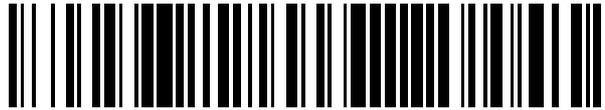


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 377**

51 Int. Cl.:

A61L 27/54	(2006.01)
A61L 27/50	(2006.01)
A61L 27/26	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01)
A61L 27/58	(2006.01)
A61L 27/36	(2006.01)
A61K 35/12	(2015.01)
A61L 27/40	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2010 PCT/US2010/042701**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.01.2011 WO11011484**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2010 E 10737434 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2456476**

54 Título: **Injerto de tejido en forma de partículas con componentes de densidad diferente y métodos de fabricación y uso de los mismos**

30 Prioridad:

22.07.2009 US 507311

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2020

73 Titular/es:

**ACELL, INC. (100.0%)
6640 Eli Whitney Drive Suite 200
Columbia, MD 21046, US**

72 Inventor/es:

**BOSLEY, JR., RODNEY, W.;
FETTE, CLAY y
TULLIUS, ROBERT, S.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 749 377 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

Injerto de tejido en forma de partículas con componentes de densidad diferente y métodos de fabricación y uso de los mismos

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones de injerto de tejido en forma de partículas, los métodos de fabricarlas, y los métodos para emplearlas para reparar o restaurar tejidos en un paciente.

Antecedentes

- 10 Las composiciones de injerto de tejido hechas a partir de tejidos nativos desvitalizados se han usado ampliamente para reparar o restaurar tejidos dañados, deformados o tejidos ausentes en pacientes. Típicamente estas composiciones están hechas de la matriz extracelular de los tejidos, por ejemplo, la submucosa del intestino (SIS), o la vejiga urinaria (UBS), y la membrana basal epitelial de, por ejemplo, la vejiga urinaria (UBM). Conjuntamente estas composiciones se denominan matrices extracelulares o MEC. SIS, UBS y UBM se describen con más detalle en las patentes de los Estados Unidos nº 6.576.265, 6.579.538, 5.573.784, 5.554.389, 4.956.178 y 4.902.508.

- 15 Brevemente, SIS y UBS están hechas de tejido gastrointestinal y vejiga urinaria, respectivamente, delaminando la submucosa de todas las otras capas de la fuente de tejido y reteniendo la submucosa para formar una composición de injerto de tejido. La UBM se realiza delaminando la membrana basal epitelial y, opcionalmente, delaminando una o más de las capas más profundas de las células epiteliales de la vejiga urinaria y reteniendo al menos la membrana basal epitelial para formar una composición de injerto de tejido. También se pueden usar otros tejidos incluyendo, entre otros, piel y tejidos del tracto gastrointestinal, p. ej., esófago, estómago, e intestino, para preparar una MEC que incluya la membrana basal epitelial delaminando la membrana basal epitelial de las células epiteliales y, opcionalmente, una o más de las capas más profundas de la fuente de tejido. Además se pueden preparar otras MEC nativas a partir de tejidos conectivos como aponeurosis, tendón, ligamento, músculo liso y esquelético, y zonas de tratamiento específicas de la MEC.

- 25 Las MEC se utilizan para restaurar, por ejemplo, tejidos epiteliales. La restauración de los tejidos epiteliales requiere la restauración del epitelio y los elementos del tejido conectivo subyacentes al tejido epitelial. La restauración epitelial ocurre rápidamente cuando está presente la membrana basal epitelial. Sin embargo, la restauración de los elementos del tejido conectivo es más lenta que la restauración del tejido epitelial, lo que prolonga la restauración completa de los tejidos epiteliales dañados.

- 30 Cada una de las MEC, tales como UBS, UBM y SIS, conocidas en la técnica anterior, se reabsorben en la zona de implantación en un paciente. Por ejemplo, una sola lámina de matriz de vejiga urinaria (UBM) puede reabsorberse, por ejemplo, en una semana cuando se implanta en una herida tópica. Las FIGS. 1A-C representan el perfil de reabsorción rápida de una muestra de MEC 12 de la técnica anterior implantada en una zona de tejido 10 en un paciente. La FIG.1 A muestra la lámina de MEC 12 en el día 0 de la implantación. Como se muestra, la MEC 12 llena toda la zona de tejido 10. En el día X después de la implantación, la FIG. 1 B muestra que la MEC 12 se ha reabsorbido parcialmente en la zona de tejido 10 como se muestra por la reducida superficie de la MEC 12 en comparación con la superficie de la MEC 12 en la FIG. 1 A. En el día Y después de la implantación, la FIG. 1 C muestra que la MEC 12 se ha reabsorbido completamente por la zona de tejido 10 ya que no queda MEC 12.

Compendio de la invención

- 40 La invención descrita en la presente memoria ha identificado y resuelto el problema de los implantes de MEC de la técnica anterior que se reabsorben rápidamente y posteriormente ya no están disponibles para influir en la restauración y reparación de tejidos epiteliales dañados o ausentes y los elementos del tejido conectivo subyacentes. Si bien la rápida reabsorción inicial de la MEC de la técnica anterior es beneficiosa para proporcionar una respuesta de restauración inicial a la zona de tejido que necesita restauración o reparación, la invención descrita en la presente memoria es ventajosa porque proporciona, en la zona que necesita restauración o reparación, una composición de MEC que tarda más en reabsorberse que las MEC de la técnica anterior, lo que prolonga la influencia de la MEC en el proceso de reparación en la zona de la lesión tisular. Por consiguiente, la invención descrita en la presente memoria se dirige a una composición de MEC que tiene al menos un componente que se reabsorbe rápidamente para proporcionar una respuesta de reparación inicial rápida, pero que también tiene al menos un componente adicional que se reabsorbe más lentamente para prolongar la influencia de la combinación de la composición de MEC en el proceso de restauración en la zona de la lesión tisular.

- 55 De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a composiciones como se describe en la reivindicación 1 de partículas biorreabsorbibles útiles para la reparación o restauración de tejidos y métodos para usar estas composiciones. Las composiciones incluyen partículas biorreabsorbibles de diferente densidad que se reabsorben a diferentes velocidades, proporcionando así la capacidad de ajustar el período de tiempo proporcionado por las partículas para efectuar la reparación en comparación con las composiciones que tienen materiales de una sola densidad.

Una mezcla de material en forma de partículas biorreabsorbible comprende una primera pluralidad de partículas biorreabsorbibles que tienen una primera densidad y una primera velocidad de reabsorción tras su implantación en una zona de tejido en el paciente y una segunda pluralidad de partículas que tienen una segunda densidad y una segunda velocidad de reabsorción tras su implantación en la zona de tejido en el paciente. La segunda densidad es al menos del 150% de la primera densidad. La segunda velocidad de reabsorción está en el intervalo de 1 a 10 veces la primera velocidad de reabsorción. La primera pluralidad y la segunda pluralidad de partículas biorreabsorbibles promueven la restauración y reparación de tejidos cuando se implantan en una zona de tejido en un paciente mamífero.

En una realización, la primera pluralidad de partículas comprende un primer material biorreabsorbible y la segunda pluralidad de partículas comprende un segundo material biorreabsorbible, mientras que en otra realización la primera pluralidad de partículas y la segunda pluralidad de partículas comprenden el mismo material biorreabsorbible. El primer o segundo material biorreabsorbible puede seleccionarse de, por ejemplo, matriz extracelular, colágeno, un polímero biorreabsorbible, o ácido hialurónico. Las partículas pueden estar en forma de polvo, dispersas en un medio líquido o gel, o comprimidas en forma de lámina. El tamaño de las partículas puede variar de 1 μm a 1000 μm . En una realización adicional, las partículas pueden incluir uno o más factores bioactivos, agentes farmacéuticos, o vectores de ADN. La primera pluralidad de partículas y la segunda pluralidad de partículas pueden estar presentes en una proporción de 1:1. La segunda densidad puede estar en el intervalo de 150% a 500% de la primera densidad.

En otra realización adicional, la composición de injerto de tejido incluye una tercera pluralidad de partículas que tiene una tercera densidad que es más densa que la primera y la segunda densidad y una tercera velocidad de reabsorción que es más lenta que la primera y la segunda velocidad de reabsorción tras su implantación en la zona de tejido en un paciente.

Se describen métodos para preparar mezclas de partículas biorreabsorbibles que tienen densidades diferentes. Por ejemplo, en una realización, un método para preparar una mezcla de material en forma de partículas biorreabsorbible que tiene densidades diferentes comprende proporcionar una lámina de polvo de material biorreabsorbible que tiene una primera densidad y una primera velocidad de biorreabsorción y moler la lámina en una primera pluralidad de partículas. Se muele una segunda lámina de un material biorreabsorbible que tiene una segunda densidad y una segunda velocidad de biorreabsorción en una segunda pluralidad de partículas. Una cantidad predeterminada de la primera pluralidad de partículas se mezcla con una cantidad predeterminada de la segunda pluralidad de partículas, en donde la densidad de la segunda pluralidad de partículas es al menos del 150% de la densidad de la primera pluralidad de partículas y en donde la primera velocidad de reabsorción es al menos 1,5 veces mayor que la segunda velocidad de reabsorción. La primera pluralidad de partículas y la segunda pluralidad de partículas son capaces de promover la restauración y reparación de tejidos cuando se implantan en una zona de tejido en un paciente mamífero.

De acuerdo con otra descripción, la primera lámina puede comprimirse o laminarse antes de molerla para aumentar su densidad con respecto a la primera lámina. En una realización alternativa, la primera lámina puede liofilizarse antes de molerla para reducir su densidad con respecto a la segunda lámina.

De acuerdo con otra realización de la descripción, la lámina puede molerse en partículas desmenuzándola, triturándola, troceándola, mezclándola, pulverizándola o picándola. En una realización adicional, la primera o segunda lámina se seca, hidrata o congela antes de molerse.

De acuerdo con otra realización de la invención, el material biorreabsorbible comprende matriz extracelular, ácido hialurónico o un polímero biorreabsorbible. El ácido hialurónico o el polímero biorreabsorbible pueden sintetizarse químicamente o precipitarse para formar láminas de una primera densidad y láminas de una segunda densidad antes de molerse.

De acuerdo con otra realización adicional, la primera lámina y la segunda lámina pueden comprender el mismo material biorreabsorbible. Por ejemplo, en una realización la primera y la segunda lámina son matriz extracelular. En otra realización, la primera y la segunda lámina son aponeurosis. En una realización alternativa, la primera lámina y la segunda lámina comprenden materiales biorreabsorbibles diferentes. Por ejemplo, en una realización la primera lámina comprende matriz extracelular y la segunda lámina comprende ácido hialurónico. En otra realización, la primera o la segunda lámina comprende además uno o más agentes farmacéuticos, vectores de ADN, o factores bioactivos tales como un factor de crecimiento.

En otra realización adicional, la segunda densidad de la segunda lámina es del 150%-500% de la primera densidad.

En otra realización adicional, las partículas de una primera densidad y las partículas de una segunda densidad preparadas por el método se comprimen en forma de lámina.

En otra realización de la descripción, un método para preparar una mezcla de material en forma de partículas biorreabsorbible que tiene densidades diferentes comprende proporcionar una lámina de material biorreabsorbible de una primera densidad y comprimir una porción de la lámina de manera que la porción comprenda una segunda densidad que sea al menos del 150% o tanto como del 150%-500% de la primera densidad. La lámina se muele en una pluralidad de partículas. En una realización adicional, el material biorreabsorbible es MEC.

En otro aspecto, la descripción proporciona métodos para promover la reparación y restauración de tejidos en una zona anatómica en un paciente. Por ejemplo, de acuerdo con una realización, un método para modular la velocidad de reparación de tejido en una zona anatómica en un paciente que necesita reparación o restauración comprende administrar a un paciente en la zona una mezcla que comprende una primera pluralidad de partículas biorreabsorbibles que tiene una primera densidad y una segunda pluralidad de partículas biorreabsorbibles que tiene una segunda densidad al menos del 150% de la primera densidad, en donde la segunda pluralidad de partículas biorreabsorbibles se reabsorbe por el tejido del paciente a una velocidad menor que la absorción de la primera pluralidad de partículas biorreabsorbibles, por lo tanto prolongando el efecto terapéutico de la segunda pluralidad de partículas en la zona. La primera pluralidad y la segunda pluralidad de partículas biorreabsorbibles promueven la restauración y reparación de tejidos cuando se implantan en la zona anatómica en un paciente mamífero. En una realización adicional, la mezcla comprende una tercera pluralidad de partículas que tiene una tercera densidad.

