

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 455**

51 Int. Cl.:

A61L 31/00 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2016 PCT/EP2016/068580**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17021468**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2016 E 16754436 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3331583**

54 Título: **Implante médico a base de nanocelulosa**

30 Prioridad:

05.08.2015 EP 15179884

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

28.05.2020

73 Titular/es:

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM JENA (100.0%)
Bachstrasse 18
07743 Jena, DE**

72 Inventor/es:

**RAUCHFUSS, FALK;
SETTMACHER, UTZ;
KLEMM, DIETER;
FRIED, WOLFGANG;
RICHTER, THOMAS;
PETZOLD-WELCKE, KATRIN y
RUHE, CAROLA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 763 455 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

Implante médico a base de nanocelulosa

La presente invención versa acerca de un implante médico, en particular para reparar una vía biliar, y de un procedimiento para producir tal implante.

5 En una cirugía hepatobiliar una reconstrucción de la vía biliar es a menudo un problema crítico, dado que la pérdida de sustancia de la vía biliar a menudo obliga al cirujano a operaciones de alto riesgo o a operaciones como la anastomosis bilioentérica. Tal pérdida de sustancia, o lesiones, puede ocurrir cuando se extirpa la vesícula biliar y se lesiona accidentalmente la vía biliar común o cuando se provocan daños por isquemia, por ejemplo tras un trasplante de hígado o una resección tumoral.

10 La reconstrucción de tales lesiones es complicada. En la mayoría de casos, se tiene que llevar a cabo una denominada "anastomosis bilioentérica", que es una conexión entre la vía biliar común y partes del tracto gastrointestinal. En este procedimiento, se conecta un asa intestinal con la vía biliar común. El problema básico de este procedimiento es que se circunvala el mecanismo de esfínter, que es la barrera natural entre el sistema biliar y la luz intestinal. Esto tiene como resultado, a menudo, una migración de bacterias intestinales a la vía biliar, lo que puede dar lugar a una infección del sistema biliar. En particular, los pacientes tras un trasplante de hígado se ven afectados por este problema y son puestos en peligro debido a su estado inmunosuprimido.

15 Se conocen los intentos por eliminar un defecto de la vía biliar únicamente por algunos grupos científicos. Aikawa et al (2012) describen una sustitución de vía biliar mediante la implantación de un tubo polimérico que podría ser resorbido. Se podría obtener una evidencia histológica de una vía biliar completamente regenerada no antes de transcurridos cuatro meses, que es un tiempo demasiado prolongado para una aplicación con éxito en un cuerpo humano. Además, es difícil coordinar la nueva formación de vía biliar y la resorción del tubo polimérico, en particular cuando se tiene en cuenta la constitución y la situación específicas de un paciente individual. Se producen los mismos problemas cuando se utiliza la técnica publicada por Palmes et al. (2009). Aquí, la implantación de un segmento autólogo de una vena (vena yugular externa) fue implantada y estabilizada con un stent absorbible o reabsorbible. Con este procedimiento, llevó incluso seis meses para crear una nueva vía biliar. Además, no todos los pacientes poseen venas adecuadas y es necesaria una intervención quirúrgica adicional para obtener el segmento necesario de vena.

20 El documento US 2006/147612 A1 da a conocer un stent que está cubierto por una membrana de celulosa microbiana. El documento WO 2013/113675 A1 da a conocer un tubo hueco de membrana de celulosa microbiana que puede ser parte de un injerto vascular.

30 La presente invención se basa en el problema de proporcionar un implante médico mejorado, en particular para reparar un defecto en una vía biliar. En particular, un objeto era proporcionar un material para una cirugía biliar, de vía biliar y de hígado que puede cumplir una o más de las siguientes tareas:

- 35 - circunvalar o puentear un defecto en una vía biliar, preferentemente también en una gran distancia;
- permitir una reconstrucción de una vía biliar, sin utilizar una conexión entre la bilis o la vía biliar y partes del tracto gastrointestinal;
- inducir una regeneración del epitelio de la vía biliar.

40 Se obtienen uno o más de los anteriores objetos con la presente invención. La presente invención proporciona un implante médico y un procedimiento para producir tal implante según se indica en las reivindicaciones independientes. Cualquier referencia en la descripción a procedimientos de tratamiento hace referencia a los productos de la presente invención para su uso en un procedimiento para un tratamiento.

Se ha demostrado que con la presente invención, en general o en realizaciones específicas, se obtienen uno o más de los siguientes beneficios:

- 45 - Se podría crear en el implante una nueva vía biliar a partir del propio tejido del cuerpo. Se crea epitelio de la vía biliar en el implante. El implante crea un estímulo para la regeneración de tejido corporal, al menos en lo que respecta a una vía biliar. De esta manera, se pueden reparar los defectos en una vía biliar utilizando el implante de la invención. Se puede alcanzar una anastomosis suficiente.
- El implante de la invención puede producirse con facilidad. El diámetro, la longitud y especialmente la estructura y las propiedades de las superficies interna y externa del tubo pueden estar diseñados directamente en un biorreactor en vista de la aplicación o de la situación concebida.
- 50 - Es posible reparar los defectos en una vía biliar que se extiende una mayor distancia. Así, se puede conservar un mecanismo de esfínter y se pueden evitar infecciones.
- Tras la regeneración de la vía biliar, se puede retirar el implante. La nanocelulosa no forma una conexión firme con el tejido corporal recién creado. No queda ninguna materia extraña en el organismo.
- 55 - El implante puede ser utilizado para una interposición permanente o temporal.

- El tubo de nanocelulosa del implante puede ser utilizado como elemento interpuesto, en particular para una vía biliar.
- En la invención se mostró sorprendentemente que en un organismo vivo cubría un implante artificial no degradable con epitelio recién creado de vía biliar, creando, de ese modo, una nueva vía biliar a partir de células corporales. No obstante, el implante puede ser retirado tras la terminación de la creación de la nueva vía biliar. Así, el implante es adecuado como un implante temporal.

La presente invención proporciona, en particular, un implante médico (100), que comprende

- un tubo (1) de celulosa microbiana, que comprende una pared (2) que tiene una superficie interna (3) y una superficie externa (4), comprendiendo la pared varias capas (5, 6, 7) de celulosa microbiana, siendo dichas capas concéntricas o sustancialmente concéntricas con un eje longitudinal (L) del tubo,
- un stent (9) que se coloca en el interior del tubo (1) de celulosa microbiana, pudiendo obtenerse el tubo (1) de celulosa microbiana mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:
 - a) poner en contacto la superficie de una plantilla (8) que es un molde negativo de una cavidad del tubo de celulosa microbiana y de la pared interna de la cavidad, con una mezcla madre que comprende un medio líquido de cultivo y un microorganismo productor de celulosa,
 - b) interrumpir el contacto entre la plantilla (8) y la mezcla madre, quedando sobre la superficie de la plantilla una película líquida que comprende el medio líquido de cultivo y el microorganismo,
 - c) poner en contacto la película líquida con una atmósfera que contiene oxígeno y la formación de celulosa microbiana en y/o sobre la película líquida,
 - d) poner en contacto la celulosa microbiana obtenida en la etapa c) con la mezcla madre,
 - e) interrumpir el contacto entre la celulosa microbiana y la mezcla madre, quedando sobre la superficie de la celulosa microbiana una película de líquido, que comprende el medio líquido de cultivo y el microorganismo,
 - f) poner en contacto la película líquida con una atmósfera que contiene oxígeno y la formación de celulosa microbiana en y/o sobre la película líquida,
 - en el que se repite una o más veces la secuencia de las etapas d), e) y f),
 - g) separar la celulosa microbiana de la plantilla (8).

