0,1 %; 0,01 %; 0,001 %; o incluso menos de 0,0001 %) de la membrana basal epitelial que tenía el tejido no procesado correspondiente del cual se ha derivado la matriz de tejido acelular.

Las funciones biológicas retenidas por las ATM incluyen el reconocimiento de células y la unión a células así como la capacidad de soportar la dispersión celular, la proliferación celular, el recrecimiento celular y la diferenciación celular. Estas funciones se proporcionan mediante proteínas de colágeno desnaturalizadas (p. ej., colágeno de tipo I) y una variedad de moléculas no colagenosas (p. ej., proteínas que sirven como ligandos para cualesquiera moléculas, tales como los receptores de integrina, moléculas con alta densidad de carga tales como glicosaminoglicanos (p. ej., carboximetiloxiano) o proteoglucanos u otras adhesinas). Las funciones estructurales retenidas por las matrices acelulares útiles incluyen el mantenimiento de la arquitectura histológica, el mantenimiento de la matriz tridimensional de los componentes del tejido y características físicas tales como resistencia, elasticidad y durabilidad, porosidad definida y retención de macromoléculas. La eficacia de las funciones biológicas de una ATM se puede medir, por ejemplo, por la capacidad de la ATM para soportar la proliferación celular y es al menos 50 % (p. ej., al menos: 50 %; 60 %; 70 %; 80 %; 90 %; 95 %; 98 %; 99 %; 99,5 %; 100 %; o 100 %) de la del tejido u órgano natural de los que se obtuvo la ATM.

No es necesario que el material de la matriz injertada esté hecho de tejido que sea idéntico al tejido hospedador circundante sino que solamente debe ser adecuado para su remodelación mediante células infiltrantes, tales como células diferenciadas del tejido hospedador pertinente, citoblastos tales como citoblastos mesenquimales o células precursoras. La remodelación se dirige mediante los componentes de la ATM descritos anteriormente y las señales del tejido hospedador circundante (tales como citocinas, componentes de la matriz extracelular, estímulos biomecánicos y estímulos bioeléctricos). La presencia de citoblastos mesenquimales en la médula ósea y la circulación periférica se ha documentado en la bibliografía y se ha comprobado que regeneran una variedad de tejidos musculoesqueléticos [Caplan (1991) J. Orthop. Res. 9:641-650; Caplan (1994) Clin. Plast. Surg. 21:429-435; y Caplan y col. (1997) Clin Orthop. 342:254-269]. Además, el injerto debe proporcionar cierto grado (mayor que el umbral) de resistencia a la tracción y biomecánica durante el proceso de remodelación.

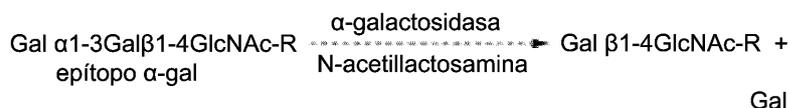
Se entiende que la ATM puede fabricarse con cualquier tejido blando y musculoesquelético que contenga colágeno (p. ej., dermis, fascia, pericardio, dura, cordones umbilicales, placentas, válvulas cardíacas, ligamentos, tendones, tejido vascular (arterias y venas tales como venas safenas), tejido conjuntivo neuronal, tejido de la vejiga, tejido del uréter, o tejido intestinal), siempre que las propiedades descritas anteriormente queden retenidas por la matriz.

5 Además, los tejidos donde se colocan las matrices híbridas que contienen ATM incluyen prácticamente cualquier tejido que se pueda remodelar mediante células invasoras o infiltrantes. Los tejidos relevantes incluyen, sin limitación, tejidos esqueléticos tales como el hueso, cartilago, ligamentos, fascias y tendones. Otros tejidos donde se pueden colocar los aloinjertos anteriores incluyen, sin limitación, piel, encías, dura, miocardio, tejido vascular, tejido neural, músculo estriado, músculo liso, pared de la vejiga, tejido de uréter, intestino y tejido uretral.

10 Además, si bien una ATM se fabrica generalmente a partir de uno o más individuos de la misma especie a la que pertenece el receptor del injerto de ATM, este no es necesariamente el caso. Por lo tanto, por ejemplo, una ATM se puede fabricar a partir de un tejido porcino e implantarse en un paciente humano. Especies que pueden servir como receptores de ATM y donantes de tejidos u órganos para la producción de la ATM incluyen, sin limitación, seres humanos, primates no humanos (p. ej., monos, babuinos, o chimpancés), porcinos, bóvidos, caballos, cabras, 15 ovejas, perros, gatos, conejos, cobayas, jerbos, hámsteres, ratas, o ratones. Son de especial interés como donantes los animales (p. ej., cerdos) que se han modificado genéticamente para carecer del resto de  $\alpha$ -galactosa terminal. Para obtener una descripción de algunos animales adecuadas véase la solicitud codependiente con número de serie US-10/896.594 y la patente US-6.166.288.

20 Además, en lugar de usar dichos animales modificados genéticamente como donantes, se pueden tratar los tejidos y órganos apropiados, antes o después de la descélularización, con la enzima  $\alpha$ -galactosidasa que elimina los restos de  $\alpha$ -galactosa ( $\alpha$ -gal) terminales de las cadenas de sacáridos en, por ejemplo, glicoproteínas. Los métodos para tratar tejido con  $\alpha$ -galactosidasa para eliminar estos restos se describen, por ejemplo, en la patente US-6.331.319.

25 En una implementación, ya sea antes o después de destruir las células del tejido blando en la ATM, el material que contiene colágeno se somete a digestión in vitro del material que contiene colágeno con una o más glicosidasas y, especialmente, galactosidasas tales como  $\alpha$ -galactosidasa. En particular, los epítomos  $\alpha$ -gal se eliminan mediante tratamiento enzimático con  $\alpha$ -galactosidasas como se muestra en la siguiente reacción:



30 Los restos de N-acetilaminosamina son epítomos que normalmente se expresan en células de seres humanos y mamíferos y, por lo tanto, no son inmunogénicos. La digestión in vitro del material que contiene colágeno con glicosidasas se lleva a cabo por diversos métodos. Por ejemplo, el material que contiene colágeno se puede remojar o incubar en una solución tamponadora que contiene glicosidasa. Alternativamente, una solución tamponadora que contiene la glicosidasa se puede forzar bajo presión al interior del material que contiene colágeno mediante un proceso de lavado pulsátil.

35 La eliminación de los epítomos  $\alpha$ -gal del material que contiene colágeno disminuye la respuesta inmunitaria contra el material que contiene colágeno. El epítomo de  $\alpha$ -gal se expresa en mamíferos no primates y en monos del Nuevo Mundo (monos de América del Sur) como  $1 \times 10^6$  -  $35 \times 10^6$  epítomos por célula, así como en macromoléculas tales como proteoglicanos de los componentes extracelulares. U. Galili y col., J. Biol. Chem. 263: 17755 (1988). Sin embargo, este epítomo está ausente en los primates del Mundo Antiguo (monos de Asia y África y simios) y seres humanos. Id. Los anticuerpos dirigidos contra Gal se producen en seres humanos y primates como resultado de una 40 respuesta inmunitaria a las estructuras de carbohidratos del epítomo  $\alpha$ -gal en las bacterias gastrointestinales. U. Galili y col., Infect. Immun. 56: 1730 (1988); R. M. Hamadeh y col., J. Clin. Invest. 89: 1223 (1992). Puesto que los mamíferos no primates (p. ej., los cerdos) producen epítomos  $\alpha$ -gal, el xenotrasplante mediante inyección de un material que contiene colágeno procedente de estos mamíferos en primates puede producir rechazo debido a la unión de los anticuerpos contra gal del primate a los epítomos  $\alpha$ -gal del material que contiene colágeno. La unión da lugar a la destrucción del material que contiene colágeno por la fijación del complemento y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. U. Galili y col., Immunology Today 14: 480 (1993); M. Sandrin y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 11391 (1993); H. Good y col., Transplant. Proc. 24: 559 (1992); B. H. Collins y col., J. Immunol. 154: 5500 (1995). Además, los xenotrasplantes dan como resultado una activación importante del sistema inmunológico para producir cantidades crecientes de anticuerpos dirigidos contra gal de alta afinidad. En consecuencia, la 45 eliminación sustancial de los epítomos  $\alpha$ -gal de las células y de los componentes extracelulares del material que contiene colágeno y la prevención de la reexpresión de epítomos  $\alpha$ -gal puede disminuir la respuesta inmunitaria contra el material que contiene colágeno asociada con el anticuerpo dirigido contra gal que se une a epítomos  $\alpha$ -gal.