En una realización adicional, el método también incluye las etapas para preparar la mezcla de partículas biorreabsorbibles que incluye las etapas (a) determinar la velocidad óptima de absorción de una composición reabsorbible para la reparación o restauración de la zona en el paciente, (b) seleccionar la primera pluralidad de partículas biorreabsorbibles para que tenga una primera densidad y una primera velocidad de absorción basada en la etapa (a) tras su implantación en una zona en el paciente, y (c) seleccionar la segunda pluralidad de partículas biorreabsorbibles para tener una segunda densidad más densa que la densidad de la primera pluralidad de partículas y que tiene una segunda velocidad de absorción basada en la etapa (a) y la etapa (b) más lenta que la velocidad de absorción de la primera pluralidad de partículas biorreabsorbibles en la implantación en la zona del paciente.

De acuerdo con una realización del método, las partículas biorreabsorbibles son matriz extracelular, colágeno, un polímero biorreabsorbible, o ácido hialurónico. Las partículas biorreabsorbibles pueden administrarse a la zona en el paciente en forma de polvo o en un medio líquido o gel. Las partículas biorreabsorbibles también pueden inyectarse en la zona en el paciente. Las partículas biorreabsorbibles pueden contener uno o más factores bioactivos, vectores de ADN, o agentes farmacéuticos.

En otra realización del método, se administra una mezcla de partículas biorreabsorbibles al paciente recubriendo con la mezcla un dispositivo médico antes de la implantación del dispositivo médico en la zona en el paciente, mientras que en una realización alternativa, la mezcla se administra tópicamente a la zona. En una realización adicional, la mezcla se administra al paciente como un componente de un material de sustitución ósea.

De acuerdo con otra realización del método, la zona que necesita reparación o restauración en el paciente es un tendón, ligamento, hueso, riñón, hígado, bazo, ganglio linfático, vejiga urinaria, uréter, útero, vaso sanguíneo, piel, mama, corazón o una cavidad corporal. En una realización, el paciente es un humano.

De acuerdo con otro aspecto, la descripción incluye un implante para implantar en un paciente que comprende partículas de matriz extracelular de una primera densidad y que tienen una primera velocidad de reabsorción en un paciente y partículas de matriz extracelular de una segunda densidad y que tienen una segunda velocidad de reabsorción en un paciente, donde dichas partículas se comprimen para formar un objeto tridimensional. Las partículas de la primera densidad y las partículas de la segunda densidad promueven la restauración y reparación de tejidos cuando se implantan en una zona de tejido en un paciente humano.

De acuerdo con una realización, la matriz extracelular es UBS, SIS o UBM. En otra realización, las partículas de una primera densidad son UBS y las partículas de una segunda densidad son UBM. En otra realización del implante, las partículas de la primera densidad son más densas que las partículas de la segunda densidad y las partículas de la primera densidad forman un núcleo del implante y las partículas de la segunda densidad forman la superficie exterior del implante.

En otro aspecto, la descripción incluye implantar el implante en un paciente que necesita reparación de tejido. En una realización adicional, la zona del implante puede ser un tendón, ligamento, hueso, riñón, hígado, bazo, ganglio linfático, vejiga urinaria, uréter, útero, vaso sanguíneo, piel, mama, corazón o una cavidad corporal.

En otro aspecto adicional, la descripción incluye un método para preparar una mezcla de partículas de matriz extracelular que comprende preparar una pluralidad de partículas de matriz extracelular que tienen la misma densidad, recubrir una primera porción de la pluralidad de partículas con un recubrimiento que tiene una primera densidad y una primera velocidad de absorción en un paciente, recubrir una porción de la pluralidad de partículas con un recubrimiento que tiene una segunda densidad y una segunda velocidad de absorción en un paciente, y mezclando la primera porción de la pluralidad de partículas con la segunda porción de la pluralidad de partículas. La pluralidad de partículas promueve la restauración y reparación de tejidos cuando se implanta en una zona de tejido en un paciente mamífero. En una realización, las partículas de matriz extracelular incluyen membrana basal urinaria (UBM), el recubrimiento de la primera porción de la pluralidad de partículas que tiene una primera densidad es UBM, y el recubrimiento de la segunda porción de la pluralidad de partículas que tiene una segunda densidad es la submucosa del intestino delgado (SIS).

Una composición de matriz extracelular comprende una primera lámina de matriz extracelular, una segunda lámina

de matriz extracelular, y una primera pluralidad de partículas de matriz extracelular que tiene una primera densidad y una segunda pluralidad de partículas de matriz extracelular que tiene una segunda densidad al menos del 150% de la primera densidad, en donde la primera pluralidad de partículas y la segunda pluralidad de partículas están contenidas entre la primera lámina y la segunda lámina de matriz extracelular. La primera pluralidad y la segunda pluralidad de partículas de matriz extracelular promueven la restauración y reparación de tejidos cuando se implantan en una zona de tejido en un paciente mamífero.

En una realización adicional, la composición incluye una pluralidad adicional de partículas de matriz extracelular que tiene una densidad de bien la primera densidad, o la segunda densidad, o una tercera densidad, en donde la pluralidad adicional de partículas se coloca entre la superficie de bien la primera lámina o la segunda lámina de matriz extracelular y una tercera lámina de matriz extracelular.

Breve descripción de los dibujos

Las FIGS. 1 A-C representan la biorreabsorción de una MEC de la técnica anterior tal como UBM, UBS o SIS en un tejido de un paciente mamífero. La FIG. 1A representa la MEC en el día 0 en la implantación. La FIG. 1B representa la MEC en el día X después de la implantación donde la MEC se ha reabsorbido parcialmente por el tejido del paciente. La FIG. 1C representa la MEC en el día Y después de la implantación donde la MEC se ha reabsorbido completamente por el tejido del paciente.

Las FIGS. 2A-C representan la biorreabsorción de un ejemplo de injerto de tejido en forma de partículas compuesto por dos tipos de partículas de diferente densidad de acuerdo con una realización de la invención. Los círculos abiertos (o) representan una partícula de menor densidad y los círculos sólidos (•) representan una partícula de mayor densidad. La FIG. 2A representa las partículas en el día 0 en la implantación. La FIG. 2B representa las partículas en el día X después de la implantación donde las partículas de menor densidad han sido parcialmente reabsorbidas por el tejido del paciente, como se demuestra por su disminución de tamaño. La FIG. 2C representa las partículas en el día Y después de la implantación donde las partículas de menor densidad han sido completamente reabsorbidas por el tejido del paciente, y las partículas de mayor densidad aún no han sido completamente reabsorbidas por el tejido del paciente.

La FIG. 3 representa un ejemplo de una composición de partículas de MEC de acuerdo con una realización de la invención donde las partículas son de dos densidades diferentes y las etapas de un ejemplo de un método de preparar la composición de acuerdo con una realización de la invención. Se muestran dos láminas de MEC, una con densidad A y la otra con densidad B. Las láminas se desmenuzan y una porción de partículas A y partículas B se mezclan entre sí.

La FIG. 4 representa un ejemplo de una composición de partículas de MEC de acuerdo con una realización de la invención donde las partículas son de dos densidades diferentes y las etapas de un ejemplo de un método de preparar la composición de acuerdo con una realización de la invención. Una lámina de MEC se trata de modo que una porción de la lámina tenga una densidad A y una segunda porción de la lámina tenga una densidad B. La lámina se desmenuza posteriormente para preparar una composición de partículas de dos densidades diferentes.

La FIG. 5 representa un ejemplo de una composición de partículas de MEC de acuerdo con una realización de la invención donde las partículas tienen una densidad A, B o C y las etapas de un ejemplo de un método para preparar la composición. Una primera lámina A de MEC que tiene densidad A se adhiere a una segunda lámina B de MEC que tiene densidad B. La lámina se desmenuza posteriormente para crear una composición de partículas que tienen densidad A y partículas que tienen densidad B y partículas compuestas de densidad C, las partículas compuestas tienen componentes de ambas láminas A y B.

La FIG. 6 representa un ejemplo de una composición de partículas de MEC de acuerdo con una realización de la invención donde las partículas tienen una partícula de núcleo de la misma densidad, pero están recubiertas con diferentes materiales que tienen diferentes densidades A, B y C. En consecuencia, las partículas recubiertas tienen diferentes densidades A, B y C.

La FIG. 7 representa un ejemplo de una composición de MEC de acuerdo con una realización de la invención donde las partículas de MEC que tienen densidades A, B y C se adhieren a la superficie de una lámina de MEC 25.

La FIG. 8A representa un ejemplo de una composición de MEC de acuerdo con una realización de la invención donde las partículas de MEC de una densidad mayor B se comprimen juntas para formar un núcleo de partículas de densidad B recubierto con partículas de densidad menor A o se cubre con una capa de partículas de densidad A para formar una construcción en forma de una parte del cuerpo de un mamífero, aquí ejemplificada como un riñón.

La FIG. 8B representa un ejemplo de una composición de MEC de acuerdo con una realización de la invención donde las partículas de MEC de una densidad mayor B se comprimen juntas para formar un núcleo de partículas de densidad B recubierto con partículas de densidad menor A o se cubre con una capa de partículas de densidad A para formar una construcción en forma de una parte del cuerpo de un mamífero, aquí ejemplificada como una nariz humana.

La FIG. 9 representa un ejemplo de una composición de MEC de acuerdo con una realización de la invención donde una mezcla de partículas de MEC de una densidad mayor B y de una densidad menor A se comprimen juntas para formar una construcción tridimensional en forma de una parte del cuerpo de mamífero, aquí ejemplificada como una nariz humana.

- 5 La FIG. 10 representa un ejemplo de una composición de MEC de acuerdo con una realización de la invención donde una mezcla de partículas de MEC de una densidad mayor B y de una densidad menor A se comprimen juntas para formar una lámina.

La FIG. 11 representa un ejemplo de una composición de MEC multilaminar en la que una mezcla de partículas de MEC de mayor densidad B y menor densidad A se intercalan entre láminas de MEC.

10 Descripción detallada de la invención

Los materiales de matriz extracelular (MEC) se han utilizado para promover la reparación y restauración de tejidos corporales dañados, deformados, lesionados e incluso ausentes en mamíferos, como los humanos. Por ejemplo, las MEC como SIS o UBM se implantan en una zona de tratamiento para promover la reparación y restauración de tejidos epiteliales y tejidos conectivos, incluyendo las capas de tejido conectivo asociadas con los tejidos epiteliales.

- 15 Las zonas de tejido que necesitan reparación o restauración incluyen, entre otros, tendones, ligamentos, mama, hueso, riñón, hígado, bazo, ganglios linfáticos, vejiga urinaria, uréter, útero, vasos sanguíneos, intestino, estómago, piel, corazón, o una cavidad corporal. "Restaurar", "restaurado", "restaurando" o "restauración" significa que la función y la estructura del tejido vuelven sustancialmente a su estado original por los mecanismos de reparación de tejido endógenos del paciente en combinación con la composición de injerto de tejido.

- 20 Las MEC como SIS, UBS y UBM son rápidamente reabsorbidas por los tejidos huésped en los que se ha implantado la MEC. Una vez que el material ha sido reabsorbido por el huésped, la MEC ya no tiene influencia sobre la restauración y reparación de tejido en la zona de implantación. A medida que las MEC se reabsorben, liberan componentes bioactivos como factores de crecimiento y otros componentes bioactivos presentes de forma natural en la MEC nativa que influyen en la restauración y reparación de tejidos en la zona de implantación de la MEC. Una vez que la MEC ha sido reabsorbida por completo, la MEC ya no libera estos factores de crecimiento y componentes bioactivos en la zona de implantación para influir en la reparación y restauración del tejido. Con el fin de moderar la aparición de estos factores y componentes aportados por las MEC durante la reparación de los tejidos, se describen en la presente memoria composiciones de partículas de MEC que tienen tiempos de reabsorción diferentes de los tiempos de reabsorción rápidos de las MEC nativas conocidas.