En el implante, el tubo de celulosa microbiana rodea el stent.

El implante médico de la invención se utiliza, preferentemente, como un implante médico temporal que puede ser retirado completa o parcialmente después de haber cumplido su función. En una eliminación parcial, se retira el stent del cuerpo. Cuando se elimina por completo, también se retira el tubo. Para una aplicación clínica, se pueden retirar el tubo y el stent mediante un enfoque endoscópico. En los experimentos de los inventores la vía biliar regenerada fue estable. Por lo tanto, se extirpará toda o casi toda la "materia extraña" del sistema biliar.

Según un principio básico de la invención, el tubo de celulosa microbiana no es la sustitución concebida para una vía biliar. En cambio, el tubo de celulosa microbiana es un soporte para el crecimiento de una nueva vía biliar, o de un segmento de vía biliar a partir del propio tejido del cuerpo. El implante de la invención es particularmente adecuado para generar una nueva vía biliar a partir del propio tejido del cuerpo, o para reparar una vía biliar generando una nueva sección de vía biliar a partir del propio tejido del cuerpo entre dos extremos existentes de vía biliar.

Cuando se utiliza el implante, y al final de su uso, el tejido corporal crece/ha crecido sobre la superficie del tubo de celulosa microbiana y, así, se puede crear o reparar una vía biliar.

Se introduce el stent en el tubo de celulosa microbiana (también abreviado "tubo"), es decir, en el interior, también denominado cavidad, del tubo. El stent mantiene abierto el interior, o la luz, del tubo y evita el cierre del tubo. Un stent puede dar lugar a la expansión del tubo, según se describe a continuación y, de ese modo, mejorar la funcionalidad del implante.

El tubo de celulosa microbiana rodea el stent.

En una realización, el stent es un stent tubular. La expresión stent tubular también comprende stents que tienen una o más aberturas en la superficie o la camisa del tubo. El stent tubular puede comprender un tubo fabricado de una estructura de malla o un tubo con una camisa cerrado.

El diámetro externo del stent puede ser idéntico, menor o mayor, en particular ligeramente mayor, que el diámetro interno del tubo de celulosa microbiana. Si el diámetro externo del stent es mayor, se expande el tubo. El implante puede comprender un tubo expandido de celulosa microbiana, preferentemente expandido en una dirección radial. Expansión significa una expansión en comparación con un tubo que no se combina con el stent. El diámetro interno del tubo de celulosa es el diámetro interno del tubo antes de que se combine con el stent.

Un stent es un dispositivo hueco colocado en el cuerpo y puede ser utilizado para crear un paso entre dos espacios huecos o para mantener abierto un órgano hueco o un vaso. En la presente invención, se utiliza el stent como un soporte rígido para el tubo de celulosa microbiana. En este sentido, se utiliza el stent para mantener abierto el tubo de

celulosa microbiana. El stent también puede mantener abiertas partes de una vía existente en el cuerpo, por ejemplo partes de una vía biliar.

5 El stent es, preferentemente, un stent biliar. El stent puede estar fabricado de polímero, en particular puede ser un tubo polimérico. El stent puede comprender aberturas en su superficie externa. Tales aberturas pueden ser aberturas que se encuentran presentes además de las aberturas en ambos extremos de un stent.

10 El stent puede colocarse en toda su longitud en el interior del tubo de celulosa microbiana o colocarse en una parte de su longitud en el interior del tubo. En una realización, el stent sobresale del tubo de celulosa microbiana en un extremo (un primer extremo) del tubo de celulosa microbiana y en un extremo opuesto (un segundo extremo) del tubo de celulosa microbiana. Una proyección tiene la ventaja de que se puede insertar cada uno de los extremos que sobresalen en la vía biliar, por ejemplo, cuando se regenere nuevo tejido entre dos segmentos de vía biliar para conectar los segmentos. Una proyección significa una proyección en una dirección longitudinal, es decir, en la dirección del eje longitudinal (L) del tubo.

La inserción del implante puede comprender las siguientes etapas:

15 Después de la inserción del implante, el tejido corporal puede crecer sobre el tubo hasta que se reconecten los segmentos de vía biliar. Entonces, se puede retirar el implante.

20 En una realización, la capa externa del tubo de BNC en el implante es sometida a presión o deformación, que puede realizarse, por ejemplo, expandiendo el tubo de BNC con un stent. Se ha demostrado que mediante tal medida, se estrechan las mallas y se somete a una estructura de las fibras de BNC en la capa externa a una compactación. En una realización, para alcanzar este resultado, se puede utilizar un stent con un diámetro externo mayor que el diámetro interno del tubo. El diámetro interno del tubo es el diámetro interno del tubo antes de que se combine con el stent. Mediante una expansión, se somete a una compactación al menos a la capa externa del tubo de BNC. Se reduce la porosidad de al menos la capa externa del tubo. Mediante tal medida, se podría observar una mayor funcionalidad del implante, en particular una mejor desconexión del tejido corporal que se ha formado sobre la capa externa. El implante de la invención puede comprender un tubo expandido de celulosa microbiana, preferentemente en una dirección radial. El término expandido significa una expansión en comparación con un tubo que no se combina con un stent, por ejemplo un tubo tras su producción y un almacenamiento opcional en un medio líquido adecuado, tal como agua desionizada.

30 En una realización, el tubo de celulosa microbiana es expandido por el stent en la dirección radial. Una expansión en la dirección radial significa que aumenta al menos el diámetro interno del tubo y, preferentemente, que aumentan los diámetros interno y externo del tubo. La expansión puede ser en una o más direcciones radiales. El tubo puede expandirse en al menos una dirección radial, preferentemente en más direcciones radiales, aún más preferentemente en una multitud de direcciones radiales o incluso en cada dirección radial. El diámetro puede aumentar en al menos una dirección radial, preferentemente en más direcciones radiales, aún más preferentemente en una multitud de direcciones radiales o incluso en cada dirección radial. El tubo puede expandirse de forma simétrica o asimétrica, con respecto a su eje longitudinal, o con respecto a una posición o a un punto definido en el eje longitudinal. El tubo puede expandirse en una dirección radial en una o más posiciones a lo largo del eje longitudinal del tubo, preferentemente en una multitud de posiciones. Lo más preferible es que el tubo se expanda radialmente en la mayor parte de su longitud o en toda su longitud.

El tubo y el stent pueden ser lineales o curvados, o tener una o más curvas. También se denomina a un tubo lineal cilindro hueco.

40 La siguiente descripción está dirigida al tubo de celulosa microbiana, a su estructura y a procedimientos para su producción. Para estos contenidos se hace referencia explícitamente a la solicitud de patente WO2013/113675A1.