55 La forma en la que se proporciona el ATM dependerá del tejido u órgano del cual se ha derivado y de la naturaleza del tejido u órgano receptor, así como la naturaleza del daño o defecto en el tejido u órgano receptor. Por lo tanto, por ejemplo, una matriz derivada de una válvula cardíaca se puede proporcionar como una válvula entera, como láminas o tiras pequeñas, como piezas recortadas en cualquiera de una variedad de formas y/o tamaños, o en forma de partículas. El mismo concepto se aplica a la ATM producida a partir de cualquiera de los tejidos y órganos

listados anteriormente. Se entiende que una ATM útil para la invención se puede elaborar a partir del propio tejido colagenoso del receptor.

La ATM se puede producir por cualquiera de una variedad de métodos. Todo lo que se requiere es que las etapas usadas en su producción den como resultado matrices con las propiedades biológicas y estructurales descritas anteriormente. Los métodos de producción especialmente útiles incluyen los descritos en las patentes US-4.865.871; 5.366.616, y 6.933.326, y las solicitudes de patente codependientes con números de serie 10/165.790, la publicación de solicitud de patente US-2003/0035843 A1, y 10/896.594, publicación de la solicitud de patente US-2005/0028228 A1.

En resumen, las etapas implicadas en la producción del ATM generalmente incluyen recoger el tejido de un donante (p. ej., un cadáver humano o cualquiera de los mamíferos anteriormente enumerados), tratamiento químico para estabilizar el tejido y evitar la degradación bioquímica y estructural junto con, o seguido de, la eliminación de células en condiciones que preservan similarmente la función biológica y estructural. Después de eliminar completamente los componentes de células muertas y/o lisadas que pueden causar inflamación así como cualquier agente de eliminación celular bioincompatible, la matriz puede tratarse con un agente de criopreservación y, opcionalmente se puede liofilizar, de nuevo en condiciones necesarias para mantener las propiedades biológicas y estructurales descritas de la matriz. Después de la liofilización, el tejido se puede, opcionalmente, pulverizar o micronizar para producir una ATM en forma de partículas en condiciones similares que preservan la función. Después de la criopreservación o liofilización (y opcionalmente la pulverización o micronización), la ATM se puede descongelar o rehidratar, respectivamente. Todas las etapas se llevan a cabo generalmente en condiciones asépticas, preferiblemente estériles.

La solución estabilizante inicial detiene e impide la degradación osmótica, hipóxica, autolítica y proteolítica, protege contra la contaminación microbiana y reduce el daño mecánico que puede aparecer en los tejidos que contienen, por ejemplo, componentes de músculo liso (p. ej., vasos sanguíneos). La solución estabilizadora contiene generalmente un tampón apropiado, uno o más antioxidantes, uno o más agentes oncóticos, uno o más antibióticos, uno o más inhibidores de proteasa y, en algunos casos, un relajante de los músculos lisos.

A continuación, el tejido se introduce en una solución de procesamiento para retirar las células viables (p. ej., células epiteliales, células endoteliales, células del músculo liso, y fibroblastos) de la matriz estructural sin dañar el complejo de la membrana basal o la integridad biológica y/o estructural de la matriz de colágeno. La solución de procesamiento puede contener un tampón, una sal, un antibiótico, uno o más detergentes (p. ej., TRITON-x-100, desoxicolato de sodio, polioxietileno (20) monooleato de sorbitán), uno o más agentes para evitar la reticulación, uno o más inhibidores de proteasa, y/o una o más enzimas apropiados. El tratamiento del tejido debe ser (a) con una solución de procesamiento que contiene principios activos a una concentración y (b) durante un período de tiempo tal que se mantenga la integridad estructural de la matriz.

De forma alternativa, el tejido se puede criopreservar antes de someterse a sustitución de agua. En caso afirmativo, después de la descélularización, el tejido se incuba en una solución de criopreservación. Esta solución contiene generalmente uno o más crioprotectores para minimizar el daño a la matriz estructural que podría producirse durante la congelación debido a los cristales de hielo. Si el tejido se va a liofilizar, la solución generalmente contendrá también uno o más componentes protectores en seco, para minimizar el daño estructural durante el secado y puede incluir una combinación de un disolvente orgánico y agua que no experimente ni expansión ni contracción durante la congelación. Los agentes crioprotectores y protectores en seco pueden ser la misma sustancia, o varias sustancias. Si el tejido no se va a liofilizar, se puede congelar introduciéndolo (en un recipiente esterilizado) en un congelador a aproximadamente  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , o sumergiéndolo en nitrógeno líquido estéril, y luego almacenarlo a una temperatura por debajo de  $-160\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta el uso. La muestra de tejido se puede descongelar antes del uso, por ejemplo, sumergiendo un recipiente estéril no permeable (véase más adelante) que contiene la muestra en un baño de agua a aproximadamente  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  o dejando que el tejido alcance la temperatura ambiente en condiciones ambientales.

Si el tejido está congelado y liofilizado, tras la incubación de la solución de criopreservación, el tejido se envasa dentro de un recipiente estéril que es permeable al vapor de agua pero impermeable a bacterias, p. ej., una bolsa o vial de vidrio permeable a vapor de agua. Un lado de una bolsa preferida consiste en membrana Tyvek® porosa de calidad médica, un producto con marca registrada de DuPont Company de Wilmington, DE. Esta membrana es porosa para el vapor de agua e impermeable a las bacterias y el polvo. La membrana Tyvek se sella térmicamente a una hoja laminada de polietileno impermeable, dejando un lado abierto, formando así una bolsa de dos lados. La bolsa abierta se esteriliza por irradiación antes del uso. El tejido se introduce asépticamente (a través del lado abierto) en la bolsa estéril. Después, el lado abierto se sella térmicamente de forma aséptica para cerrar la bolsa. El tejido envasado está, en lo sucesivo, protegido de la contaminación microbiana durante las etapas de procesamiento posteriores.

El recipiente que contiene el tejido se enfría a una temperatura baja a una velocidad especificada que es compatible con la formulación crioprotectora específica para minimizar el daño por congelación. Véase la patente US-5.336.616 para ejemplos de protocolos de refrigeración adecuadas. El tejido se seca a continuación a una temperatura baja con presión reducida, de modo que el vapor de agua se elimina de forma secuencial de cada fase de cristal de hielo.

Al completar el secado de las muestras en el recipiente permeable al vapor de agua, el vacío del aparato de liofilización se invierte con un gas inerte seco tal como nitrógeno, helio o argón. Mientras se mantiene en el mismo ambiente gaseoso, el recipiente semipermeable se introduce en un recipiente impermeable (es decir, impermeable tanto al vapor de agua como a los microorganismos) (p. ej., una bolsa) que se sella adicionalmente, p. ej., mediante calor y/o presión. Cuando la muestra de tejido se congela y se seca en un vial de vidrio, el vial se sella al vacío con un tapón inerte adecuado y el vacío del aparato de secado se invierte con un gas inerte antes de la descarga. En cualquier caso, el producto final se sella herméticamente en una atmósfera gaseosa inerte.