- 30 En un aspecto, la invención se refiere a composiciones de injerto de tejido de partículas de MEC donde las partículas varían en densidad. La "densidad" como se usa en la presente memoria se refiere a la masa por unidad de volumen de la partícula. De acuerdo con una realización de la invención, las MEC se manipulan para alterar sus densidades y luego se particularizan. Las partículas, cuando se implantan en un paciente, se reabsorben a velocidades relacionadas con sus densidades, las partículas de menor densidad son reabsorbidas por el paciente a una velocidad mayor que las partículas más densas. Las partículas de menor densidad se reabsorben más rápidamente que las partículas de mayor densidad, liberando factores de crecimiento y otros componentes bioactivos rápidamente, modulando así una respuesta de reparación inicial en la zona del tejido. Por el contrario, las partículas de mayor densidad se reabsorben lentamente, liberando factores de crecimiento y otros componentes bioactivos más lentamente, manteniendo así la respuesta de reparación en la zona de implantación más allá de la respuesta de reparación inicial influenciada por los factores de crecimiento y los componentes bioactivos liberados por las partículas de menor densidad.

- 45 De acuerdo con la invención, tener partículas de densidad menor y mayor en lugar de solo partículas de densidad mayor solas permite que los factores de crecimiento liberados y otros componentes bioactivos proporcionados por las partículas de densidad menor modulen una respuesta de reparación rápida inicial en la zona de tejido debido a la rápida reabsorción de las partículas de baja densidad. Idealmente, una respuesta de reparación tan rápida no puede proporcionarse por las partículas de mayor densidad solas porque su reabsorción es más lenta y por lo tanto, la liberación de componentes bioactivos del material que estimula la reparación y restauración de tejidos también es más lenta.

- 50 Las MEC tradicionales tienen un tiempo de reabsorción rápido de modo que las MEC pueden reabsorberse completamente en la zona de implantación del tejido antes de que la zona de tejido esté completamente reparada. Las partículas de MEC de densidad aumentada o los agregados de partículas de MEC de diferentes densidades preparadas de acuerdo con la invención tienen tiempos de reabsorción prolongados y, por lo tanto, pueden tener una influencia extendida sobre la reparación y restauración de tejidos en la zona de la lesión en comparación con el uso de MEC tradicionales. En otras palabras, las composiciones de injerto de tejido de acuerdo con la invención permiten que la zona del tejido se repare completamente o casi completamente antes de que la composición del injerto de tejido se biorreabsorba en la zona del tejido. De acuerdo con la invención, las composiciones de partículas de MEC proporcionan un perfil de biorreabsorción específico adaptado a las necesidades de restauración de una zona de tejido específico en un paciente.

La invención como se describe en la presente memoria tiene la ventaja de reducir la cantidad de espacio requerido para acomodar una construcción de injerto de tejido de MEC en una zona de implantación en un paciente. Por ejemplo, al aumentar la densidad de una construcción de injerto de tejido de acuerdo con la invención, se puede incluir más material de MEC en un volumen más pequeño. Además, al aumentar la densidad, el material de MEC de acuerdo con la invención tarda más en reabsorberse en la zona de implantación en comparación con los materiales de MEC más gruesos y menos densos en el paciente, ejerciendo así una influencia prolongada en la reparación y restauración de tejido en la zona de implantación en el paciente.

De acuerdo con la invención, la velocidad de reabsorción de las composiciones se puede medir en función del número de días necesarios para que un determinado volumen de MEC se reabsorba por el tejido huésped en la zona de implantación. Por ejemplo, una composición de acuerdo con la invención, en una realización, incluye una partícula de menor densidad que tiene un volumen de $100 \mu\text{M}^2$ y una densidad de X que tarda 15 días en reabsorberse y una partícula de mayor densidad que tiene un volumen de $100 \mu\text{M}^2$ y que tiene una densidad de 2X que tarda 45 días en reabsorberse. De acuerdo con la invención, no existe necesariamente una relación lineal directa entre la densidad y el tiempo de reabsorción. Como se muestra en este ejemplo, una partícula que es dos veces la densidad de una primera partícula menos densa puede tardar más del doble del tiempo de reabsorción que la primera partícula menos densa para reabsorberse.

Como se mencionó anteriormente, las MEC conocidas en la técnica tienen una velocidad de biorreabsorción rápida cuando se implantan en una zona de tejido en un paciente. En contraste con el perfil de biorreabsorción rápida demostrado por las MEC conocidas, las composiciones de acuerdo con la invención tienen tiempos de biorreabsorción variados en función de la densidad de partículas en la composición de injerto de tejido. Por ejemplo, las FIGS. 2A-C demuestran el perfil de biorreabsorción variado de una composición de injerto de tejido de partículas de diferente densidad de acuerdo con la invención. La FIG. 2A muestra partículas de MEC 16 (de una densidad mayor que la MEC mostrada en las FIGS. 1A-C) y partículas de MEC 14. (de densidad comparable a la MEC mostrada en las Figuras 1A-C) en el día 0, día de la implantación en la zona de tejido. En el día X después de la implantación, como se muestra en la FIG. 2B, las partículas de baja densidad 14 se han reabsorbido parcialmente como se indica por su tamaño reducido. Las partículas más densas 16 tampoco se han reabsorbido completamente. Para el día Y después de la implantación, como se muestra en la FIG. 2C, las partículas de menor densidad 14 se han reabsorbido completamente, mientras que las partículas más densas 16 no, permitiendo que las partículas más densas continúen promoviendo la reparación y restauración de tejido en la zona de tejido 10.

En una realización de la invención, una composición de partículas de injerto de tejido incluye partículas de una primera densidad y partículas de una segunda densidad diferente. En una realización adicional, la composición también incluye partículas de una tercera densidad; partículas de una tercera y cuarta densidad; partículas de una tercera, cuarta y quinta densidad; o partículas de una tercera, cuarta, quinta y sexta densidad, y así sucesivamente. Por ejemplo, en una realización, la composición de partículas tiene partículas de dos densidades; en otra, tres densidades; en otra más, cuatro densidades; en otra más, cinco densidades; y en otra más, seis densidades. De acuerdo con una realización la composición tiene partículas de más de seis densidades diferentes. En otra realización adicional, una partícula puede ser un compuesto de más de un material, por ejemplo, una combinación de diferentes tipos de MEC, cada tipo de MEC tiene una densidad diferente.

En una realización de la invención, la composición tiene partículas de una primera densidad y partículas de una segunda densidad diferente donde las partículas de la segunda densidad son más densas que las partículas de la primera densidad. En una realización adicional, las partículas de la segunda densidad son al menos aproximadamente del 150% de la densidad de las partículas de la primera densidad (es decir, 1,5 veces más densas). Esta magnitud de diferencia en la densidad es necesaria de modo que la diferencia entre la velocidad de biorreabsorción de las partículas de la primera densidad y la velocidad de biorreabsorción de las partículas de la segunda densidad sea lo suficientemente grande como para permitir que el tejido que se está tratando sea reparado antes de que la composición se reabsorba completamente. Las partículas de una segunda densidad que tienen una densidad inferior aproximadamente del 150% de la primera densidad no tienen un perfil de biorreabsorción significativamente diferente del perfil de biorreabsorción de partículas de la primera densidad para permitir que se repare la zona de tejido antes de que la composición se reabsorba completamente.

En una realización adicional, la composición incluye además partículas de una tercera densidad. Las partículas de la tercera densidad son más densas que las partículas de la segunda densidad; las partículas de la segunda densidad son más densas que las partículas de la primera densidad. En una realización en concreto, las partículas de la tercera densidad son al menos aproximadamente del 150% de la densidad de las partículas de la segunda densidad y las partículas de la segunda densidad son al menos aproximadamente del 150% de la densidad de las partículas de la primera densidad (es decir, 1,5 veces más densas). De nuevo, esta magnitud de diferencia en la densidad es necesaria de tal manera que la diferencia entre las velocidades de biorreabsorción entre las partículas de la primera densidad, la segunda densidad y la tercera densidad sea lo suficientemente grande como para permitir que el tejido que se está tratando se repare antes de que la composición se reabsorba completamente.

En una realización adicional, las partículas de una segunda densidad que son más densas que las partículas de una primera densidad tienen una velocidad de reabsorción de aproximadamente 1 vez, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces,

aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces, por ejemplo, de la velocidad de reabsorción de las partículas de una primera, densidad menor.

5 En una realización adicional, las partículas de una segunda densidad son al menos aproximadamente 2 veces, 2,5 veces, 3 veces, 3,5 veces, 4 veces, 4,5 veces o 5 veces más densas que la densidad de las partículas de una primera densidad. En otra realización, las partículas de una tercera densidad son al menos aproximadamente 2 veces, 2,5 veces, 3 veces, 3,5 veces, 4 veces, 4,5 veces o 5 veces más densas que las partículas de una segunda densidad.

10 Preferiblemente, las partículas de una segunda densidad son al menos aproximadamente del 150-500% de la densidad de las partículas de una primera densidad menor, más preferiblemente aproximadamente del 200-400% de la densidad de las partículas de una primera densidad menor, y lo más preferiblemente aproximadamente del 200-300% de la densidad de las partículas de una primera densidad menor.

15 Las partículas de acuerdo con una realización de la invención son partículas de matriz extracelular (MEC). De acuerdo con la invención, la MEC a partir de la cual se forman las partículas de diferente densidad puede derivarse de tejidos nativos que incluyen, entre otros, submucosa, dermis, membrana basal epitelial, aponeurosis, tendón, ligamento, músculo liso y esquelético y zonas de tratamiento específicas de la MEC. La fuente de tejido nativo puede ser porcina, bovina u ovina, por ejemplo. La fuente de tejido nativo puede ser alógeno, autógeno o xenógeno para el paciente. Por ejemplo, si el paciente es un humano, la fuente de tejido nativo es de otro humano (alógeno) o del paciente (autógeno). Alternativamente, si el paciente es humano, el tejido nativo es de una especie no humana (xenógeno).

20 Las partículas de MEC de acuerdo con la invención tienen densidades que varían de aproximadamente 150 mg/cm³ a aproximadamente 1.800 mg/cm³, más preferiblemente de aproximadamente 150 mg/cm³ a aproximadamente 1.200 mg/cm³, y lo más preferiblemente de aproximadamente 150 mg/cm³ a aproximadamente 600 mg/cm³.

25 En otra realización de la invención, las partículas de la invención están compuestas de, por ejemplo, colágeno, es decir, colágeno de tipo I, II, III y/o IV; un polímero biorreabsorbible tal como ácido poli (L) láctico 30, ácido poli (D) láctico, ácido poliglicólico, polidioxanona o policarbonato de tirosina y/o ácido hialurónico. Las partículas de colágeno de acuerdo con la invención tienen densidades que varían de aproximadamente 150 mg/cm³ a aproximadamente 1.800 mg/cm³, más preferiblemente de aproximadamente 150 mg/cm³ a aproximadamente 1.200 mg/cm³, y lo más preferiblemente de aproximadamente 150 mg/cm³ a aproximadamente 600 mg/cm³. Las partículas de polímero biorreabsorbibles de acuerdo con la invención tienen densidades que varían de aproximadamente 150 mg/cm³ a aproximadamente 1.800 mg/cm³, más preferiblemente de aproximadamente 150 mg/cm³ a aproximadamente 1.200 mg/cm³, y lo más preferiblemente de aproximadamente 150 mg/cm³ a aproximadamente 600 mg/cm³.

30 De acuerdo con una realización de la invención, se añaden materiales bioactivos tales como factores de crecimiento, ADN u otras proteínas a partículas de polímeros biorreabsorbibles para su liberación a medida que los polímeros se reabsorben en el paciente. En otra realización, se añaden materiales bioactivos tales como factores de crecimiento, ADN u otras proteínas a las composiciones de MEC de la invención para su liberación a medida que la MEC se reabsorbe en el paciente.