45 La expresión "celulosa microbiana" significa una celulosa que es producida por un microorganismo. Los microorganismos ejemplares son hongos, bacterias y algas. Varios microorganismos pueden producir celulosa microbiana. Estos incluyen, sin limitación, algas tales como *Valonia* y *Boergesenia*, hongos tales como *Dictyostelium discoideum* y bacterias tales como *Gluconacetobacter* (*Komagataeibacter*), *Enterobacter*, *Agrobacterium*, *Sarcina*, *Pseudomonas*, *Rhizobium* y *Zoogloea*. Ejemplos de especies *Acetobacter xylinum*, *Gluconacetobacter*, *Acetobacter pasturianus*, *Acetobacter aceti*, *Acetobacter ransens*. Un microorganismo particularmente útil es *Gluconacetobacter*, en particular *Gluconacetobacter xylinus*.

50 Las capas de celulosa microbiana en el tubo están hechas, preferentemente, de una red de fibras. La celulosa microbiana puede ser producida por microorganismos en la superficie de contacto entre el aire y un medio nutriente en forma de una biopelícula (vellón). Las bacterias producen la celulosa en forma de fibrillas. Estas se ensamblan por sí solas formando fibras. Mediante el entretejido de las fibras, se crea una red tridimensional de nanofibras muy hidricas de aproximadamente un 99% de agua y un 1% de celulosa (Jonas R, Farah FL: Production and application of microbial cellulose, *Polym. Degrad. Staff* (1998), 59 (1-3), 101-106; A Hirai., Horii F: Cellulose Assemblies produced by *Acetobacter xylinum*. *ICR Annual Report* (1999) 6, 28-29; Terminal D, Heublein B, Fnk HP, Bohn A: Cellulose: Fascinating Biopolymer as sustainable raw material, *Angew. Chem. Int. Ed.* (2005) 44, 3358-3393).

La celulosa microbiana, si es producida por bacterias, también es denominada en la presente memoria “celulosa bacteriana”, “nanocelulosa bacteriana” (BNC) o simplemente “nanocelulosa”. La expresión “nanocelulosa bacteriana” se deriva del hecho de que la celulosa producida de forma bacteriana, según se ha mencionado anteriormente, forma una red de nanofibras.

- 5 El tubo de celulosa microbiana, que comprende varias capas de celulosa microbiana, puede obtenerse o se obtiene mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:
- a) poner en contacto la superficie de una plantilla que es un molde negativo de una cavidad del tubo de celulosa microbiana y de las paredes internas de la cavidad, con una mezcla madre que comprende un medio líquido de cultivo y un microorganismo productor de celulosa,
 - 10 b) interrumpir el contacto entre la plantilla y la mezcla madre, quedando sobre la superficie de la plantilla una película líquida que comprende el medio líquido de cultivo y el microorganismo,
 - c) poner en contacto la película líquida con una atmósfera que contiene oxígeno y formar celulosa microbiana en y/o sobre la película líquida,
 - d) poner en contacto la celulosa microbiana obtenida en la etapa c) con la mezcla madre,
 - 15 e) interrumpir el contacto entre la celulosa microbiana y la mezcla madre, quedando sobre la superficie de la celulosa microbiana una película de líquido, que comprende el medio líquido de cultivo y el microorganismo,
 - f) poner en contacto la película líquida con una atmósfera que contiene oxígeno y formar celulosa microbiana en y/o sobre la película líquida,
 - 20 g) separar la celulosa microbiana de la plantilla.

Con este procedimiento, se puede producir un tubo compuesto de múltiples capas diferenciadas de celulosa microbiana.

En una realización, el tubo de celulosa microbiana, individualmente o como parte de un implante de la invención, puede mostrar una o más de las características, individualmente o en cualquier combinación:

- 25 - una longitud de 10 - 200 mm, preferentemente 20 - 180 mm, más preferentemente 50-150 mm,
- un diámetro interno de 2-10 mm, preferentemente 2-8 mm,
- un diámetro externo de 3-15 mm, preferentemente 4-10 mm,
- un grosor de pared de 1-5 mm, preferentemente 1-3 mm,
- un número de capas diferenciadas de BNC de 3-10, preferentemente 5-10.
- 30 El medio de cultivo, también denominado un “caldo” o “caldo” puede contener ingredientes convencionales para cultivar un microorganismo productor de celulosa, tal como glucosa, peptona, extracto de levadura, fosfato ácido sódico y ácido cítrico en una solución acuosa (medio Hestrin Schramm). Un medio ácido alternativo consiste en una solución acuosa de glucosa, peptona, levadura, ácido acético y etanol.

El procedimiento se lleva a cabo, preferentemente, a una temperatura de 20 a 40° C.

- 35 En el procedimiento para producir el tubo el cultivo se lleva a cabo de forma no puramente estática. La plantilla y la mezcla madre que contiene la solución de cultivo y el microorganismo son movidas una con respecto a la otra, de manera que se humecte la superficie de la plantilla. Se excluye un contacto permanente de la plantilla con la mezcla madre. La plantilla y el reservorio de mezcla, que tiene el medio de cultivo y el microorganismo, pueden ser movidos una con respecto al otro, por ello temporalmente, pero no ser puestos en contacto permanentemente. La característica
- 40 del procedimiento es una plantilla que es puesta en contacto periódicamente, pero no permanentemente, con la solución de cultivo y con el microorganismo, la formación de una película que contiene el medio de cultivo y el microorganismo en la plantilla y la biosíntesis de celulosa en la plantilla únicamente en y/o sobre la película, fuera de la mezcla madre.

- 45 La expresión “contacto intermitente” significa que el contacto entre la plantilla y la mezcla madre es tan intermitente que ninguna parte de la superficie de la plantilla durante la interrupción hace contacto con la mezcla madre.

- 50 En el procedimiento, la forma del interior, o el contorno interno, del tubo está definida por una plantilla conformada adecuadamente, sobre cuya superficie, al llevar a cabo el procedimiento, se forma una película líquida, en la que se produce la biosíntesis de celulosa. Por lo tanto, la celulosa producida directamente sobre la superficie de la plantilla forma posteriormente la superficie interna del tubo. Se forma una primera capa de celulosa sobre la plantilla. Las etapas d), e), f) y su repetición forman capas adicionales. Las etapas b) y c) pueden ser una etapa combinada. Las etapas e) y f) pueden ser una etapa combinada. La conformación externa del cuerpo hueco según la invención se lleva a cabo sin contacto, únicamente por influencia de la gravedad. Después del procedimiento de humectación, la plantilla humectada está libre en la atmósfera circundante que contiene oxígeno y el procedimiento de formación de celulosa se lleva a cabo en y/o sobre la película. La forma externa del cuerpo hueco está definida únicamente por la
- 55 elección de las condiciones del cultivo. Las condiciones del cultivo incluyen, por ejemplo, la dirección de la fuerza de gravedad, la frecuencia y la separación de giros individuales, el intervalo de tiempo entre el tiempo de humectación, el tiempo de permanencia, según se explica a continuación, la temperatura y el tiempo de cultivo.

El procedimiento para producir el tubo puede llevarse a cabo en el aparato descrito en el documento WO2013/113675A1.

5 Los tubos de BNC producidos por el procedimiento se caracterizan por propiedades mecánicas mejoradas y superficies bioactivas. Así, sobre un tejido corporal de superficie externa bioactiva, se puede generar, en particular, epitelio de vía biliar.