Después de la rehidratación de la ATM (véase más adelante), las células viables histocompatibles se pueden restaurar a la ATM para producir un injerto permanentemente aceptado que puede remodelar el hospedador. Esto se hace generalmente después de su conformación como un compuesto con un componente no biológico y justo antes de colocar la ATM en un sujeto mamífero. Cuando la matriz se ha liofilizado, esto se hará después de la rehidratación. En una realización preferida, las células viables histocompatibles pueden añadirse a las matrices mediante técnicas estándar de cultivo celular in vitro antes del trasplante, o mediante una repoblación in vivo después del trasplante. La repoblación in vivo se puede realizar mediante las propias células del receptor, que migran al interior de la ATM, o mediante infusión o inyección de células obtenidas del receptor o bien células histocompatibles obtenidas de otro donante en la ATM in situ.

Los tipos de células utilizadas en la reconstitución dependerán de la naturaleza del tejido u órgano que se está remodelando con la ATM. Por ejemplo, el principal requisito para la reconstitución del espesor completo de la piel con una ATM es la restauración de células epidérmicas o queratinocitos epidérmicos. Por ejemplo, las células derivadas directamente del receptor previsto se pueden utilizar para reconstituir una ATM y la composición resultante injertarse en el receptor en forma de un injerto de piel de malla dividida. De forma alternativa, se pueden añadir células cultivadas (autólogas o alogénicas) a la ATM. Dichas células se pueden hacer crecer, por ejemplo, en condiciones de cultivo de tejido estandarizadas y después añadirse a la ATM. En otra realización, las células se pueden cultivar dentro de y/o sobre una ATM en un cultivo de tejido. Las células cultivadas dentro de y/o sobre una ATM en un cultivo de tejido pueden haberse obtenido directamente de un donante adecuado (p. ej., el receptor previsto o un donante alogénico) o se pueden cultivar en primer lugar en cultivo tisular en ausencia de la ATM.

La célula más importante para la reconstitución de válvulas cardíacas y conductos vasculares es la célula endotelial, que reviste la superficie interior del tejido. Las células endoteliales también pueden expandirse en cultivo y pueden derivarse directamente del paciente receptor previsto o de las arterias o venas umbilicales.

Otras células con las que se pueden repoblar las matrices incluyen, aunque no de forma limitativa, fibroblastos, embryonic stem cells (citoblastos embrionicos - ESC), mesenchymal stem cells (citoblastos mesenquimales - MSC) adultos o embrionarios, procondroblastos, condroblastos, condrocitos, precursores de osteoblastos, osteocitos, osteoclastos, monocitos, precursores de cardiomioblastos, pericitos, cardiomioblastos, cardiomiocitos, células epiteliales gingivales, o citoblastos del ligamento periodontal. Naturalmente, la ATM se puede repoblar con combinaciones de dos (p. ej., dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez) de estos tipos de células.

Los reactivos y los métodos para llevar a cabo todos los pasos anteriores son conocidos en la materia. Los reactivos y métodos adecuados se describen, por ejemplo, en la patente US-5.336.616.

La ATM en forma de partículas se puede fabricar a partir de cualquiera de las ATM no en forma de partículas anteriormente descritas mediante cualquier proceso que dé como resultado la conservación de las funciones biológicas y estructurales descritas anteriormente y, en especial, minimización del daño a las fibras de colágeno que incluyen extremos de fibras cortadas. Muchos procesos de humectación y secado conocidos para fabricar ATM en forma de partículas no conservan de esta forma la integridad estructural de las fibras de colágeno.

Un método apropiado para fabricar una ATM en forma de partículas se describe en la patente US-6.933.326. El proceso se describe brevemente a continuación con respecto a una ATM dérmica liofilizada, pero un experto en la técnica podría adaptar fácilmente el método para usarlo con una ATM liofilizada derivada de cualquiera de los otros tejidos enumerados en la presente memoria.

La matriz dérmica acelular puede cortarse en tiras (utilizando, por ejemplo, un reticulador Zimmer provisto de una rueda cortante "continua" ininterrumpible). Las tiras largas resultantes se cortan después con longitudes de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 2 cm. Un homogeneizador y una sonda homogeneizadora esterilizada (p. ej., un homogeneizador LabTeck Macro comercializado por OMNI International, Warrenton, VA) se ensamblan y se enfrían a temperaturas criogénicas (es decir, de aproximadamente -196 °C a aproximadamente -160 °C) utilizando nitrógeno líquido estéril que se vierte en el recipiente del homogeneizador. Una vez que el homogeneizador alcanza una temperatura criogénica, se añaden piezas cortadas de la ATM al recipiente de homogeneización que contiene el nitrógeno líquido. Después se activa el homogeneizador para fracturar criogénicamente las piezas de ATM. El tiempo y la duración de la etapa de fracturación criogénica dependerán del homogeneizador utilizado, el tamaño de la cámara de homogeneización, y de la velocidad y el tiempo durante el que se hace funcionar el homogeneizador, y un experto en la técnica puede determinarlos con facilidad. De forma alternativa, el proceso de criofracturación se puede realizar en un criomolino enfriado a una temperatura criogénica.

Opcionalmente, la matriz de tejido acelular en forma de partículas se clasifica según el tamaño de partículas por lavado del producto de la homogeneización con nitrógeno líquido estéril a través de una serie de tamices metálicos que también se han enfriado a una temperatura criogénica. Generalmente, es útil eliminar las partículas grandes indeseables con un tamiz que tenga un tamaño de poro relativamente grande antes de continuar con uno (o más) tamices de tamaño de poro más pequeño. Una vez aisladas, las partículas se pueden liofilizar para asegurar que se ha eliminado la posible humedad residual que pueda haberse absorbido durante el procedimiento. El producto final es un polvo (usualmente de color blanco o crema) que tiene generalmente un tamaño de partícula de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 900 micrómetros, de aproximadamente 30 micrómetros a aproximadamente 750 micrómetros, o de aproximadamente 150 a aproximadamente 300 micrómetros. El material se rehidrata fácilmente por suspensión en solución salina o con cualquier otro agente de rehidratación conocido en la técnica. También se puede suspender en cualquier portador adecuado conocido en la técnica (véase, por ejemplo, la patente US-5.284.655 incorporada en la presente descripción como referencia en su totalidad). Si se suspende en una concentración alta (p. ej., a aproximadamente 600 mg/ml de), la ATM en forma de partículas puede formar una "masilla", y si se suspende a una concentración algo menor (p. ej., aproximadamente 330 mg/ml), puede formar una "pasta". Estas masillas y masas se pueden introducir cómodamente dentro de, por ejemplo, orificios, hendiduras, o huecos de cualquier forma en tejidos y órganos para rellenar sustancialmente dichos orificios, hendiduras o huecos.

LifeCell Corporation (Branchburg, NJ) produce una ATM liofilizada muy adecuada a partir de dermis humana que se comercializa en forma de pequeñas láminas como AlloDerm®. LifeCell Corporation comercializa dichas láminas en forma de láminas rectangulares con dimensiones de, por ejemplo, 1 cm x 2 cm, 3 cm x 7 cm, 4 cm x 8 cm, 5 cm x 10 cm, 4 cm x 12 cm, y 6 cm x 12 cm. El crioprotector utilizado para liofilizar y secar AlloDerm es una solución de maltodextrina al 35 % y etilendiaminetetraacetato (EDTA) 10 mM. Por lo tanto, el producto seco final contiene aproximadamente 60 % en peso de ATM y aproximadamente 40 % en peso de maltodextrina. LifeCell Corporation también produce un producto análogo fabricado a partir de dermis de porcino (designado como XenoDerm) que tiene las mismas proporciones de ATM y maltodextrina que AlloDerm. Además, LifeCell Corporation comercializa una matriz dérmica acelular en forma de partículas producida mediante la criofracturación de AlloDerm (como se ha descrito anteriormente) con el nombre Cymetra®. El tamaño de partícula de Cymetra está en el intervalo de aproximadamente 60 micrómetros a aproximadamente 150 micrómetros, según se determina mediante espectrofotometría de masas.