35 En una realización de acuerdo con la invención, todas las partículas de la primera densidad están hechas de un primer material de partida y todas las partículas de la segunda densidad están hechas del mismo primer material de partida. Por ejemplo, en una realización, todas las partículas de la primera densidad están hechas de un material de MEC que tiene una primera densidad y todas las partículas de la segunda densidad son partículas del mismo material de MEC, pero manipuladas para tener una segunda, densidad diferente. Por ejemplo, las partículas de una primera densidad y las partículas de la segunda densidad son ambas partículas de UBM.

40 En otra realización, todas las partículas de la primera densidad están hechas de un primer material y todas las partículas de la segunda densidad están hechas de un segundo material. Por ejemplo, todas las partículas de la primera densidad están hechas de un primer material de MEC y todas las partículas de la segunda densidad están hechas de un segundo material de MEC. Por ejemplo, en una realización, las partículas de la primera densidad están hechas de UBM mientras que las partículas de la segunda densidad están hechas de SIS. En otra realización, todas las partículas de la primera densidad están hechas de un material de MEC mientras que todas las partículas de la segunda densidad están hechas de un polímero biorreabsorbible. En otra realización, el primer material es UBM, mientras que el segundo material es aponeurosis. En otra realización, el primer material es UBM, mientras que el segundo material es membrana basal hepática (LBM). En otra realización adicional, el primer material es UBM, mientras que el segundo material es ácido hialurónico. En otra realización adicional, el primer material es UBM, mientras que el segundo material es ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA).

45 Las partículas de acuerdo con una realización de la invención varían de aproximadamente 0,1 µM a aproximadamente 2.000 µM. Más preferiblemente, las partículas varían en tamaño de aproximadamente 1 µM - aproximadamente 2.000 µM, incluso más preferiblemente de aproximadamente 1 µM - aproximadamente 1.000 µM, y lo más preferiblemente de aproximadamente 50 µM - aproximadamente 750 µM de ancho, por ejemplo, diámetro.

50 De acuerdo con una realización de la invención, la mezcla de partículas de diferente densidad se mantiene en forma

de polvo, mientras que en otra realización, la mezcla de partículas se mantiene en un portador de gel o líquido para inyectar en una zona de tejido en un paciente. Los ejemplos de portadores adecuados incluyen pero no se limitan a ácido hialurónico, gelatina, lecitina, gel de colágeno y solución salina.

5 En una realización adicional, las partículas de acuerdo con la invención contienen factores de crecimiento y/u otras moléculas biológicamente activas. Por ejemplo, partículas como la MEC pueden contener naturalmente moléculas biológicamente activas que se liberan en la zona de implantación a medida que la MEC se biorreabsorbe por el paciente. Alternativamente, se pueden agregar moléculas biológicamente activas a la composición de partículas que se administrarán en la zona de implantación con las partículas. En otra realización adicional, las partículas de acuerdo con la invención están recubiertas con moléculas biológicamente activas. En otra realización adicional, las
10 partículas de polímeros biorreabsorbibles se sintetizan y transforman en partículas en presencia de moléculas biológicamente activas de modo que las moléculas biológicamente activas están contenidas dentro de la partícula de polímero biorreabsorbible.

Los ejemplos de moléculas biológicamente activas incluyen, pero no se limitan a, factor de crecimiento epidérmico, TGF-alfa, TGF-beta, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento del endotelio vascular, factor de crecimiento de tipo insulina, factor de crecimiento de queratinocitos y proteína morfogénica ósea por nombrar algunos, así como agentes farmacéuticos y vectores de ADN.
15

De acuerdo con la invención, las partículas liberan moléculas biológicamente activas de forma dependiente del tiempo. Por ejemplo, dado que las partículas de menor densidad se biorreabsorben por el tejido del paciente a una velocidad más rápida que las partículas de mayor densidad, las moléculas biológicamente activas, como los factores de crecimiento, se liberan de las partículas de menor densidad relativamente rápido tras la implantación en comparación con su liberación desde unas partículas de mayor densidad. Las partículas de mayor densidad se biorreabsorben más lentamente y por lo tanto liberan moléculas biológicamente activas en la zona de tejido durante un período de tiempo más largo que las partículas de menor densidad, exponiendo así la zona de tejido a moléculas biológicamente activas concretas durante un período de tiempo más largo que si solo estuvieran presentes las
20 partículas de menor densidad.
25

De acuerdo con otro aspecto, se describen métodos para preparar mezclas de partículas donde un primer tipo de partícula tiene una primera densidad y un segundo tipo de partícula tiene una segunda densidad.

De acuerdo con una realización del método de preparar mezclas de partículas de la invención, las láminas de MEC se desmenuzan para crear una mezcla de partículas de diferente densidad. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 3, una mezcla 24 de partículas A 14 y partículas B 16 donde las partículas A 14 son menos densas que las partículas B 16 está hecha de dos láminas de MEC 20, 22 de diferentes densidades. Una lámina A 20 se desmenuza para formar partículas A troceando, cortando, pulverizando, moliendo o triturando una lámina A 20 con un dispositivo adecuado que forma partículas tal como una licuadora, un molino de martillos, un molino de cuchillas, un molino centrífugo, un sistema de troquel y prensa o una trituradora de rodillos, por ejemplo. La lámina B 22 se desmenuza para formar partículas B 16 troceando, cortando, machacando, pulverizando, moliendo, picando o triturando la lámina B 22 con un dispositivo adecuado para formar partículas 16. Las partículas A 14 y las partículas B 16 tienen intervalos de tamaño e intervalos de densidad como se describe anteriormente.
30
35

Para formar la mezcla, se mide después un número predeterminado de partículas A 14 y se mezcla 15 con un número predeterminado de partículas B 16 para formar una mezcla compuesta 24 de partículas A 14 y partículas B 16, donde la concentración de partículas A 14 a partículas B 16 está predeterminada en base a un perfil concreto de reabsorción deseado de la mezcla en una zona de tejido en un paciente. Por ejemplo, para una zona de tejido que requiere mucho tiempo de reparación, como una articulación, se seleccionan menos partículas A 14 menos densas en comparación con el número de partículas B 16 de mayor densidad para proporcionar una reabsorción prolongada de MEC en la zona de tejido. Las partículas A 14 pueden seleccionarse en una proporción de (A:B) 1:1, 1:2, 1:3, 1:4: 2:3, 3:4, 2:1, 3:1, 3:2, 4:3 o 4:1 partículas B 16, por ejemplo, dependiendo de la zona de tejido concreta que se va a tratar y el perfil de reabsorción deseado de las partículas para tratar esa zona de tejido.
40
45

De acuerdo con una realización adicional, una mezcla de partículas incluye tres tipos de partículas, cada tipo de una densidad diferente. Por ejemplo, la mezcla incluye partículas de baja densidad, partículas de densidad intermedia y partículas de mayor densidad. Por ejemplo, de acuerdo con la invención, una lámina de una tercera densidad (C) se desmenuza para formar partículas de una tercera densidad C, mayor que la densidad de las partículas formadas a partir de la lámina A 20 y la lámina B 22. Se mide un número predeterminado de partículas de la tercera densidad y se agrega a la mezcla de partículas A 14 y partículas B 16. Las partículas de una tercera densidad pueden seleccionarse en una proporción de (A:B:C) 1:1:1, 1:1:2, 1:1:3, 1:1:4, 1:2:1, 1:2:2, 1:2:3, 1:2:4, 1:3:1, 1:3:2, 1:3:3, 1:3:4, 1:4:1, 1:4:2, 1:4:3, 1:4:4, 2:1:1, 2:1:2, 2:1:3, 2:1:4, 2:2:1, 2:2:3, 2:3:1, 2:3:2, 2:3:3, 2:3:4, 2:4:1, 2:4:3, 3:1:1, 3:1:2, 3:1:3, 3:1:4, 3:2:1, 3:2:2, 3:2:3, 3:2:4, 3:3:1, 3:3:2, 3:3:4, 3:4:1, 3:4:2, 3:4:3 o 3:4:4, por ejemplo, dependiendo de la zona de tejido concreta que se va a tratar y el perfil de reabsorción predeterminado de las partículas para tratar la zona de tejido.
50
55

Por ejemplo, en una realización, una composición de la invención tiene dos partes de partículas de menor densidad por 1 parte de partículas de mayor densidad (2:1) y se usa para el tratamiento de heridas, es decir, de la piel y los

- anexos de la piel. La mayor concentración de partículas de menor densidad, cuando se aplica a una herida, proporciona una entrada rápida de componentes bioactivos para activar el proceso de restauración y reparación a medida que las partículas de menor densidad son biorreabsorbidas, seguidas de una liberación a largo plazo de componentes bioactivos en el tiempo en la zona de la implantación a medida que las partículas de mayor densidad se reabsorben lentamente en el tiempo. Adicionalmente, se pueden agregar componentes bioactivos específicos a las partículas de menor o mayor densidad para adaptar la liberación de componentes bioactivos a la etapa de restauración y reparación en la zona de tejido.
- En otra realización, una composición de la invención tiene 1 parte de partículas de menor densidad por cuatro partes de partículas de mayor densidad (1:4) o 1 parte de partículas de la menor densidad, 2 partes de partículas de menor densidad y 2 partes de partículas de mayor densidad (1:2:2) y se utiliza para reparar tendones o ligamentos. La restauración y reparación de tendones y ligamentos lleva más tiempo que en las zonas del cuerpo que son típicamente más vasculares y más celulares. En consecuencia, la composición de perfil de densidad 1:4 o 1:2:2 proporciona un perfil de reabsorción más largo de la composición para restaurar o reparar tendones y ligamentos en comparación con las MEC tradicionales.
- En otra realización adicional, una composición de la invención tiene 2 partes de partículas de menor densidad por 3 partes de partículas de mayor densidad (2:3) y se usa para la revisión de cicatrices o aplicaciones de cirugía plástica para promover una respuesta de restauración de tejido temprana rápida mientras que también tiene una liberación prolongada de componentes bioactivos en la zona para ayudar a prevenir la formación de cicatrices hipertróficas en un largo periodo de tiempo.
- En otra realización adicional, una composición de la invención tiene una parte de partículas de menor densidad por 2 partes de partículas de mayor densidad (1:2) y se usa para aplicaciones que implican el aumento de tejidos blandos. En una realización adicional, una composición de la invención tiene una parte de partículas de menor densidad por 3 partes de partículas de mayor densidad (1:3) y se usa para aplicaciones oftalmológicas.
- Las láminas de MEC 20, 22 se pueden tratar para alterar sus densidades antes de ser desmenuzadas. La densidad de una lámina de MEC se puede aumentar comprimiendo mecánicamente el material, deshidratando el material, aspirando el material, reticulando el material o liofilizando el material, por ejemplo. La densidad de una lámina de MEC se puede disminuir hidratando, expandiendo la estructura de poros al vacío, expandiendo mecánicamente el material o congelando el material en agua, por ejemplo.
- En otra realización del método de preparar una mezcla de partículas que tienen una primera densidad A y partículas que tienen una segunda densidad B, material en forma de partículas de una lámina de MEC que tiene áreas de densidad A y densidad B se extrae de la lámina de MEC y se mezcla entre sí. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 4, la lámina 30 se comprime parcialmente para formar una lámina 30 que tiene un área A 31 de una primera densidad menor y un área B 32 de una segunda densidad mayor. Luego se muele la lámina 30 para producir partículas 33 del área A 31 que tienen una densidad menor A y partículas 34 del área B 32 que tienen una densidad mayor B.
- De acuerdo con una realización, la porción de la lámina 30 que se comprime en relación con la porción que no se comprime o se comprime menos se determina en base al perfil de biorreabsorción predeterminado para las partículas en una zona de tejido dada en un paciente. En consecuencia, por ejemplo, si se busca una proporción 1:1 de partículas A:B (baja densidad:alta densidad) para lograr el perfil de biorreabsorción deseado, una mitad de la lámina se comprime a la densidad deseada antes de desmenuzar la lámina en una mezcla de partículas de densidades A y B. En una realización, el tamaño de la lámina 30 se selecciona antes de la compresión de una porción de la lámina 30 y toda la lámina 30 se desmenuza después de la compresión. Alternativamente, en otra realización, una porción de la lámina 30 se comprime después de lo cual una porción de la lámina 30 se corta del conjunto de la lámina 30 siendo la porción cortada la que se desmenuza.
- En una realización adicional, una porción de la lámina 30 se comprime para tener una tercera densidad C. Luego se muele la lámina 30 para producir una mezcla de partículas que tienen una densidad A, una densidad B y la tercera densidad C. La tercera densidad puede ser mayor que A o mayor que A y B.
- Otra realización del método de preparar una mezcla de partículas que tienen densidades diferentes se muestra en la FIG. 5. De acuerdo con una realización, una lámina 40 de MEC de una primera densidad A se junta con una lámina 41 de MEC de una segunda densidad B para formar una lámina compuesta 45. Luego se desmenuza la lámina compuesta 45 para crear una mezcla de partículas 46 que tienen diferentes densidades. Por ejemplo, cuando se desmenuza la lámina compuesta 45, la mezcla incluye partículas A 42 de baja densidad derivadas de la lámina A, partículas B 43 de una densidad mayor derivadas de la lámina B y partículas C 44 de una densidad intermedia formada a partir del área de interfaz 47 de la lámina A 40 y la lámina B 41.
- Una realización adicional del método de preparar una mezcla de partículas que tienen densidades diferentes se muestra en la FIG. 6. De acuerdo con esta realización, las partículas 65 tienen un núcleo 61 y un recubrimiento 62. El núcleo 61 tiene una densidad X y se puede recubrir con cualquiera de una variedad de recubrimientos 63, 64, 66 que tienen una variedad de densidades. Por ejemplo, algunas partículas 65 tienen núcleos 61 recubiertos con un