La longitud y el diámetro interno del tubo son variables y se combinan de forma variable. Diámetros internos ejemplares son 1-30 mm, preferentemente 2-8 mm, y longitudes ejemplares son 5 a 500 mm, preferentemente 100-200 mm. La relación entre longitud y diámetro es, preferentemente, superior a 1. El diámetro interno también puede variar en un tubo.

10 El tubo, en particular su cavidad, también puede tener una sección transversal conformada de forma distinta, por ejemplo una sección transversal cuadrada, rectangular, triangular o con forma de estrella en vez de círculo.

15 La plantilla, según se ha mencionado anteriormente, es el molde negativo de la cavidad del tubo y la pared interna del tubo. La expresión "molde negativo" hace referencia a la herramienta; el molde macho es el resultado deseado, en este caso, el tubo/vacío/pared del tubo. La plantilla está conformada de manera complementaria a la forma de la cavidad deseada producida y se especifica en consonancia. En consecuencia, la forma de la plantilla está definida por la forma del cuerpo hueco mencionado anteriormente. La plantilla establece la geometría interna del cuerpo hueco. Por ejemplo, la plantilla es cilíndrica, con un diámetro de 1-30 mm, preferentemente, 2-8 mm, y una longitud de 5-500 mm, preferentemente 100-200 mm. Como cavidad del tubo, la plantilla puede tener una sección transversal arbitraria, tal como redonda, rectangular, en particular cuadrada, rectangular, triangular o con forma de estrella o con forma de copo de nieve.

20 En una realización, la plantilla tiene una superficie que tiene las estructuras en la escala milimétrica, micrométrica y/o nanométrica. Las estructuras son, por ejemplo, proyecciones o depresiones o ambas. Las estructuras pueden tener distintas geometrías.

25 El material del que está formada la superficie de la plantilla no está limitado en principio. En una realización, la plantilla tiene una superficie fabricada de madera, metal, tal como aluminio, acero inoxidable o titanio, plástico, cerámica, polímeros sintéticos tales como polipropileno, poliésteres, poliamidas o Teflón, tejido de papel o de vidrio. El material de la plantilla puede ser utilizado puro o revestido superficialmente de una forma apropiada. También puede ser que exista toda la plantilla de una de las sustancias mencionadas.

30 En una realización específica, se hace referencia a una disposición de una pluralidad de plantillas que se emplea en el procedimiento, como una matriz de plantillas. Pueden ser y/o ser utilizadas plantillas del mismo material, o uno distinto con la misma geometría, o una distinta, en particular distintas secciones transversales. De ese modo, en el procedimiento se pueden obtener varios tubos idénticos o distintos. Un ejemplo de una disposición de una pluralidad de plantillas es una disposición de una pluralidad de plantillas cilíndricas para la producción de varios tubos. Se pueden fijar en un utillaje (conjunto de plantillas) de múltiples plantillas de la misma geometría, o de una distinta.

35 En el procedimiento, la plantilla es humectada periódicamente, preferentemente durante poco tiempo, con la mezcla que comprende el caldo de cultivo y el microorganismo. Aquí, se forma una película líquida sobre la superficie de la plantilla. La forma de esta película líquida se determina mediante la posición de la plantilla en el espacio, debido a que la gravedad actúa sobre esta película.

40 Se forma una película líquida sobre la superficie de la plantilla que comprende el medio líquido de cultivo y el microorganismo. Se forma celulosa microbiana en y/o sobre la película líquida. La película líquida puede distribuirse sobre la plantilla haciendo girar a la plantilla en torno a uno o más ejes espaciales, por ejemplo X, Y y/o Z en un sistema de coordenadas cartesianas. Esto se explica en los ejemplos del documento WO2013/113675A1 por medio del dispositivo de movimiento. Mediante un movimiento predeterminado de la plantilla se logra una distribución aún mejor del líquido sobre la superficie de la plantilla. La distribución del líquido puede verse influida por el tipo de movimiento giratorio predeterminado de la plantilla, pudiendo también interrumpirse el movimiento giratorio. De esta manera, se determina la geometría externa del tubo mediante una distribución definida de la película líquida y mediante un movimiento definido por influencia de la gravedad.

50 Preferentemente, la plantilla tiene una geometría con una relación entre longitud y diámetro superior a 1. Por ejemplo, la plantilla puede tener una geometría cilíndrica con una relación de entre longitud y diámetro superior a 1, para producir un tubo recto. La plantilla tiene un eje longitudinal. En particular, el tubo es un cilindro hueco con un eje central que discurre central y longitudinalmente a partir de la expansión del cilindro a través de la cavidad. Entonces, el procedimiento se lleva a cabo, preferentemente, de manera que se gire la plantilla en torno a uno o más ejes en el espacio.

55 Según se ha mencionado, se forma una película líquida sobre la superficie de la plantilla. La película líquida se forma cuando la plantilla y la mezcla que comprende el medio de cultivo y el microorganismo son movidas la una con respecto a la otra y son puestas, de ese modo, en contacto.

En una realización, poner en contacto la superficie de una plantilla con la mezcla se lleva a cabo de forma que se sumerja la plantilla en la mezcla que comprende el medio de cultivo y el microorganismo. El movimiento, en particular la rotación, de la plantilla en uno o más de los ejes espaciales, puede ser superpuesto a la inmersión y la interrupción del contacto de la plantilla con la mezcla.

- 5 La atmósfera que contiene oxígeno es, preferentemente, aire u oxígeno puro o una mezcla de gas que contiene oxígeno. La celulosa microbiana está formada en y/o sobre la película líquida cuando hace contacto con el oxígeno.

Separación de la plantilla y del tubo

Para su uso en el implante de la invención, el tubo, formado de nanocelulosa, se separa de la plantilla.

- 10 La separación tiene lugar, por ejemplo, porque se quita la celulosa formada de la plantilla, o se retira la plantilla de otra forma. Por ejemplo, se quita la celulosa de una plantilla cilíndrica y se obtiene el tubo.

- 15 La plantilla puede ser girada, en torno a uno o más ejes espaciales, al menos durante la etapa c) y/o la etapa f), o una o más de las etapas f), cuando se lleva a cabo varias veces la etapa f). Con esta medida, se puede influir en la forma y la distribución de la película líquida y la forma del producto que se crea. En otras palabras, se reviste la plantilla con una película líquida definida, que, a su vez, da lugar a una forma definida del producto que se crea. La rotación puede realizarse durante las etapas a) y b) y/o durante las etapas d) y e).

Se repite esta secuencia de etapas d) -f) una o más veces hasta que se forma una cantidad deseada de celulosa sobre la superficie de la plantilla y la celulosa ha alcanzado un grosor total deseado de la capa. La denominada capa total puede estar compuesta por varias capas o fases individuales. Sobre celulosa ya formada tiene lugar la síntesis de otra celulosa microbiana.

- 20 Las veces en las que se pone en contacto la superficie de una plantilla (etapa a) con un reservorio de mezcla y en contacto con la celulosa microbiana generada en la etapa c) con la mezcla madre (etapa d) son denominadas "tiempo de humectación". El tiempo de contacto de la película líquida con una atmósfera que contiene oxígeno (etapas c y f) se denomina "tiempo de permanencia". Los tiempos de humectación y los tiempos de permanencia pueden ser controlados con independencia los unos de los otros. En una realización, el tiempo de permanencia es de 1-60 minutos, preferentemente 5-40 min.