Las partículas de ATM en forma de partículas o pulverizada (pulverulenta) de la invención tendrán un tamaño menor de 1,0 mm en su dimensión mayor. Las piezas trozos de ATM con dimensiones mayores que estas son matrices acelulares no en forma de partículas.

Componente no biológico:

El componente no biológico de la presente invención puede comprender, generalmente, materiales sintéticos biocompatibles, que incluyen polímeros bioabsorbibles, polímeros no bioabsorbibles y aleaciones o composiciones metálicas. Varias implementaciones pueden incluir un componente no biológico que sea biocompatible y bioabsorbible, de manera que el tejido diana regenerado completo no contenga cantidades sustanciales y/o cantidades que soporten carga del componente no biológico. El uso de polímeros bioabsorbibles permite la transferencia de capacidad de carga desde el componente no biológico (p. ej., el polímero) al componente biológico a medida que el tejido nativo regenera toda la estructura de matriz del componente biológico.

Como se utiliza en la presente memoria, una composición "biocompatible" es aquella que tiene la capacidad de soportar la actividad celular necesaria para la regeneración total o parcial del tejido, pero no estimula una respuesta inflamatoria o inmunológica local o sistémica significativa en el hospedador. Como se utiliza en la presente memoria, una "respuesta inflamatoria o inmunológica local o sistémica significativa en el hospedador" es una respuesta inflamatoria o inmunológica local o sistémica que evita parcial o completamente la regeneración del tejido.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "bioabsorbible" se utiliza generalmente para indicar un proceso de degradación mediado por sustancias biológicas, tal como procesos enzimáticos y celulares, y procesos de degradación mediada por sustancias químicas, de un material dentro de un cuerpo de mamífero que incluye, aunque no de forma limitativa, procesos de degradación en donde los productos de degradación se excretan, generalmente, a través de uno de los sistemas orgánicos del cuerpo o los productos de degradación se incorporan a rutas metabólicas normales.

Uno de estos polímeros bioabsorbibles es el polihidroxibutirato (un polihidroxialcanoato), por ejemplo, el polímero TephaFlex producido por Tepha, Inc. de Cambridge, Massachusetts. Otros materiales bioabsorbibles útiles incluyen ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctidoglicólico (PLGA), polidioxanona o policaprolactona (PCL).

Otros materiales bioabsorbibles adicionales adecuados para usar en el componente no biológico incluyen polianhídridos, polioctoésteres, poli(aminoácidos), polipéptidos, polidepsipéptidos, copoliamidas nailon-2/nailon-6, poli(alquilensuccinatos), poli(butirato de hidroxilo) (PHB), poli(diglicolato de butileno), poli(ε-caprolactona) y copolímeros, polidihidropiranos, polifosfacenos, poli(ortoéster), poli(cianoacrilatos), polisacáridos modificados,

celulosa, almidón, quitina, proteínas modificadas, colágeno, y fibrina. Algunos ejemplos de materiales no bioabsorbibles incluyen metales nobles tales como el oro.

Otros polímeros sintéticos útiles se relacionan en la patente US-5.885.829 que describe sustancias tanto naturales como sintéticas útiles en la regeneración de tejidos.

- 5 La forma de componente no biológico puede ir de formas moldeadas (una pieza contigua de polímero) a dispositivos textiles compuestos de múltiples hilos, siendo el hilo bien un monofilamento o una estructura multifilamento (tal como una trenza). Los métodos de fabricación de textiles pueden preparar después estructuras finales que estén tricotadas, tejidas, trenzadas, no tejidas, o combinaciones de las mismas.

Material compuesto híbrido:

- 10 Todos los injertos de tejido experimentan cierta disminución en las características mecánicas durante el primer mes después del implante. Las características de función mecánica pueden incluir, sin limitarse a, rendimiento de carga, elasticidad y rigidez. La recuperación de algunas o todas las características de función mecánica aumenta, típicamente, durante uno a dos años después del implante.

- 15 Los materiales sintéticos típicos usados en la sustitución del tejido transmiten una capacidad de carga inicial en el momento del implante que puede ser igual o mayor que los implantes de tejidos naturales. Pero los implantes de tejidos sintéticos experimentan, típicamente, una pérdida continua y a veces significativa en la capacidad de carga durante los primeros dos años después del implante.

- 20 Los implantes de tejido de fibra natural, tales como autoinjertos y aloinjertos, experimentan una disminución significativa en la capacidad de carga durante aproximadamente el primer mes después del implante, con una recuperación final de la capacidad de carga mecánica y otras características de función de entre 50 - 60 % de la resistencia inicial del tejido de injerto natural.

- 25 Diversas implementaciones del tejido compuesto híbrido de la presente invención combinan las ventajas de los injertos típicos de polímero sintético -que tienen inicialmente características de función mecánica relativamente superiores- con las mejores características mecánicas a largo plazo y ventajas que favorecen la cicatrización de los injertos de tejido natural. El tejido híbrido puede funcionar como una suma de los componentes individuales. El tejido híbrido puede también funcionar mejor que una suma de los componentes individuales. Por ejemplo, un implante sintético típico experimenta degradación con disminución de la función física a lo largo del tiempo. El tejido compuesto híbrido del presente desarrollo proporciona una capa de biomatriz alrededor o sobre el componente sintético, ralentizando de este modo la degradación en comparación con la experimentada por un implante sintético típico sin recubrir.

- 30 Se ha descubierto que el primer componente biológico y el segundo componente no biológico se pueden construir para optimizar los parámetros de función mecánica deseados para el tejido específico que se reemplaza. Por ejemplo, en la construcción de un tejido híbrido para sustitución de ligamento, puede ser deseable tener una carga límite de rotura de aproximadamente 1800 N. Si el primer componente construido de la biomatriz proporciona una carga límite de rotura de solamente 400 N, entonces el segundo componente sintético se puede configurar para proporcionar los 1400 N restantes para producir un injerto de tejido compuesto híbrido que tenga las características de función deseadas. Similarmente, si la rigidez deseada para un injerto de sustitución del LCA es de 200 N/mm y la biomatriz del primer componente proporciona solo 50 N/mm, entonces el segundo componente se puede configurar para proporcionar la rigidez restante de 150 N/mm.

- 35 La Fig. 1 ilustra un ejemplo de la curva tensión-deformación de diversos injertos de tejido. La línea 2 ilustra la curva deseada para un injerto ideal. La línea 4 ilustra una curva de tensión-deformación ilustrativa real para un injerto de tejido sintético o natural. Como puede verse, los injertos reales no tienen la capacidad de alcanzar los niveles de tensión deseados para la misma cantidad de deformación buscada para un injerto deseado.

- 40 Se ha descubierto que la preparación de un injerto híbrido de material biológico y no biológico (p. ej., preparación de un tejido, o de un trenzado o de un plegado, o alguna otra configuración tal como una configuración estratificada o enrollada), aumenta la curva tensión-deformación del material híbrido modificado a lo largo del eje y. Por consiguiente, la línea 6 ilustra un injerto híbrido modificado que tiene una función de carga mejorada en comparación con los injertos sintéticos o biológicos reales.

- 45 La Figura 2 ilustra el concepto de la carga diana funcional del injerto híbrido construido y es una representación de la capacidad de carga frente al tiempo desde el implante del injerto híbrido compuesto. Como puede observarse, el tejido biológico en solitario tiene una capacidad de carga relativamente baja en el momento del implante. Como el cuerpo posteriormente cicatriza, la capacidad portante aumenta con el tiempo. Por el contrario, la capacidad portante del injerto de polímero es relativamente alta inicialmente tras el implante, pero disminuye posteriormente. Se ha descubierto que un injerto híbrido compuesto compatible con el presente desarrollo (marcado "híbrido") que comprende tanto un componente biológico que tiene una biomatriz y un componente no biológico artificial (tal como un polímero) se mantiene relativamente estable en capacidad portante a lo largo del tiempo (es decir, la capacidad portante comienza, y permanece, en el "Intervalo diana").