- 5 primer material 66 que tiene una primera densidad para producir partículas que tienen una densidad A, mientras que otras partículas 65 tienen núcleos 61 que están recubiertos con un segundo material que tiene una segunda densidad 63 para producir partículas que tienen una densidad B, mientras que además otras partículas 65 tienen núcleos 61 recubiertos con un tercer material que tiene una tercera densidad 64 para producir partículas que tienen una tercera densidad C. El recubrimiento del núcleo 61 se puede realizar, por ejemplo, precipitando el recubrimiento sobre una partícula de una disolución, por un rodillo de revestimiento o por un granulador. Los materiales para los recubrimientos pueden incluir, por ejemplo, una MEC, un gel hecho de una MEC tal como gel UBM o gel SIS, PLGA, ácido hialurónico o colágeno, por ejemplo. El núcleo 61 de las partículas 65 puede incluir, por ejemplo, MEC como se describe en la presente memoria.
- 10 Las mezclas de partículas desmenuzadas de diferente densidad cubren dispositivos tales como matrices de reparación de heridas sintéticas o naturales para la implantación en un paciente. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 7, se aplica una mezcla de partículas de menor densidad A 52 y partículas de mayor densidad B 53 a una lámina 50 de MEC. Las partículas 52, 53 se adhieren a la lámina mediante compresión o el uso de un adhesivo, por ejemplo. En consecuencia, cuando la lámina 50 se implanta en una zona de tejido en un paciente, las partículas 52, 15 53 proporcionan más superficie para entrar en contacto con la zona de tejido en el paciente. Las partículas A 52 y las partículas B 53 son más densas en una realización que la lámina 50 de MEC de modo que después de que la lámina 50 se ha reabsorbido completamente, el tejido se continúa reparando en presencia de las partículas 52 y 53. Las partículas restantes 52, 53 permiten que el tejido se repare antes de que las partículas 52, 53 de la composición se reabsorban completamente.
- 20 En una realización adicional, las mezclas de partículas desmenuzadas de diferente densidad recubiertas en un dispositivo tal como una matriz de reparación de heridas sintética o natural se implantan en un paciente para usar como una barrera de adhesión. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 7, una matriz en forma de lámina 50, por ejemplo, está recubierta por un lado con partículas 52, 53 de diferente densidad de acuerdo con la invención y se implanta en un paciente. Cualquier adherencia que se forme en la zona del implante se adhiere en el lado de las 25 partículas de la matriz y a medida que las partículas 52, 53 se reabsorben, las adherencias ya no permanecen unidas a la matriz, sino a las partículas y posteriormente se reabsorben las adherencias. En una realización alternativa, las partículas de diferente densidad de acuerdo con la invención se intercalan entre una primera lámina de matriz de una primera densidad más pesada y una segunda lámina de matriz de una densidad más ligera para formar un implante. El implante se implanta en una zona en el paciente con la lámina de matriz más densa 30 implantada contra el tejido que requiere reparación y la lámina menos densa mirando hacia afuera en el cuerpo del paciente. A medida que se forman adherencias en la lámina exterior menos densa, la lámina menos densa se reabsorbe permitiendo que cualquier adherencia se separe de la porción más densa del implante, entonces el paciente reabsorbe las adherencias junto con la lámina de matriz menos densa.
- 35 En una realización, la mezcla de partículas 52, 53 se adhiere a una superficie de la lámina 50, mientras que en otra realización la mezcla de partículas 52, 53 se adhiere a todas las superficies de la lámina 50. Por ejemplo, la lámina 50 se biorreabsorbe en el paciente en 60 días, las partículas de menor densidad A se biorreabsorben en 7 días y las partículas de mayor densidad B se biorreabsorben en el paciente en 30 días.
- 40 En una realización adicional, se recubre con una mezcla de partículas desmenuzadas de acuerdo con la invención un dispositivo médico quirúrgico antes de la implantación del dispositivo en una zona de tejido en un paciente. Por ejemplo, se recubre con una mezcla de partículas de menor densidad A y partículas de mayor densidad B un implante médico como, pero no se limita a, un stent, un oclisor cardíaco, material de sutura o una malla. Las 45 partículas se adhieren al dispositivo mediante, por ejemplo, un enlace químico, un conector peptídico, un adhesivo biorreabsorbible, como el pegamento de cianoacrilato o fibrina, o por medios mecánicos como la liofilización de las partículas en el dispositivo o la compresión de las partículas sobre el dispositivo. Una vez que el dispositivo se implanta en la zona de tejido en el paciente, las partículas de menor densidad A se biorreabsorben rápidamente proporcionando una respuesta de restauración inicial en la zona de tejido en el paciente, mientras que las partículas de mayor densidad B no se biorreabsorben completamente hasta que la zona de tejido está completamente reparada. Por ejemplo, las partículas de menor densidad A se biorreabsorben por el paciente, por ejemplo, en 7 50 días, mientras que las partículas de mayor densidad B se biorreabsorben por el paciente, por ejemplo, en 30 días.
- 55 En otro aspecto, la invención incluye agregados de partículas de diferente densidad que forman un implante con porciones de diferentes densidades para la implantación en una zona de tejido en un paciente. De acuerdo con la invención, como se muestra en las FIGS. 8A y 8B, las partículas de alta densidad B se comprimen para construir una forma que replica una parte del cuerpo o una porción de una parte del cuerpo en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, y forman el núcleo 71 a, b de un implante 70, 72. Las partículas de menor densidad A se comprimen o cubren alrededor del núcleo 71 a, b de partículas B para formar la capa periférica del implante 70, 72. Como se muestra en la FIG. 8A, las partículas A y B forman un implante de forma ovoide 70 para ser usado en la sustitución o reparación, por ejemplo, de un riñón o un hígado. Como se muestra en la FIG. 8B, las partículas periféricas A y núcleo B forman un implante aproximadamente de forma triangular 72 para ser usado en la sustitución o reparación, por ejemplo, de una nariz.
- 60 El implante 70, 72 se implanta en un paciente en una zona que requiere restauración o reparación, por ejemplo. Tras la implantación, las partículas periféricas A que tienen una densidad menor proporcionan una reparación inmediata y

una respuesta de restauración en la zona de tejido en el paciente. Después de que las partículas periféricas A se biorreabsorban rápidamente, las partículas de núcleo de mayor densidad 71 a, b B continúan proporcionando una respuesta de reparación y restauración en la zona de tejido en el paciente durante un período de tiempo más largo que las partículas periféricas A solas. Las partículas del núcleo 71 a, b B típicamente no son reabsorbidas por completo por el paciente hasta que la zona de tejido se repara. Por ejemplo, las partículas periféricas de menor densidad A se biorreabsorben por el paciente, por ejemplo, en 14 días, mientras que las partículas del núcleo de mayor densidad B se biorreabsorben por el paciente, por ejemplo, en 60 días.

En una realización adicional, como se muestra en la FIG. 9, se puede formar un implante 74 comprimiendo una mezcla de partículas de menor densidad A 76 con partículas de mayor densidad B 78. Las partículas de menor densidad 76 se reabsorben a una velocidad más rápida lo que crea canales en el implante y proporciona espacio para que el tejido corporal crezca dentro del implante, mientras que las partículas de mayor densidad se reabsorben más lentamente, proporcionando soporte estructural para la construcción a medida que se produce la restauración y reparación de tejido y liberando componentes bioactivos con el tiempo a medida que las partículas de mayor densidad se reabsorben. El implante 74 se puede comprimir en cualquier número de formas tridimensionales, como un riñón, un bazo, una nariz, una oreja, un hígado, un hueso u otro órgano del cuerpo.

En otra realización, se realiza una construcción tridimensional de partículas comprimidas de densidad variable para imitar las densidades biológicas naturales del tejido. Por ejemplo, en una realización, se realiza una construcción con material en forma de partículas denso en un lado, de una lámina por ejemplo, y se coloca material en forma de partículas más denso en el otro lado. Tal construcción se puede usar en una interfaz de cartílago óseo donde la porción más densa se inserta en el defecto óseo mientras que la porción menos densa se coloca en el defecto del cartílago. El material en forma de partículas de reabsorción más lenta, de mayor densidad se remodela de acuerdo con la velocidad más lenta de generación del hueso que da como resultado una restauración de tejido más denso consistente con el hueso, mientras que la porción menos densa se remodela más rápidamente y crea una restauración de tejido menos densa consistente con el cartílago. La invención también contempla construcciones tridimensionales de material en forma de partículas comprimido que tienen regiones de densidad diferente que están diseñadas, por ejemplo, para imitar las variaciones de densidad nativas de un disco espinal o la interfaz músculo-tendón.

En una realización adicional, como se muestra en la FIG. 10, se forma una lámina 80 comprimiendo una mezcla de partículas de menor densidad A 81 con partículas de mayor densidad B 82. La lámina 80 se puede formar, por ejemplo, hidratando las partículas y comprimiendo las partículas entre sí mediante la aplicación de una fuerza mecánica o vacío para formar una pastilla o construcción de tipo oblea. La lámina 80 se puede usar para tratar heridas tóxicas, por ejemplo, de la piel, pero también se puede usar para tratar otras áreas del cuerpo como una hernia, intestino, intestino grueso, vasos sanguíneos, el corazón o cualquier otro órgano, cortando la lámina a medida y/o doblando o envolviendo la lámina para que se ajuste a la ubicación del implante. La lámina 80, con sus partículas de diferente densidad, se descompondrá en la implantación como resultado de la biorreabsorción de las partículas de menor densidad, proporcionando una mayor superficie para la restauración y reparación de tejido en la zona de implantación. La forma de lámina 82 tiene el beneficio de ser fácil de aplicar en la zona del implante, pero también tiene la capacidad de proporcionar una respuesta de restauración prolongada en la zona del implante ya que las partículas 81, 82 se reabsorben a diferentes velocidades, en contraste con las láminas hechas solo de material de una densidad.