Preferentemente, el tiempo total de cultivo es de 1-7 días. El tiempo total de cultivo se corresponde con el tiempo total de procesamiento en el que se llevan a cabo todas las etapas del procedimiento, tales como las etapas de giro, de humectación y otras. La duración del procedimiento determina el grosor de la celulosa microbiana formada sobre la plantilla, que se corresponde con el grosor de pared del tubo.

- 30 El tubo producido por el procedimiento puede ser limpiado para eliminar residuos y componentes del medio de cultivo y microorganismos. Para la limpieza, se puede utilizar agua, solución ácida o alcalina acuosa o un disolvente orgánico, o una combinación.

Los tubos obtenidos con el procedimiento pueden ser utilizados sin secar después de un procedimiento de limpieza y de esterilización para producir un implante de la invención.

- 35 La siguiente descripción versa acerca de la estructura del tubo de celulosa microbiana.

En el tubo, preferentemente al menos la superficie externa o la capa externa del tubo de celulosa microbiana es porosa. La porosidad puede lograrse produciendo el tubo según el procedimiento descrito anteriormente. La porosidad mejoró la formación / generación de tejido sobre la celulosa microbiana.

- 40 En particular, el tubo tiene una pared con una superficie interna y una superficie externa, en el que la superficie interna y la superficie externa tienen una cobertura idéntica o similar de fibras de celulosa microbiana por área unitaria. Según se ha mencionado, la BNC forma fibras de redes más o menos densas y más o menos porosas. Con procedimientos de análisis de imágenes es posible distinguir áreas superficiales en las que hay fibras (en una imagen de SEM, por ejemplo, claras) de áreas superficiales en las que no hay fibras (huecos, en una imagen de SEM, por ejemplo, más oscuros) y establecer tales áreas con respecto al área total.

- 45 Entonces, se puede expresar la cobertura por área unitaria como

$$\text{cobertura} = \frac{\text{parte de la sección del área que está cubierta por fibra}}{\text{área total de la sección del área}}$$

La cobertura puede expresarse como un porcentaje.

En este contexto, el término “similar” significa que la cobertura de la superficie interna y de la superficie externa difieren entre sí un máximo de un 20%, preferentemente como mucho un 10%, siendo lo más preferible que sea, como mucho, un 5%.

El porcentaje de la diferencia entre los valores se calcula como sigue:

$$5 \quad \text{diferencia (\%)} = \frac{\text{(número de mayor valor - número de menor valor)} / \text{número de menor valor} \times 100$$

Una cobertura similar, según se ha definido anteriormente, representa una porosidad similar de la superficie interna y de la externa, estando definida bidimensionalmente la porosidad con respecto a una superficie como

$$\text{porosidad (bidimensional)} = \frac{\text{parte de la sección observada del área no cubierta por fibras} / \text{área total de la sección del área}}$$

El área no cubierta con fibras puede denominarse “superficie de poros abiertos” o “poros superficiales”.

10 Para la conexión entre cobertura y porosidad bidimensional se aplica:

$$\text{porosidad} + \text{cobertura} = 1, \text{ o expresado como porcentaje:} \\ \text{porosidad (\%)} + \text{cobertura (\%)} = 100\%.$$

15 En la cobertura y en la porosidad, se pueden tener en cuenta las fibras de BNC, que se encuentran inmediatamente fuera de la superficie interna / externa bidimensional supuesta. En una micrografía electrónica, se obtiene una representación bidimensional de la superficie externa o interna de la pared del cuerpo hueco. Sin embargo, las fibras representadas de BNC no se encuentran siempre en un plano, debido a que las superficies pueden exhibir cierta rugosidad y / u, opcionalmente, las fibras de BNC representadas visualmente se encuentran fuera de la línea de visión del observador detrás de la superficie. Se ha descubierto que en el cuerpo hueco según la invención la superficie externa de la pared puede ser más rugosa que la superficie interna. Preferentemente, al determinar la cobertura y la porosidad se también se tienen en cuenta todas las fibras de BNC que son visibles en una micrografía electrónica de barrido (ampliación de 10.000 veces) y son tratadas como si se encontrasen en un plano, dado que la cobertura / porosidad se basa en un área unitaria.

Por lo tanto, el tubo tiene una pared con una superficie interna y una superficie externa, teniendo la superficie interna y la superficie externa una porosidad similar, según se ha definido anteriormente.

25 El término “similar” significa con respecto a la porosidad, que la porosidad bidimensional de la superficie interna y la superficie externa difieren entre sí un máximo de un 20%, preferentemente como mucho un 10%, lo más preferentemente como mucho un 5%. El porcentaje de la diferencia entre los valores se calcula como sigue:

$$\text{diferencia (\%)} = \frac{\text{(número de mayor valor - número de menor valor)} / \text{número de mayor valor} \times 100$$

30 El tubo tiene una pared con una superficie interna y una superficie externa, comprendiendo la pared múltiples capas de celulosa microbiana, que discurren paralelas a la superficie interna y a la externa de la pared. Estas capas también son denominadas, de aquí en adelante, “fases”. Las capas se corresponden con las anteriores “capas o fases únicas” de la pared del cuerpo hueco.

Preferentemente, las fases son homogéneas en su densidad por todo el grosor, es decir, no tienen ningún gradiente de densidad.

35 Las fases se caracterizan, preferentemente, por una red uniforme (isotrópica) de fibras muy ramificadas. El número y la resistencia de las fases son controlados de forma regulable.

40 Estas fases no tienen que obtenerse mediante un único ciclo de procesamiento de humectación / formación de película y una formación subsiguiente de celulosa en o sobre la película. Se puede formar una fase mediante varios de tales ciclos. Las fases son distinguibles visualmente entre sí mediante microscopia electrónica de barrido, por ejemplo, con una ampliación de 24x. Las fases están compuestas de una red de fibras de nanocelulosa bacteriana, pudiendo ser idénticas o distintas las estructuras de fibra de las fases en la comparación de las fases.

La invención también describe un tubo cuya pared está fabricada de capas, también denominadas fases según se ha descrito anteriormente, comprendiendo una de las capas la superficie interna, es decir, la superficie lateral de la cavidad, y una capa adicional comprende la superficie externa, teniendo estas dos capas una porosidad idéntica o

similar. La capa / fase que comprende la superficie interna de la pared también se denomina la “capa / fase del lado de la luz” o la “capa / fase del lado de la cavidad”. La capa / fase que comprende la superficie externa de la pared también se denomina “capa / fase del lado externo”.

Con respecto a las capas / fases formadas espacialmente, la porosidad se define espacialmente como:

$$5 \quad \text{porosidad (espacial, tridimensional)} = \text{volumen vacío} / \text{volumen total}$$

En el volumen total, se puede utilizar el volumen de toda la capa / fase. Pero también es posible considerar únicamente una fracción del volumen de la capa / fase y considerar esta parte del volumen con el fin de medir la porosidad como el “total”. El término “similar” significa con respecto a la porosidad espacial que la porosidad de la fase del lado de la luz y la porosidad de la fase exterior varían entre sí como mucho un 20%, preferentemente como mucho un 10%, lo más preferentemente como mucho un 5%.