Se apreciará que el componente no biológico se puede unir al componente biológico en una variedad de formas, por ejemplo, tejido alrededor del componente no biológico (como se ilustra en la Figura 3), componente no biológico alrededor del tejido, o tejido incluido dentro o recubriendo un tejido tricotado, tejido, trenzado u otro textil del componente no biológico. Además, para asegurar la distribución de carga entre, por ejemplo, el componente no biológico y el componente de tejido, los dos componentes se pueden entremezclar o los componentes independientes se pueden estratificar y enrollarse fuertemente uno alrededor de otro. La construcción estratificada fuertemente conectada aprovecha la interfase microestructural y nanoestructural entre el componente no biológico y el componente biológico para crear una fijación por fricción. Se puede añadir una fuerza de compresión a la construcción en capas mediante la inclusión de correas de fijación, análogamente a un diseño de cinturón y hebilla.

La Figura 3 representa una implementación ilustrativa del injerto de tejido compuesto híbrido. Se proporciona un componente 40 no biológico tubular que tiene una parte superior 42, una región 43 cónica superior, una parte inferior 44, una región 45 cónica inferior y una parte 46 de cuello. También se proporciona un componente biológico 50 ilustrado como una lámina con un borde superior 51 y un borde inferior 52. En una construcción ilustrativa, el componente biológico 50 se envuelve alrededor de la parte 46 de cuello del componente 40 no biológico de modo que el borde superior 51 está en contacto cerca de una región 43 cónica superior y un borde inferior 52 está en contacto próximo a o con una región 45 cónica inferior. El componente biológico 50 puede rodear o ciñe una parte 46 de cuello una o varias veces para formar una envoltura multicapa. Por ejemplo, el componente biológico 50 puede envolver la porción de cuello 46 del componente no biológico 40 una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces o más. El componente biológico 50 puede envolver similarmente la parte superior 42 y la parte inferior 43 del componente no biológico 40 una o más veces.

Después de envolver el componente biológico 50 alrededor del componente no biológico 40, la parte superior 42 del componente no biológico 40 se enrolla o pliega sobre el componente 50 biológico envuelto y hacia la parte inferior 44 de manera que al menos algo de la parte superior 42 se extiende por debajo de la región 43 cónica superior y solapa la parte 46 de cuello. Similarmente, la parte inferior 44 está enrollada o plegada sobre el componente biológico 50 y hacia la parte superior 42 de manera que al menos algo de la parte inferior 44 se extiende por encima de la región 45 cónica inferior y solapa la parte 46 de cuello, como se representa en la Figura 3A.

Una implementación adicional incluye una o más correas 58 de fijación, y fijaciones 60. Las correas 58 de fijación proporcionan fuerza de compresión al injerto compuesto híbrido enrollado aprovechando mejor el contacto de fricción y la unión de la microestructura y nanoestructura de la superficie del componente biológico contra el componente no biológico. Las correas 58 de fijación se pueden construir del mismo material que el componente no biológico 40.

Las fijaciones 60 ayudan durante el implante del dispositivo. Las fijaciones 60 se pueden usar para tirar del dispositivo combinado de tejido/componente no biológico dentro del canal óseo. Las fijaciones 60 se pueden fabricar del mismo material que la parte textil del injerto o de otros materiales tales como acero inoxidable o polímeros no bioabsorbibles. Las fijaciones 60 podrían usarse para ayudar en la fase de construcción del dispositivo híbrido. Por ejemplo, las fijaciones 60 pueden usarse para anclar el componente no biológico 40 mientras que el componente biológico 50 está envuelto alrededor del componente no biológico 40. Las fijaciones 60 pueden estar tejidas, tricotadas o trenzadas en el componente no biológico 40 o el injerto de híbrido completamente ensamblado. Las fijaciones 60 pueden estar integradas con el componente no biológico 40 o se pueden configurar para desprenderse del componente no biológico 40 una vez que las fijaciones 60 han servido para su propósito. Las fijaciones 60 pueden usarse además como marcador radiopaco.

Una construcción alternativa de un implante reemplaza el tubo hueco del componente no biológico 40 descrito anteriormente con una lámina plana del componente no biológico, como se ilustra en la Figura 4. El componente no biológico 80 incluye una parte superior 82, una parte inferior 84, una parte 85 de cuello y un borde 86 lateral del cuello. La parte superior 82 y la parte inferior 84 pueden ser los componentes biológicos iguales o diferentes como parte 85 del cuello. Por ejemplo, en una implementación, la parte 85 de cuello puede comprender una tela con elevada resistencia a tracción de polímero bioabsorbible, en tanto que la parte superior 82 y la parte inferior 84 pueden comprender una tela de resistencia a la tracción relativamente baja de un polímero bioabsorbible. El componente no biológico 80 también puede comprender polímeros no textiles como se ha descrito anteriormente.

Aún en referencia a la Figura 4, el componente biológico 50 se proporciona como una lámina plana de material biológico que comprende una matriz de tejido acelular que tiene un borde superior 51, un borde inferior 52 y un borde lateral 53. El componente no biológico 80 se coloca encima del componente biológico 50 de modo que el borde 86 lateral del cuello del componente no biológico 80 se alinea con el borde 53 lateral del componente biológico 50. Los dos componentes estratificados se enrollan después de manera que el borde 86 lateral del cuello y el borde lateral 53 permanezcan alineados y formen la parte más interna del rollo.

La Figura 4A muestra una construcción de injerto de tejido compuesto híbrido enrollado como se ha descrito anteriormente con el componente biológico 50 que forma la superficie externa de la estructura enrollada y el borde 86 lateral del cuello que forma la parte más interna de la estructura enrollada. La parte superior 82 y la parte inferior 84 forman un material no biológico multicapa dentro de la estructura enrollada y pueden proporcionar resistencia y

material adicional para fijar el injerto de tejido compuesto híbrido al tejido natural circundante, por ejemplo, mediante tornillos de interferencia.

5 En una implementación del tejido híbrido, el implante se corresponde estrechamente con el tamaño del ligamento (longitud, anchura, espesor) de la estructura natural que se va a sustituir. Por ejemplo, para un LCA, el dispositivo híbrido puede tener aproximadamente 6-12 de diámetro para un dispositivo monocuerpo de 3 a 6 mm de diámetro si está separado en dos haces. La correspondencia entre el tamaño del implante de tejido y el tamaño del tejido natural a eliminar reduce las complicaciones. Dentro del cuerpo, los tamaños de ligamento específicos se deslizan y encajan entre las estructuras óseas. Un ligamento que sea demasiado pequeño puede no distribuir la tensión de manera uniforme y un ligamento demasiado grande puede interferir o rozar contra una o ambas estructuras óseas.

10 Se apreciará que los tamaños reales del injerto compuesto híbrido de la presente invención pueden personalizarse para el paciente y el tejido que se va a sustituir. Por ejemplo, se pueden añadir o eliminar uno o más rodillos de componentes biológicos y no biológicos variando el tamaño o la longitud de los componentes individuales. Por ejemplo, cuanto más larga sea la construcción del compuesto previamente enrollado, más rodillos son posibles, produciendo de esta manera un injerto de tejido compuesto híbrido acabado que tiene un diámetro mayor.

15 Alternativamente, el número de capas de componentes individuales se puede alterar para ajustar el tamaño final del injerto híbrido. Por ejemplo, una construcción compuesta que comprende una capa de tejido, una capa polimérica, y otra capa de tejido tendría un injerto híbrido de diámetro mayor que una construcción compuesta de solo dos capas.