En una realización adicional, como se muestra en la FIG. 11, se intercalan mezclas de partículas 91 de diferentes densidades, es decir, partículas de una primera densidad A 92 y partículas de una segunda densidad B 93, entre las láminas 94 de una MEC. Por ejemplo, una mezcla en forma de polvo de partículas de una primera densidad A 92 y una segunda densidad B 93 se intercala entre las láminas 94 de UBM o SIS para formar una construcción multilaminar 95 de partículas sueltas 91 y láminas 94. Se puede construir cualquier cantidad de capas alternas de láminas 94 y la mezcla 91 de partículas 92, 93 de acuerdo con la invención. Por ejemplo, en una realización, una primera lámina 94A se cubre con la mezcla de partículas 91; la mezcla de partículas 91 se cubre con una segunda lámina 94B; la segunda lámina 94B se cubre con la mezcla de partículas 91; y una tercera lámina 94C aplicada para formar una construcción multilaminar de lámina-partícula-lámina-partícula-lámina 95. Las láminas de la construcción multilaminar 95, cuando se implantan en una zona en un paciente, proporcionan una microarquitectura para la restauración de tejido en la zona mientras que las partículas 92, 93 que se descomponen a velocidades variables proporcionan un suministro continuo de factores bioactivos para ayudar en la restauración en la zona del implante.

En una realización adicional, las partículas de una densidad menor A y las partículas de una densidad mayor B se pueden combinar con un material de sustitución ósea como el beta-fosfato tricálcico (β TCP), hidroxiapatita, hueso bovino sinterizado, hueso porcino sinterizado, hueso de aloinjerto desmineralizado, o hueso de aloinjerto mineralizado, por ejemplo. En una realización alternativa, las partículas de hueso y las partículas de MEC de densidad diferente de la invención se pueden mezclar entre sí sin un adhesivo, aglutinante o cualquier otro aditivo. Las partículas cubren y/o se inyectan en el material de sustitución ósea. Cuando el material de sustitución ósea se implanta en la zona de tejido en el paciente, el material de sustitución ósea proporciona una forma rígida para estabilizar el defecto mientras que las partículas de menor densidad promueven la reparación rápida de tejido en la zona. Con el tiempo, las partículas de mayor densidad prolongan la reparación del tejido en la zona de implantación ya que se biorreabsorben a una velocidad más lenta que las partículas de menor densidad. Las partículas de mayor

densidad típicamente no se biorreabsorben completamente hasta que se repara la zona de tejido.

De acuerdo con otra realización de la invención, se proporciona una mezcla de partículas que tienen partículas de menor densidad A y partículas de mayor densidad B en forma de polvo. Un polvo tiene partículas de 1-1.000 μm . El polvo se puede rociar tópicamente en una zona de tejido en un paciente, por ejemplo, un corte, un raspado, una incisión o una punción de la piel, o mientras que una zona de tejido está expuesta durante la cirugía, la forma en polvo se puede rociar en la zona de tejido. En otra realización, las partículas de diferente densidad se administran por inhalación, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador tal como los utilizados para administrar tratamientos de asma.

En una realización alternativa, una mezcla de partículas de una densidad menor A y partículas de una densidad mayor B se mantienen en un medio líquido, gel o pasta. El líquido o gel se inyecta a través de una jeringuilla en una zona de tejido en un paciente. Alternativamente, el líquido o gel se mantiene dentro de un tubo y se saca del tubo y se aplica a la zona de tejido. En una realización adicional, la composición en polvo, líquido, gel o pasta incluye partículas de una tercera densidad.

En otro aspecto, se describen métodos para modular la velocidad de restauración de tejido en una zona de tejido en un paciente que necesita reparación o restauración y no son parte de la invención. El método requiere administrar a una zona en un paciente una mezcla que incluya al menos dos tipos de partículas, cada tipo con una densidad diferente, siendo un tipo de partícula más denso que el otro tipo de partícula. Las partículas de diferente densidad se seleccionan para formar la mezcla en función de sus respectivos perfiles de biorreabsorción, es decir, las partículas de mayor densidad se seleccionan porque tardan más en reabsorberse en la zona de tejido que las partículas de una menor densidad y las partículas de menor densidad se seleccionan porque se reabsorberán rápidamente en la zona de tejido.

Un médico selecciona particularmente que la mezcla tenga partículas con velocidades concretas de biorreabsorción adaptadas para la zona de tejido concreta a reparar o restaurar. La mezcla se administra al paciente por vía tópica, mediante inyección en la zona del tejido, o puede administrarse en la zona del tejido quirúrgicamente, por ejemplo.

Las zonas de tejido tratables con composiciones de acuerdo con la invención incluyen, entre otras, estructuras de cabeza y cuello, articulaciones que incluyen membrana sinovial, cápsula articular, labrum, ligamentos y cartílagos intraarticulares, discos intervertebrales, suelo pélvico, tendón, hueso, ligamento, riñón, bazo, hígado, tejido muscular, vejiga urinaria, uréter, útero, intestino, páncreas, vasos sanguíneos, piel y anexos de la piel, corazón incluyendo estructuras intracardiacas, nariz, oreja, mama o cavidad corporal.

Ejemplos

1. Restauración de tejido de una úlcera cutánea crónica

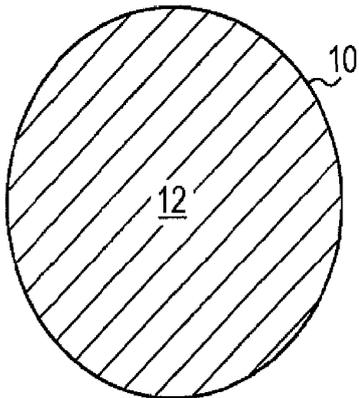
Se prepara una mezcla de partículas de MEC tomando 60 mg de partículas de UBM de tamaño 50-1.000 μm y que tienen una densidad de aproximadamente 0,05 g/cm^3 y 20 mg de partículas de UBM de tamaño 50-500 μm y que tienen una densidad de aproximadamente 0,25 g/cm^3 , en una proporción 3:1 de partículas en función del peso. La mezcla se aplica tópicamente a una úlcera cutánea crónica. En 10 días, las partículas de 0,05 g/cm^3 se reabsorben y se observa restauración de tejido en la zona de la herida. En 30 días, las partículas de 0,25 g/cm^3 se reabsorben y el tejido en la zona de la herida se ha restaurado completamente.

2. Restauración de tejido de un riñón

Se prepara una mezcla de partículas de MEC para su implantación en un riñón en una zona de la que se ha extirpado un tumor. Se prepara una mezcla de partículas de MEC tomando 200 mg de partículas de UBM de tamaño 500-1.000 μm y que tienen una densidad de aproximadamente 0,10 g/cm^3 y 1.000 mg de partículas de UBM de tamaño 50-500 μm y que tienen una densidad de aproximadamente 0,35 g/cm^3 , en una proporción 1:5 de partículas en función del peso. La mezcla se implanta quirúrgicamente en el paciente mediante una jeringuilla. En 20 días, las partículas de 0,10 g/cm^3 se reabsorben y se observa restauración de tejido en la zona de la herida mediante imagen de resonancia magnética. En 60 días, las partículas de 0,35 g/cm^3 se reabsorben y el tejido en la zona de la herida se ha restaurado completamente como se ve mediante imagen de resonancia magnética.

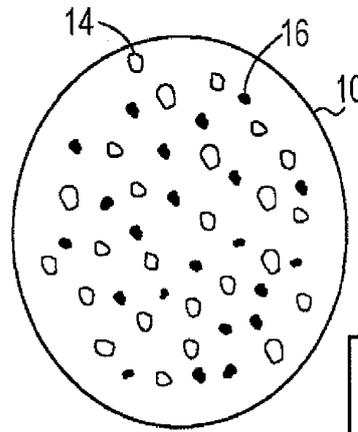
REIVINDICACIONES

1. Una composición de material en forma de partículas biorreabsorbible que comprende:
 una primera pluralidad de partículas biorreabsorbibles que comprende una matriz extracelular nativa y que tiene una primera densidad y una primera velocidad de reabsorción tras su implantación en una zona en un paciente, y, una segunda pluralidad de partículas biorreabsorbibles que comprende una matriz extracelular, colágeno, un polímero biorreabsorbible o ácido hialurónico y que tiene una segunda densidad y una segunda velocidad de reabsorción tras su implantación en la zona en un paciente, en donde la segunda densidad de la segunda pluralidad de partículas biorreabsorbibles es al menos del 150% de la primera densidad de la primera pluralidad de partículas biorreabsorbibles, y la segunda velocidad de reabsorción está en el intervalo de 1 a 10 veces más lenta que la primera velocidad de reabsorción de dicha primera pluralidad de partículas biorreabsorbibles y dicha primera pluralidad y segunda pluralidad de partículas biorreabsorbibles promueven la restauración y reparación de tejido cuando se implantan en una zona de tejido en un paciente mamífero.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la matriz extracelular se selecciona del grupo que consiste en SIS, UBS y UBM.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la segunda densidad de dicha segunda pluralidad de partículas biorreabsorbibles es del 150%-500% de la primera densidad de dicha primera pluralidad de partículas biorreabsorbibles.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha primera pluralidad de partículas biorreabsorbibles comprende partículas molidas que tienen una primera densidad y una primera velocidad de reabsorción, y dicha segunda pluralidad de partículas biorreabsorbibles comprende partículas molidas que tienen una segunda densidad al menos del 150% de la densidad de la primera pluralidad de partículas y una segunda velocidad de reabsorción en donde la primera velocidad de reabsorción es al menos 1,5 veces mayor que la segunda velocidad de reabsorción, en donde una cantidad predeterminada de dicha primera pluralidad de partículas y una cantidad predeterminada de dicha segunda pluralidad de partículas, se mezclan para formar dicha composición de material en forma de partículas biorreabsorbible.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dichas primeras partículas y dichas segundas partículas se comprimen entre sí para formar una construcción tridimensional con la forma de una parte del cuerpo de un mamífero.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la matriz extracelular de una de las primeras y de las segundas partículas se selecciona del grupo que consiste en UBS, SIS y UBM.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde las partículas de la primera densidad son menos densas que las partículas de la segunda densidad y en donde las partículas de la segunda densidad forman un núcleo del objeto tridimensional y las partículas de la primera densidad forman la superficie exterior del objeto tridimensional.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde una primera porción de dicha pluralidad de partículas está recubierta con un recubrimiento que comprende una primera densidad; una segunda porción de dicha pluralidad de partículas está recubierta con un recubrimiento que comprende una segunda densidad.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha matriz extracelular de dichas primeras partículas comprende UBM y dichas segundas partículas se seleccionan del grupo que consiste en aponeurosis, membrana basal hepática, PLGA, ácido hialurónico y SIS.
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha matriz extracelular de dicha segunda pluralidad de partículas difiere de dicha matriz extracelular de dicha primera pluralidad de partículas.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha matriz extracelular de dicha primera pluralidad de partículas biorreabsorbibles y dicha segunda pluralidad de partículas biorreabsorbibles comprende UBM.
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha segunda pluralidad de partículas biorreabsorbibles comprende UBM.
13. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha matriz extracelular de dicha primera pluralidad de partículas comprende UBM.