El porcentaje de la diferencia entre los valores se calcula como sigue:

$$\text{diferencia (\%)} = \frac{(\text{número de mayor valor} - \text{número de menor valor})}{\text{número de menor valor}} \times 100$$

Una porosidad tridimensional idéntica o similar significa que la capa / fase del lado de la luz y la capa / fase exterior tienen una densidad idéntica o similar.

15 Una porosidad tridimensional idéntica o similar, según se ha definido anteriormente, significa que la capa / fase del lado de la luz y la capa / fase exterior tienen una densidad de fibras idéntica o similar.

Preferentemente, se proporciona la densidad como masa / volumen y se especifica la densidad de fibras como un número de fibras / volumen.

Para el volumen, se puede utilizar el volumen de toda la capa / fase.

20 Sin embargo, también es posible y preferible considerar únicamente una parte del volumen de la capa / fase para determinar la densidad o la densidad de fibras.

El término “similar” significa, con respecto a la densidad y a la densidad de fibras, que la densidad / densidad de fibras de la fase del lado de la luz y la densidad / densidad de fibras de la fase exterior con respecto a ellas mismas difieren en no más de un 20%, preferentemente como mucho un 10%, lo más preferentemente un 5% como máximo.

25 El porcentaje de la diferencia entre los valores se calcula como sigue:

$$\text{diferencia (\%)} = \frac{(\text{número de mayor valor} - \text{número de menor valor})}{\text{número de menor valor}} \times 100$$

Preferentemente, se disponen una o más fases adicionales entre la fase del lado de la luz y la fase exterior. Preferentemente, en particular, estas una o más fases adicionales tienen una porosidad, una densidad y una densidad de fibras idénticas o similares que las de la fase del lado de la luz y de la fase exterior.

30 En un aspecto adicional, la invención se dirige a un procedimiento para producir un implante médico, que comprende:

- producir un tubo de celulosa microbiana, que comprende

- a) poner en contacto la superficie de una plantilla que es un molde negativo de una cavidad del tubo de celulosa microbiana y de las paredes internas de la cavidad, con una mezcla madre que comprende un medio líquido de cultivo y un microorganismo productor de celulosa,
- 35 b) interrumpir el contacto entre la plantilla y la mezcla madre, quedando sobre la superficie de la plantilla una película líquida que comprende el medio líquido de cultivo y el microorganismo,
- c) poner en contacto la película líquida con una atmósfera que contiene oxígeno y la formación de celulosa microbiana en y/o sobre la película líquida,
- d) poner en contacto la celulosa microbiana obtenida en la etapa c) con la mezcla madre,
- 40 e) interrumpir el contacto entre la celulosa microbiana y la mezcla madre, quedando sobre la superficie de la celulosa microbiana una película de líquido, que comprende el medio líquido de cultivo y el microorganismo,
- f) poner en contacto la película líquida con una atmósfera que contiene oxígeno y la formación de celulosa microbiana en y / o sobre la película líquida,
- 45 g) separar la celulosa microbiana de la plantilla,

- introducir un stent, preferentemente un stent tubular, en el tubo de celulosa microbiana.

Con tal procedimiento, se puede producir cualquier implante según se ha descrito anteriormente. La etapa del procedimiento de producción de un tubo de celulosa microbiana, que comprende las subetapas a)-g) ha sido descrita anteriormente.

5 La introducción de un stent en el tubo puede realizarse deslizando el stent en el interior/cavidad del tubo.

El implante de la invención puede utilizarse para una cirugía o como un procedimiento quirúrgico. El implante puede ser utilizado para una cirugía de vesícula biliar, una cirugía de tumor maligno hepatobiliar, de vía biliar y/o de hígado, por ejemplo una extirpación de vesícula o un trasplante de hígado. El implante puede ser utilizado, en particular, para una reparación o regeneración de una vía biliar. Campos adicionales de uso son el uso como implante de esófago o
10 implante de uréter, particularmente en un caso de lesión del esófago o de uréter.

Así, la presente invención también está relacionada con un implante médico según se describe en la presente memoria, para su uso en una cirugía, o en un procedimiento quirúrgico, de vesícula biliar, cirugía de tumor maligno hepatobiliar, de una vía biliar, de esófago, de uréter o de hígado.

15 Así, la presente invención también está relacionada con un implante médico según se describe en la presente memoria, para su uso en la reparación o regeneración, o en un procedimiento de reparación o de regeneración, de una vía biliar, de una lesión del esófago o de una lesión de uréter.

La invención se describirá ahora con referencia a ejemplos.

A) Descripción de figuras:

Fig. 1 tubo de BNC en una plantilla, en sección transversal

Fig. 2 un implante médico de la invención

Fig. 3 un implante médico de la invención que se inserta en el cuerpo de un animal para regenerar una vía biliar

B) Ejemplo 1: Preparación de un implante

20 **a) Preparación de un tubo de BNC:**

Se utilizan un dispositivo y un reactor según se muestran y describen en la Fig. 1 del documento WO2013/113675A1 para la preparación de un tubo de BNC. Para preparar los productos, se disponen varias plantillas con forma de varilla en un dispositivo de fijación y se insertan en el medio móvil del dispositivo. Entonces, se cierra y esteriliza el reactor. Después de la esterilización de todo el reactor, se llena el reservorio del reactor en condiciones estériles con una
25 mezcla de microorganismos productores de celulosa y se llena con una solución esterilizada de cultivo.

Entonces, se pone en marcha el motor del dispositivo, y se llevan a cabo las siguientes etapas:

- sumergir las plantillas en la mezcla de microorganismos productores de celulosa y de solución de cultivo en el reservorio, haciendo contacto, de ese modo, con la superficie de las plantillas
- retirar las plantillas del reservorio, interrumpiendo, de ese modo, el contacto entre la plantilla y la mezcla, quedando
30 sobre la superficie de la plantilla una película líquida que comprende el medio líquido de cultivo y el microorganismo,
- poner en contacto las películas líquidas sobre las plantillas con la atmósfera que contiene oxígeno en el interior del dispositivo y la formación de celulosa microbiana en y/o sobre la película líquida. En esta etapa, las plantillas son giradas en torno a al menos dos ejes de giro, para alcanzar una distribución definida y preferentemente
35 uniforme de la película.

La anterior secuencia de etapas se repite varias veces hasta que el tubo de BNC en la plantilla ha adoptado una forma deseada con un grosor deseado de pared de aproximadamente 1-3 mm. La longitud y el diámetro interno de cada tubo de BNC se determinan mediante las dimensiones de la plantilla correspondiente con forma de varilla.

40 Al final del procedimiento, se quitan los tubos de las plantillas, son purificados y almacenados húmedos, preferentemente en agua desionizada.

El tubo de BNC tenía una longitud de aproximadamente 80-150 mm, un diámetro interno de aproximadamente 2-4 mm y un diámetro externo de aproximadamente 4-10 mm. El número de capas diferenciadas de BNC en el tubo es de aproximadamente 5-7.

45 En la Fig. 1 se muestra un tubo obtenido 1 de BNC en sección transversal. El tubo 1 de BNC se coloca sobre la plantilla 8, que es una varilla metálica. L es el eje longitudinal del tubo 1 de BNC. L se extiende en la dirección de visualización. El tubo 1 de BNC está compuesto de tres capas 5, 6, 7, en las que la capa 5 es una capa interna, 6 es una capa central y 7 es la capa externa. Puede haber presente más de la capa 6 mostrada entre la capa externa 7 y la capa

interna 5. Las capas 5, 6, 7 son concéntricas o sustancialmente concéntricas con un eje longitudinal (L) del tubo 1. La superficie interna de la luz del tubo 1 de BNC se designa como 3, y la superficie externa es 4.