20 Además, en las diversas implementaciones de la presente invención se han incluido técnicas para anclar o fijar el injerto de tejido compuesto híbrido artificial al sitio de implantación. Por ejemplo, en un sustitución de LCA, el uso de tornillos de interferencia simple es típico para anclar materiales procedentes de cadáver o de autoinjertos. En una implementación se proporciona un tornillo de interferencia que ancla el injerto de tejido compuesto híbrido desde el interior de las estructuras de injerto. Esto se muestra en la Figura 5, en donde el tornillo de interferencia 90 se inserta en el núcleo de injerto híbrido 94 de forma que cuando el tornillo 90 de interferencia avanza, el tornillo 90 expande el diámetro del injerto híbrido 94 para ejercer presión radial hacia fuera contra el túnel óseo resistente.

25 Alternativamente, se pueden usar tornillos de interferencia estandarizados para fijar el injerto híbrido. Se pueden usar otros dispositivos de fijación comunes, que incluyen pasadores transversales, endobotones, suturas o grapas.

Los tornillos de interferencia se pueden fabricar de titanio, acero inoxidable, metales biodegradables, polímeros biodegradables o bioabsorbible como PGA, PLA, PLGA, o PCL. Un tornillo de interferencia típico sería un tornillo tipo RCI Screw de Smith and Nephew, Andover MA, 01810.

30 Un injerto de tejido compuesto híbrido adecuado para la sustitución del LCA se fabricó teniendo un primer componente biológico que incluye una biomatriz biológica. La biomatriz comprende una matriz de tejido acelular consistente con la matriz de tejido acelular de matriz descrita en la presente memoria. La biomatriz estaba provista de una sola lámina de material.

35 El injerto de tejido compuesto híbrido también incluía un segundo componente no biológico fabricado de polihidroxibutirato, (un polihidroxilalcanoato) por ejemplo, el polímero Tephaflex producido por Tephaflex, Incorporated de Cambridge, Mass. El segundo componente también se proporcionó como una sola lámina de material de dimensiones similares a las del primer componente biológico.

40 El injerto compuesto se construyó colocando el segundo componente sobre la parte superior del primer componente y enrollando las láminas estratificadas formando un rollo de material compuesto lo que da como múltiples capas del primer componente y del segundo componente desde el centro del rodillo hacia fuera en dirección a la capa exterior del rodillo. El material compuesto enrollado tenía un diámetro de aproximadamente 8 mm.

45 Un LCA natural tiene generalmente características de función biomecánica dentro de los siguientes intervalos: Carga de rotura (1200 - 2400 N); Rigidez (150 - 300 N/mm); Rotura bajo tensión (18 - 28 MPa); Tensión a la rotura (20 - 35 %); y módulo de elasticidad (75 - 180 MPa). Para hacer coincidir las propiedades mecánicas y biológicas naturales del tejido de LCA natural, cada componente del dispositivo híbrido se selecciona y se construye para cumplir los requisitos de diseño específico. El componente no biológico del tejido híbrido tenía un módulo de elasticidad de aproximadamente 140 MPa, una carga máxima de rotura o una carga límite de rotura de aproximadamente 1200 N, y resistencia a la degradación después de 9 a 16 meses antes de la construcción del injerto de tejido compuesto híbrido.

50 El componente biológico en el momento del implante tenía un módulo de elasticidad de aproximadamente 55 MPa, y una carga máxima de rotura de aproximadamente 600 N antes de la construcción del injerto de tejido híbrido compuesto.

55 Una vez que el injerto compuesto se ensambló, el implante completado tenía una carga máxima de rotura de aproximadamente 1400 antes del implante. La carga límite de rotura disminuyó después del implante con un aumento constante con el tiempo a medida que las células naturales proliferan a través del biomatriz. El implante tenía una carga límite de rotura de aproximadamente 600 N en un plazo de cuatro meses después del implante, aproximadamente 400 N a los ocho meses del implante y aproximadamente 1000 N a los 12 meses del implante. El material híbrido para la sustitución del LCA tenía una rigidez de aproximadamente 85 N/mm antes del implante,

aproximadamente 106 N/mm a los cuatro meses del implante, aproximadamente 78 N/mm a los ocho meses de fijación, y aproximadamente 176 N/mm a los doce meses de fijación.

5 La sustitución de LCA por el tejido híbrido produjo tejido continuamente desde la conexión del hueso a través de la biomatriz hacia la conexión ósea opuesta después de cuatro meses, ocho meses y doce meses, de implante en 5 de los 5 casos experimentales. De forma típica, los injertos solo de tejido no consiguen un crecimiento de tejido continuo en 2 de 5 veces a los 4 y 8 meses desde el implante. Los injertos solo de tejido sintético no consiguen un crecimiento de tejido continuo en 1 de 5 veces a los 4, 8 y 12 meses desde el implante.

10 La Figura 6 representa la capacidad de carga a lo largo del tiempo del primer componente, el segundo componente y el injerto híbrido de la implementación ilustrativa. Como se muestra, el primer componente, línea 8, indica una disminución en la capacidad de carga inmediatamente después del implante, con un aumento en la capacidad de carga posteriormente a medida que las células naturales proliferan por la totalidad de la biomatriz. La línea 10 ilustra la capacidad de carga inicialmente alta del segundo componente después del implante con una disminución estable en la capacidad de carga a medida que el segundo componente se degrada con el tiempo. La línea 12 muestra la capacidad de carga del injerto híbrido que contiene tanto el primer componente como el segundo componente.

15 Aunque la presente invención se ha descrito con mayor detalle con referencia a ciertas implementaciones, otras implementaciones son posibles. Por ejemplo, se pueden usar implementaciones de la estructura híbrida para muchas aplicaciones donde deben sustituirse los tejidos blandos y seguir proporcionando características portantes o biomecánicas específicas que incluyen la sustitución de ligamentos, tendones o tejidos blandos alrededor de rodillas, tobillos, hombros, cuello, y columna vertebral. Pueden desarrollarse otros sistemas híbridos utilizando las mismas ideas básicas que se han descrito anteriormente. Los ejemplos incluyen: sustitución o reparación de menisco  
 20 artificial; reparación de la pared abdominal (p. ej., hernias); reparación de cartílago en, por ejemplo, rodillas, hombros y caderas; restauración de la superficie de las articulaciones (en lugar de retirar las articulaciones, la superficie de articulación de las articulaciones se pueden cubrir simplemente con un tejido híbrido reforzado con tela usando anclas o suturas diseñadas adecuadamente); y bolsas para marcapasos (una simple bolsa/bolsita para contener marcapasos o sistemas de gestión del dolor haría que la sustitución periódica fuera más sencilla y aportaría más  
 25 estabilidad al anclaje del implante del marcapasos). Por lo tanto, el alcance de las reivindicaciones adjuntas no deberá limitarse a las implementaciones específicas contenidas en la presente memoria.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo médico implantable que comprende un material compuesto que comprende un primer componente biológico que tiene una biomatriz y un segundo componente no biológico;  
5            en donde el primer componente es una lámina que se ha envuelto alrededor de al menos una parte del segundo componente y en donde, después de la formación de una lámina envuelta, una parte del segundo componente se ha enrollado o plegado después sobre una parte de la lámina envuelta.
2. El dispositivo médico de la reivindicación 1; en donde la biomatriz es una matriz de tejido acelular.
3. El dispositivo médico de la reivindicación 1 o la reivindicación 2; en donde el segundo componente es biocompatible y bioabsorbible.
- 10 4. El dispositivo médico de cualquiera de las reivindicaciones anteriores; en donde el segundo componente comprende polihidroxibutirato, ácido poliláctico, ácido poliláctidoglicólico, polidioxanona o policaprolactona.
5. El dispositivo médico de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende una o más correas de fijación.
6. El dispositivo médico de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende una parte de fijación.
- 15 7. Un dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; para usar en el tratamiento médico del cuerpo humano o animal.
8. Un dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; para usar en la reparación del tejido blando.
9. Un dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; para usar en la sustitución del tejido blando.
- 20 10. Un dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; para usar en la reducción de la morbilidad o el dolor del sitio donante
11. Una combinación de un dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y uno o más anclajes.
12. Una combinación según la reivindicación 11; para usar en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia.
13. Una combinación según la reivindicación 11; para usar en la reparación del tejido blando.
- 25 14. Una combinación según la reivindicación 11; para usar en la sustitución del tejido blando.
15. Una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14; para usar en la reducción de la morbilidad o el dolor del sitio donante.