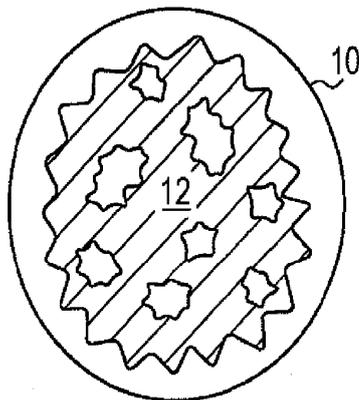
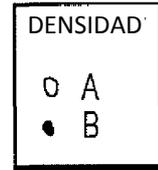
DIA 0

FIG. 1A



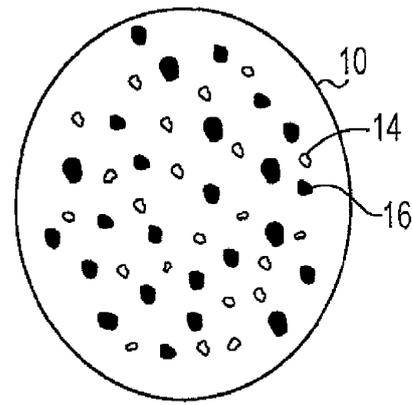
DIA 0

FIG. 2A



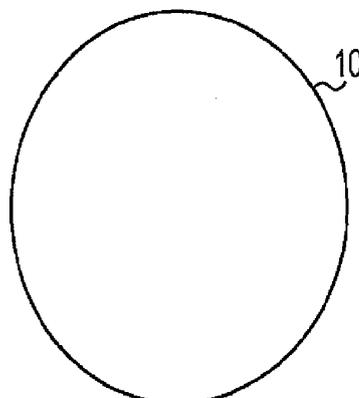
DIA X

FIG. 1B



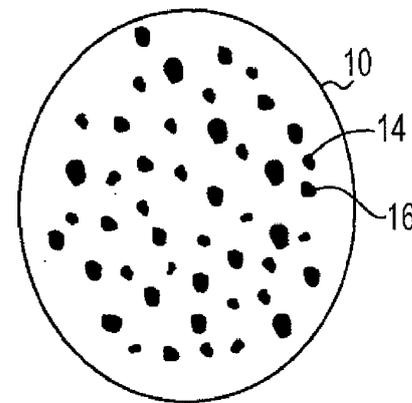
[DIA X

FIG. 2B



DIA Y

FIG. 1C



DIA Y

FIG. 2C

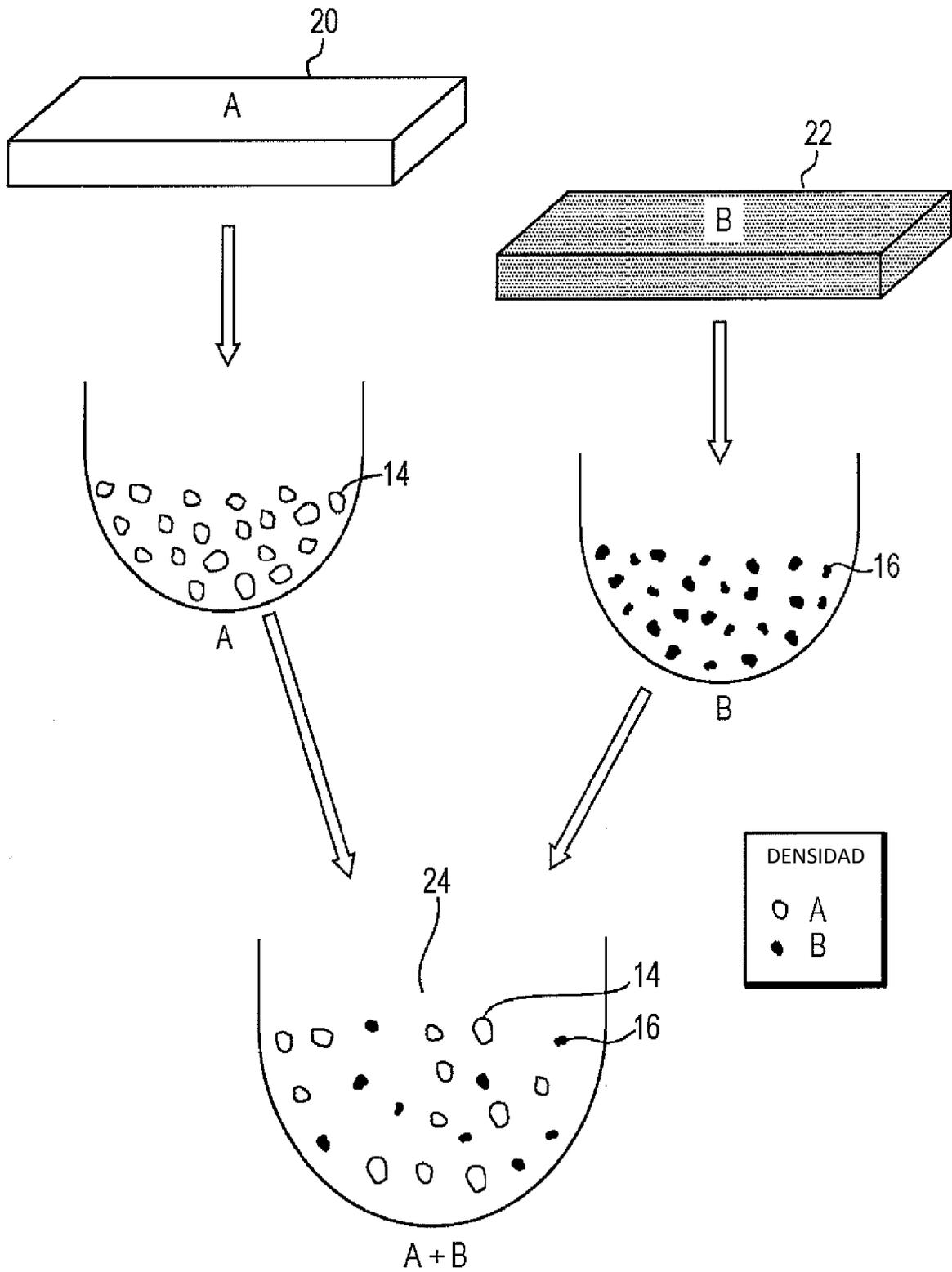


FIG. 3

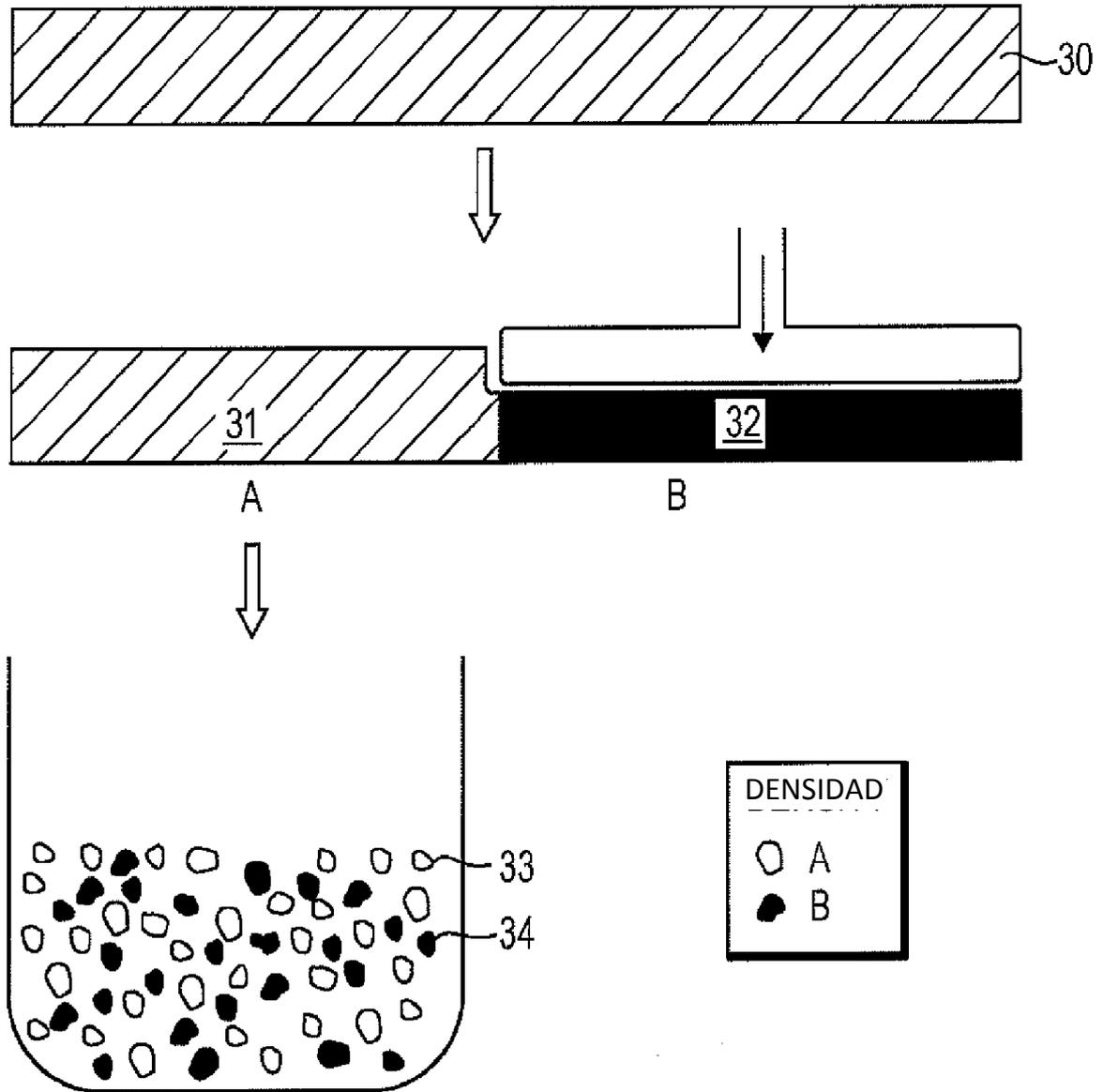


FIG. 4

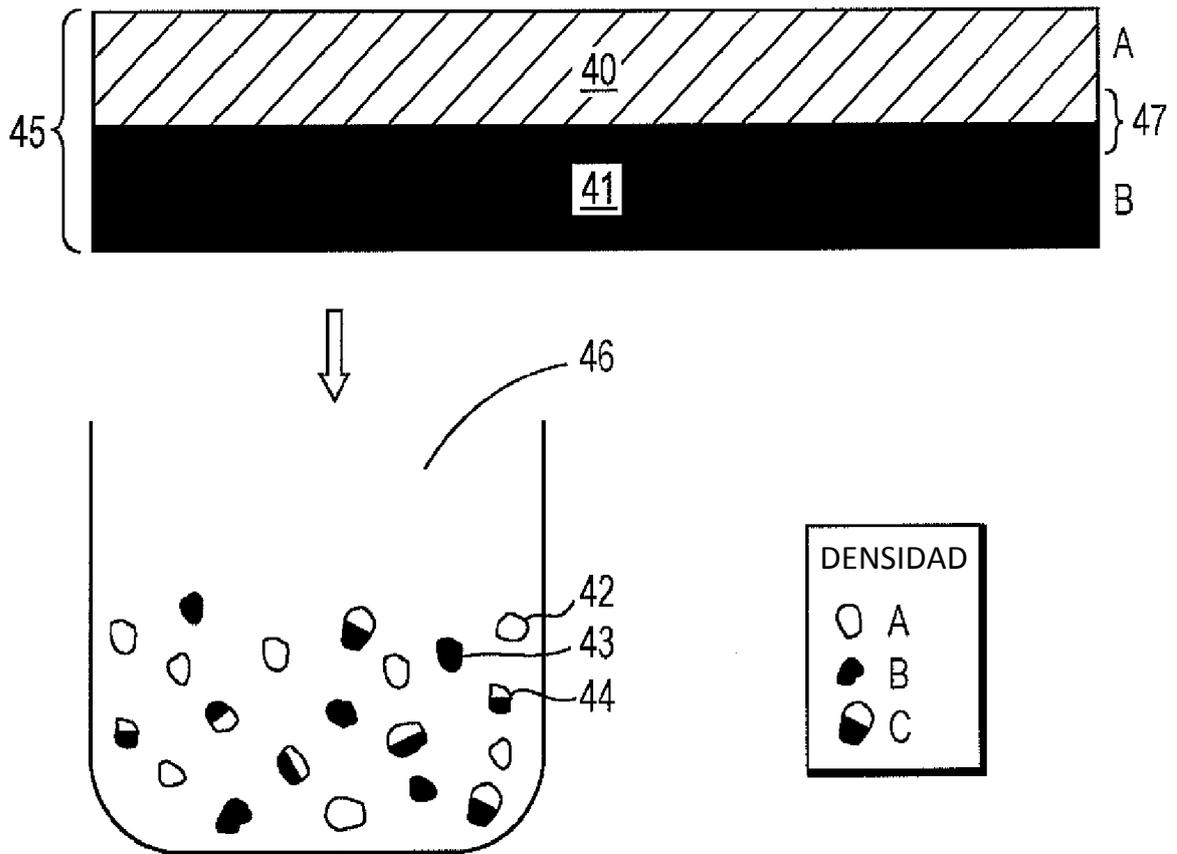


FIG. 5