En la Fig. 3 del documento WO2013/113675A1 se muestra una estructura ejemplar de capa en una micrografía electrónica de barrido.

- 5 Las capas 5, 6, 7 de celulosa microbiana están hechas de fibras. En las Figuras 4, 5 y 6 del documento WO2013/113675A1 se muestran estructuras ejemplares.

b) Combinación de tubo de BNC y de stent

- 10 Se introdujo un stent biliar (Conjunto de tubo de drenaje biliar 8.5 Fr / Olympus, Tokio, Japón) con una longitud de 50 - 120 mm y un diámetro de 8.5 Fr en el tubo hasta que el stent sobresalió por ambos extremos del tubo de BNC de forma simétrica.

En la Figura 2 adjunta se muestra el implante obtenido 100.

El tubo 1 de celulosa microbiana comprende una pared 2 con la superficie interna 3 y la superficie externa 4. La pared 2 está compuesta de las capas 5, 6, 7 de BNC que se muestran en la Fig. 1.

- 15 El stent tubular 9 se coloca en el interior del tubo 1 de celulosa microbiana. La superficie externa 10 del stent hace contacto con la superficie interna 3 del tubo 1 de celulosa microbiana.

Según se muestra en la Fig. 2, la longitud l_2 del stent 9 es mayor que la longitud l_1 del tubo 1 de BNC. El stent tubular 9 sobresale del tubo de celulosa microbiana por un primer extremo 11 del tubo 1 de celulosa microbiana y por un segundo extremo 12 del tubo 1 de celulosa microbiana.

- 20 En el ejemplo de la Fig. 2, el diámetro externo del stent 9 puede ser mayor que el diámetro interno del tubo 1 de BNC (sin el stent 9). En este caso, el tubo 1 se expande en la dirección radial. Las direcciones ejemplares de la expansión se designan con las flechas R. Se debe comprender que la expansión en este ejemplo también se producirá en otras direcciones radiales, dado que el stent 9 y el tubo 1 son circulares. Se produce una expansión más o menos simétrica, aumentando, de ese modo, el diámetro interno del tubo 1.

C) Ejemplo 2: Inserción del implante en un animal para regenerar una vía biliar.

- 25 Ejemplo comparativo: en un primer experimento, solo se utilizó un tubo de BNC, sin stent, como un implante. La implantación se llevó a cabo después de la resección de un segmento de vía biliar en un cerdo que tenía una longitud de 3 cm. Se intercaló el tubo de BNC tras una regulación de la longitud de una forma lineal utilizando puntos de sutura Prolene 6/0.

- 30 En un segundo experimento se utilizó un implante según se muestra en la Fig. 2. La Fig. 3 muestra el implante 100 en un cerdo en una vista esquemática. Los signos de referencia se corresponden con los signos de referencia en la Fig. 2, en lo referente al implante 100.

- 35 La Fig. 3 muestra una parte del hígado 13 de un cerdo con una primera sección 14 de vía biliar, o extremo de vía biliar, y una parte del duodeno 15 con una segunda sección 16 de vía biliar, o extremo de vía biliar. En la primera sección 14 de vía biliar, se introdujo una primera parte que sobresalía del stent 9. En la segunda sección 16 de vía biliar, se introdujo una segunda parte que sobresalía del stent 9. El tubo 1 de BNC se colocó entre las secciones 14, 16 de vía biliar. Se realiza una conexión entre el tubo 1 de BNC y las secciones 14, 16 de vía biliar por medio de puntos 17, 18 de sutura.

- 40 Tras la inserción del implante 100 en un cerdo, según se muestra en la Fig. 3, se dejó el implante 100 durante cuatro u ocho semanas en el animal. Se obtuvieron los siguientes resultados: el tubo de BNC seguía colocado en la vía biliar, es decir entre las secciones 14, 16 de vía biliar, pero no había crecido junto con las secciones 14, 16 de vía biliar.

- 45 Se formó continuamente nuevo epitelio de vía biliar sobre la superficie 4 del tubo de BNC, según se muestra mediante un análisis histológico. Como resultado, se conectaron las secciones 14, 16 de vía biliar mediante nuevo epitelio de vía biliar. La anastomosis fue suficiente, en el sentido de que se podría observar un anillo de anastomosis. No se observó ninguna anastomosis mal cicatrizada o insuficiente. La anastomosis real ya no existía, dado que el elemento interpuesto, es decir el tubo de BNC, fue extraído.

El implante 100, es decir, el tubo 1 de BNC y el stent 4, podría retirarse de las secciones 14, 16 de vía biliar y del epitelio recién creado de vía biliar. El stent 9 fue retirado a través del duodeno 15. De ese modo, también se retiró el tubo 1 de BNC. El tubo 1 de BNC se desasoció del nuevo epitelio de vía biliar que había crecido sobre su superficie.

REIVINDICACIONES

1. Un implante médico (100), que comprende
 - un tubo (1) de celulosa microbiana, que comprende una pared (2) que tiene una superficie interna (3) y una superficie externa (4), comprendiendo la pared varias capas (5, 6, 7) de celulosa microbiana, siendo dichas capas concéntricas o sustancialmente concéntricas con un eje longitudinal (L) del tubo,
 - un stent (9) que se coloca en el interior del tubo (1) de celulosa microbiana, en el que se puede obtener el tubo (1) de celulosa microbiana mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:
 - a) poner en contacto la superficie de una plantilla (8), que es un molde negativo de una cavidad del tubo de celulosa microbiana y de la pared interna de la cavidad, con una mezcla madre que comprende un medio líquido de cultivo y un microorganismo productor de celulosa,
 - b) interrumpir el contacto entre la plantilla (8) y la mezcla madre, quedando sobre la superficie de la plantilla una película líquida que comprende el medio líquido de cultivo y el microorganismo,
 - c) poner en contacto la película líquida con una atmósfera que contiene oxígeno y la formación de celulosa microbiana en y/o sobre la película líquida,
 - d) poner en contacto la celulosa microbiana obtenida en la etapa c) con la mezcla madre,
 - e) interrumpir el contacto entre la celulosa microbiana y la mezcla madre, quedando sobre la superficie de la celulosa microbiana una película de líquido, que comprende el medio líquido de cultivo y el microorganismo,
 - f) poner en contacto la película líquida con una atmósfera que contiene oxígeno y la formación de celulosa microbiana en y/o sobre la película líquida, en el que se repite una o más veces la secuencia de las etapas d), e) y f),
 - g) separar la celulosa microbiana de la plantilla (8).
2. Un implante médico según la reivindicación 1, en el que el stent (9) es un stent tubular.
3. Un implante médico según la reivindicación 1 o 2, en el que una superficie externa (10) del stent hace contacto con la superficie interna (3) del tubo (1) de celulosa microbiana.
4. Un implante médico según una o más de las reivindicaciones precedentes, en el que el tubo (1) de celulosa microbiana es expandido por el stent (9) en una dirección radial (R).
5. Un implante médico (100) según una o más de las reivindicaciones precedentes, en el que el stent sobresale del tubo de celulosa microbiana en un primer extremo (11) del tubo de celulosa microbiana y en un segundo extremo (12) del tubo (1) de celulosa microbiana.
6. Un implante médico (100) según una o más de las reivindicaciones precedentes, en el que las capas (5, 6, 7) de celulosa microbiana están realizadas de fibras.
7. Un implante médico (100) según una o más de las reivindicaciones precedentes, en el que al menos la superficie externa (4) o una capa externa (7) del tubo (1) de celulosa microbiana es porosa.
8. Un implante médico según una o más de las reivindicaciones precedentes, en el que el stent (9) es un stent biliar, un stent urinario o un stent para el esófago.
9. Un implante médico según una o más de las reivindicaciones precedentes, en el que el stent (9) está fabricado de un polímero.
10. Un implante médico según una o más de las reivindicaciones precedentes para su uso en una cirugía.
11. Un implante médico según la reivindicación 10, para su uso en una cirugía de vesícula biliar, una cirugía de tumor maligno hepatobiliar, de vía biliar, del esófago, de uréter o del hígado.
12. Un implante médico según una o más de las reivindicaciones precedentes, para su uso en la reparación o regeneración de una vía biliar, una lesión del esófago o una lesión de uréter.
13. Un procedimiento de producción de un implante médico, que comprende:
 - producir un tubo de celulosa microbiana, que comprende
 - a) poner en contacto la superficie de una plantilla, que es un molde negativo de una cavidad del tubo de celulosa microbiana y de las paredes internas de la cavidad, con una mezcla madre que comprende un medio líquido de cultivo y un microorganismo productor de celulosa,
 - b) interrumpir el contacto entre la plantilla y la mezcla madre, quedando sobre la superficie de la plantilla una película líquida que comprende el medio líquido de cultivo y el microorganismo,