Figura 1

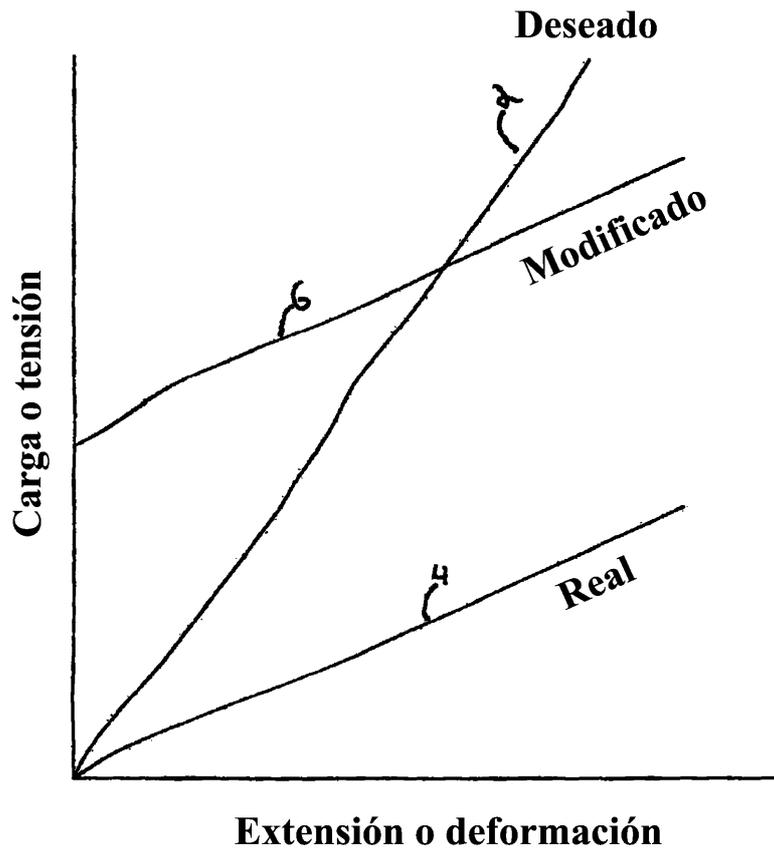
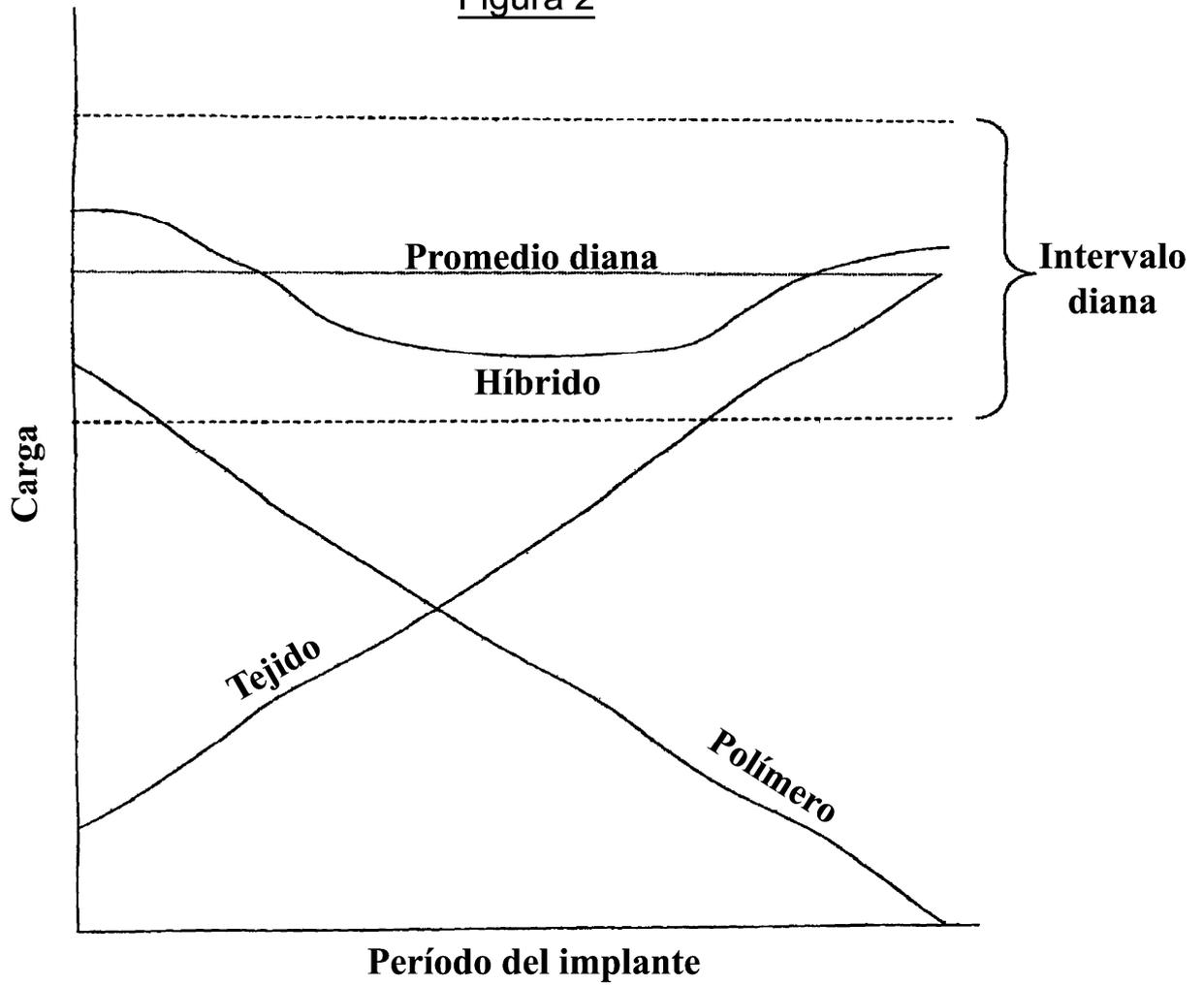