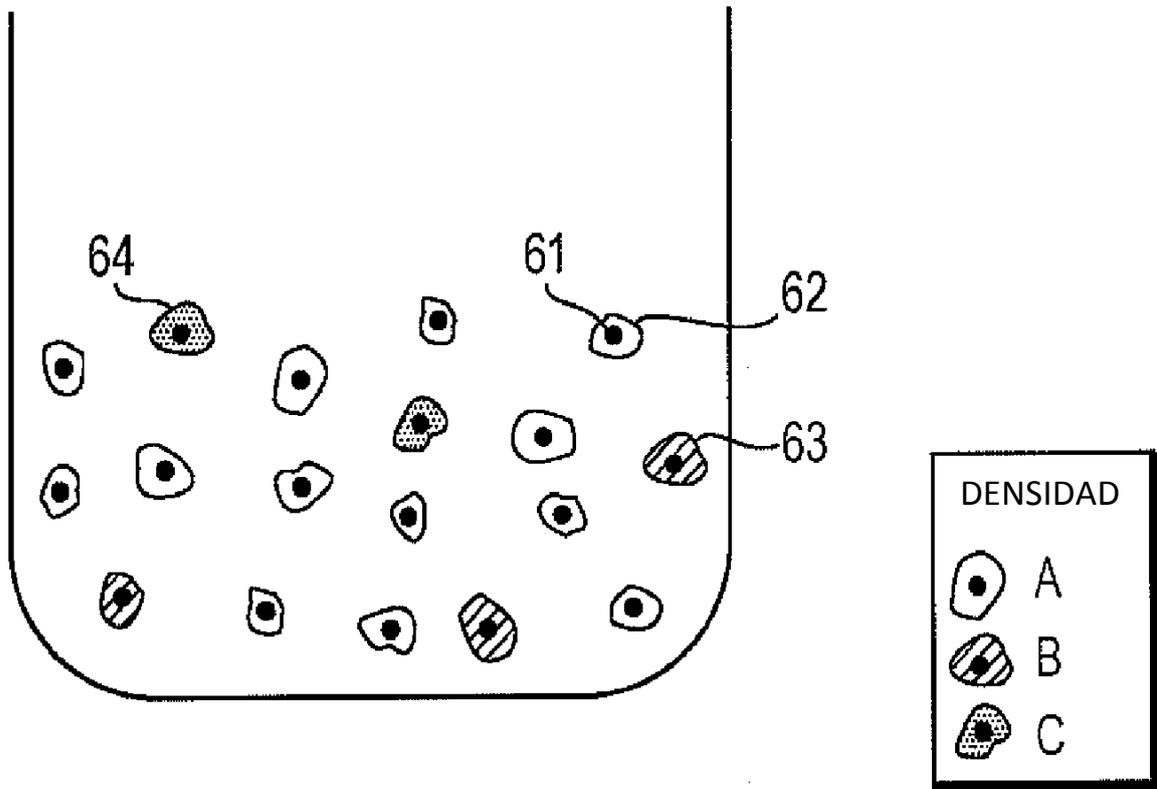


FIG. 6

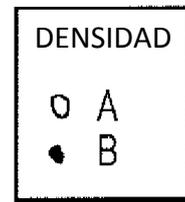
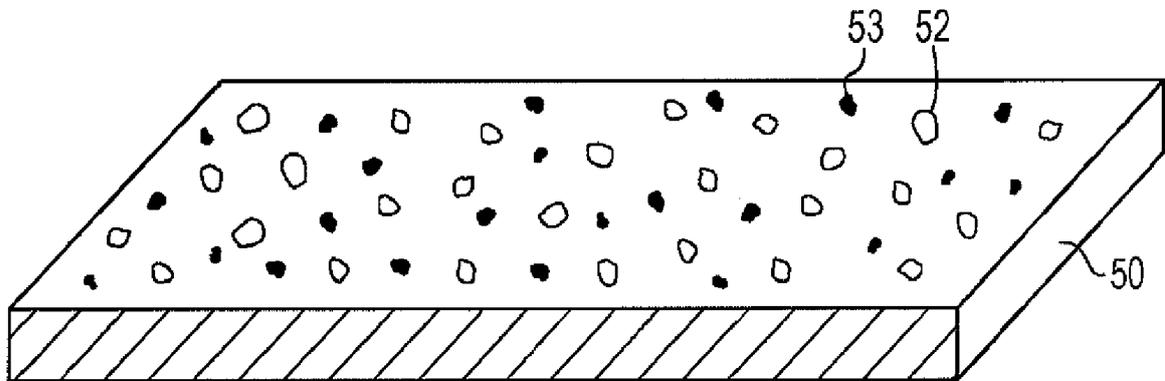


FIG. 7

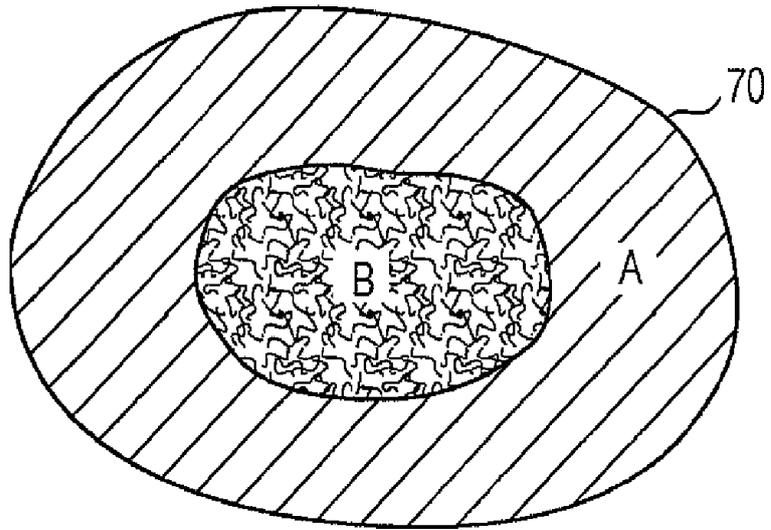


FIG. 8A

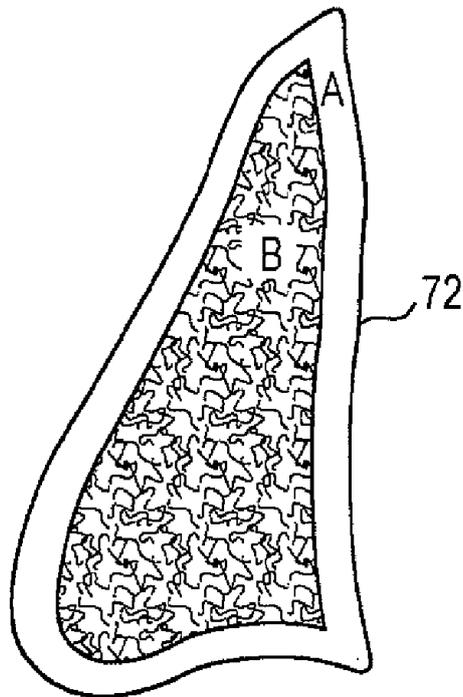


FIG. 8B

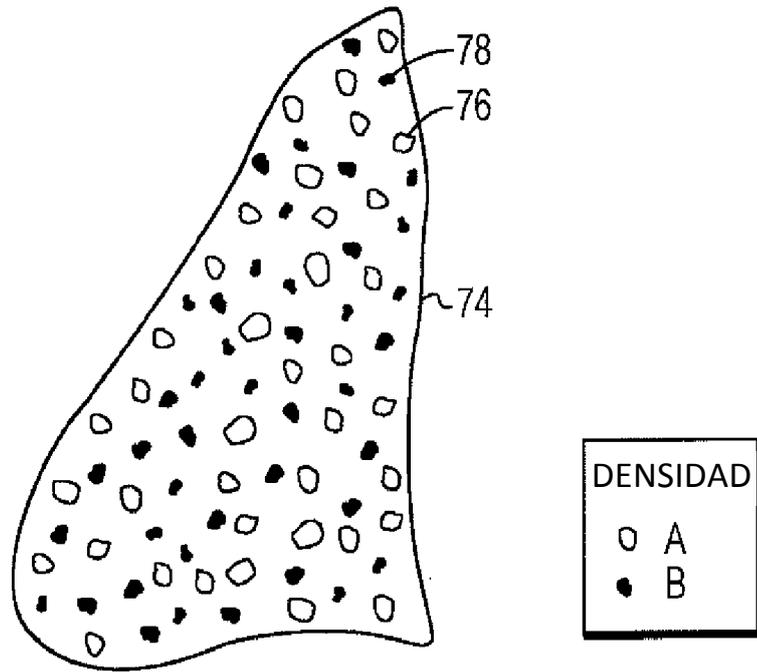


FIG. 9

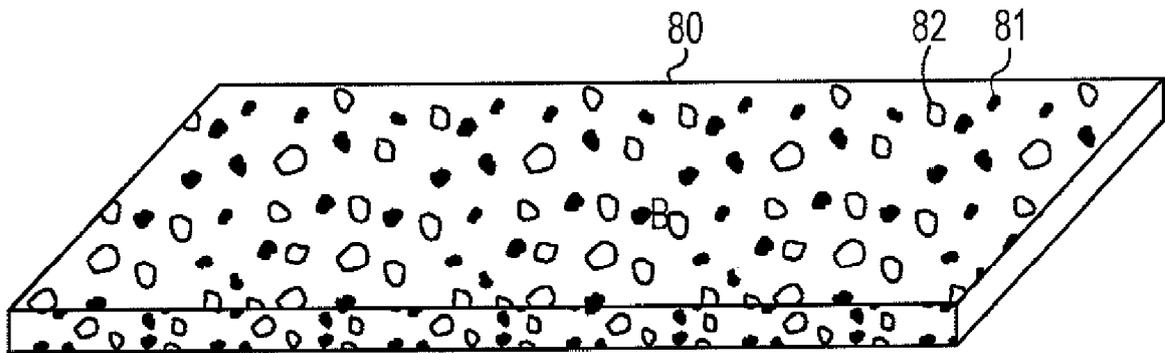
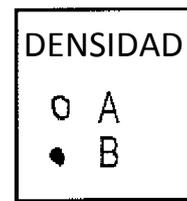


FIG. 10



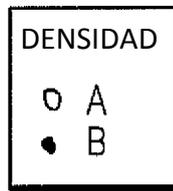
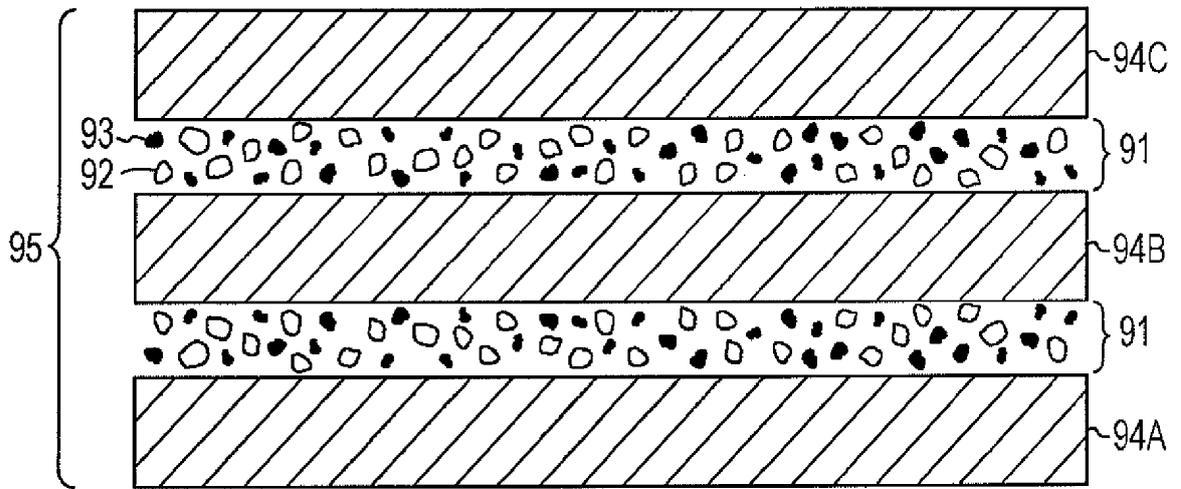


FIG. 11