- 5
- 10
- c) poner en contacto la película líquida con una atmósfera que contiene oxígeno y la formación de celulosa microbiana en y/o sobre la película líquida,
 - d) poner en contacto la celulosa microbiana obtenida en la etapa c) con la mezcla madre,
 - e) interrumpir el contacto entre la celulosa microbiana y la mezcla madre, quedando sobre la superficie de la celulosa microbiana una película de líquido, que comprende el medio líquido de cultivo y el microorganismo,
 - f) poner en contacto la película líquida con una atmósfera que contiene oxígeno y la formación de celulosa microbiana en y / o sobre la película líquida,
 - g) separar la celulosa microbiana de la plantilla,
- introducir un stent en el tubo de celulosa microbiana.

14. Un procedimiento de producción de un implante médico según la reivindicación 13, en el que se produce un implante médico según se ha definido en una o más de las reivindicaciones 1-12.

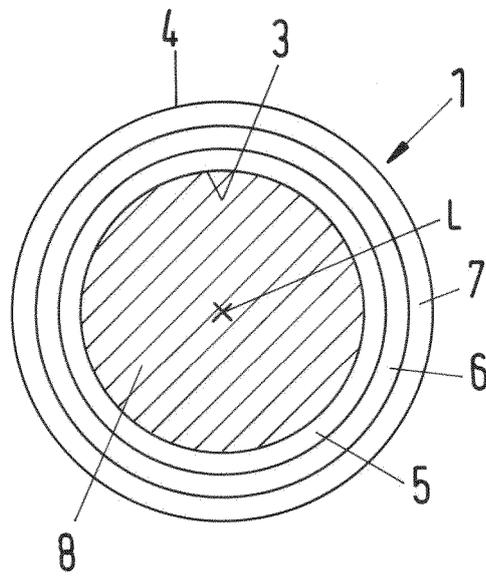


Fig.1

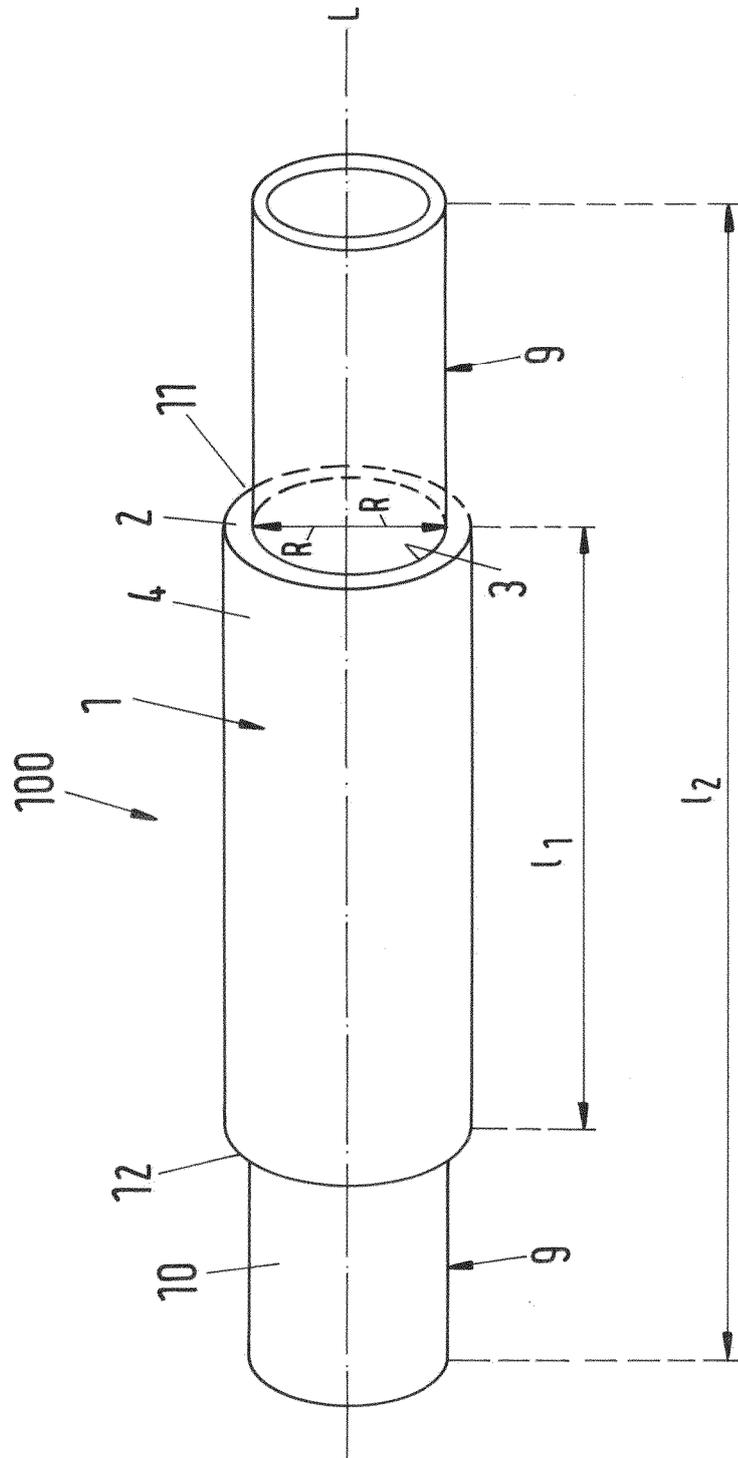


Fig.2