Figura 2



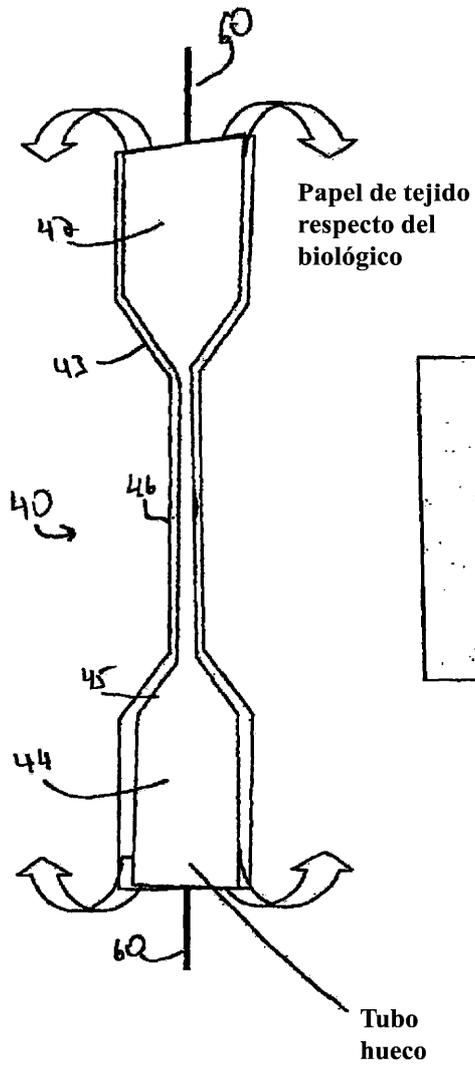


Figura 3

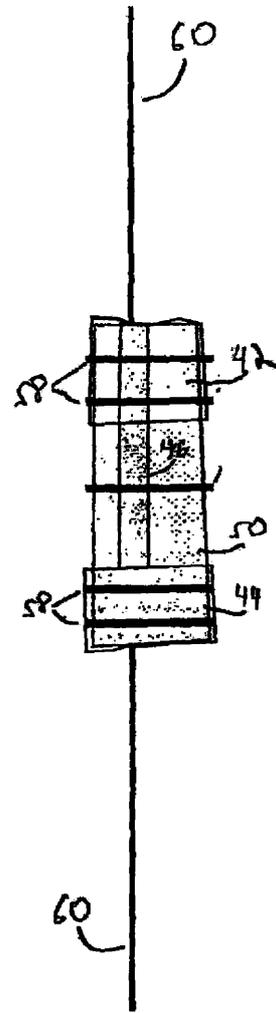
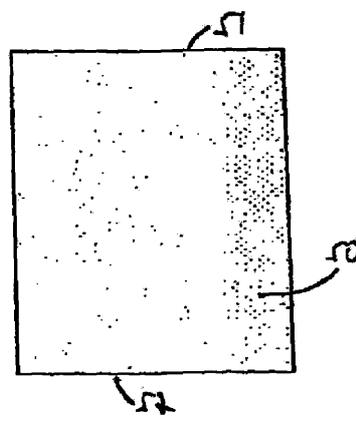


Figura 3A

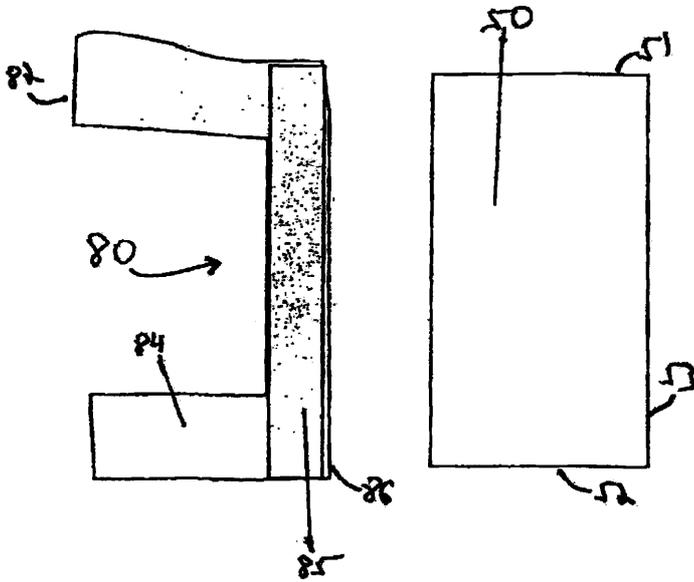


Figura 4

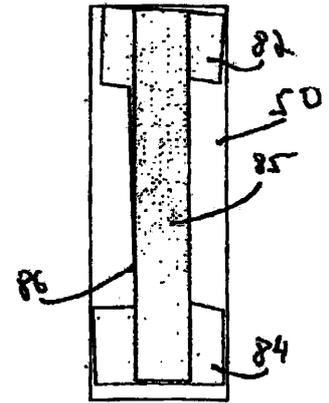


Figura 4A

Figura 5

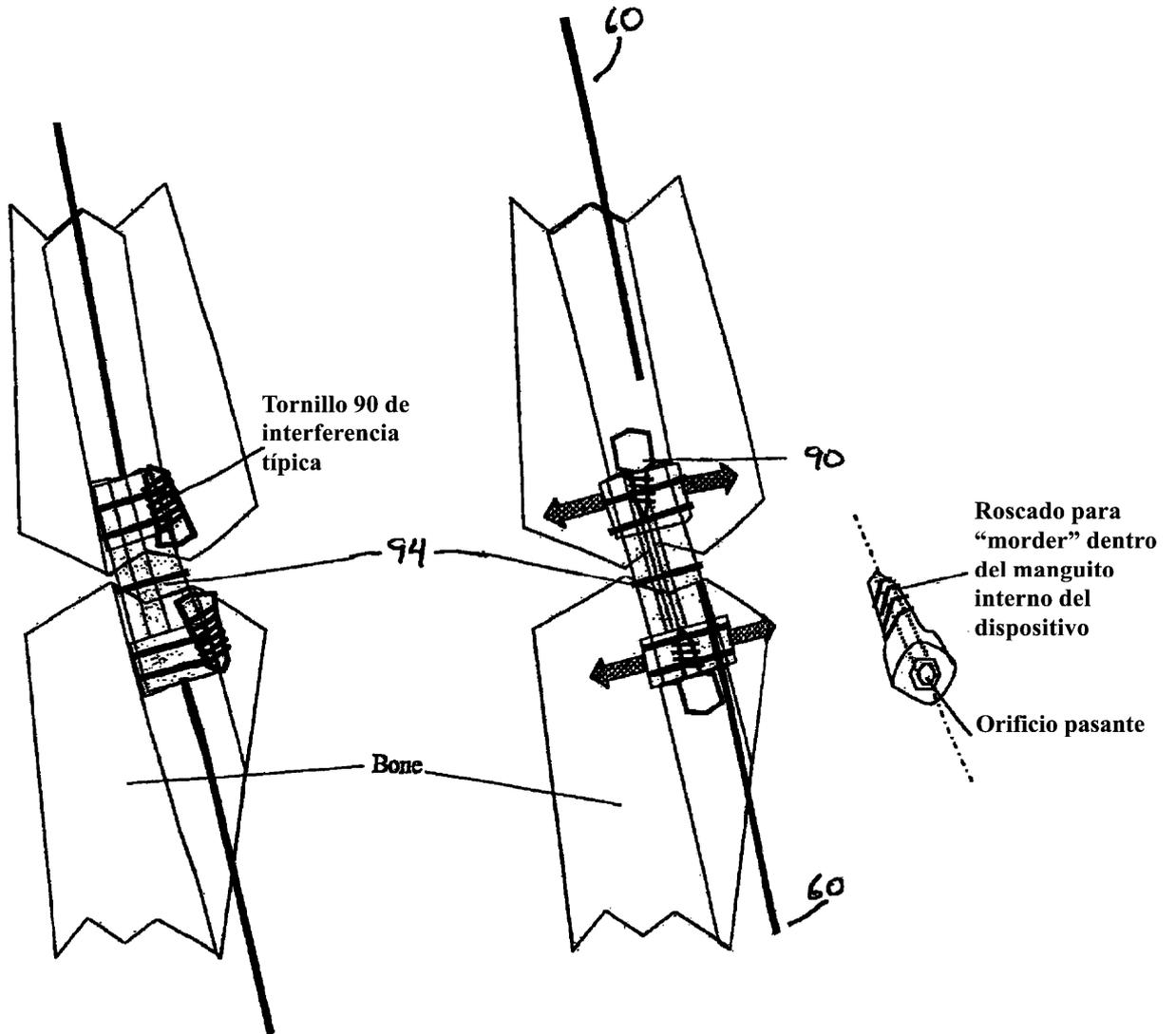


Figura 6

