

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 944 123**

51 Int. Cl.:

A61F 2/30

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2015** **E 21175749 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2023** **EP 3888683**

54 Título: **Reparación de cartílago articular**

30 Prioridad:

23.09.2014 US 201462053883 P

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

19.06.2023

73 Titular/es:

CYTEX THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
2609 N. Duke St Suite 303A
Durham, NC 27704, US

72 Inventor/es:

GUILAK, FARSHID;
ESTES, BRADLEY, T. y
MOUTOS, FRANKLIN, THOMAS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 944 123 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

Reparación de cartílago articular

5 Antecedentes

El daño en el cartílago articular es un problema clínico significativo que representa más del 50 % de las lesiones ortopédicas que tienen que ver con el cartílago de las articulaciones, y algunas estadísticas recientes sugieren que las lesiones de cartílago se descubren en el 61 % de las artroscopias de rodilla, siendo el 19 % de estas de naturaleza focal u osteocondral (1). [Los números entre paréntesis se refieren a las referencias enumeradas al final de la memoria descriptiva]. La lesión del cartílago a menudo deriva en osteoartritis (OA), evidenciando la necesidad de que existan tratamientos exitosos de primera intervención (2). Debido a que el cartílago articular tiene poca capacidad intrínseca de autocuración, la lesión de cartílago representa cada vez más una carga económica en cuanto a costes de tratamiento primario y de revisión, estimándose en más de 40 mil millones de dólares anuales solo en los EE. UU. (3). Desafortunadamente, los cirujanos tienen pocas opciones disponibles para la reparación de lesiones cartilaginosas graves. Las opciones de tratamiento actuales incluyen lavado de articulaciones, limpieza quirúrgica de tejido, artroplastia por abrasión, microfractura del hueso subcondral o trasplante de injertos osteocondrales autólogos o alogénicos (4-15). Si bien estos procedimientos han arrojado resultados clínicos prometedores, muchos de estos enfoques pueden derivar en la formación de tejido fibroso, apoptosis y mayor degeneración del cartílago (16-18). Esto ha generado una oleada de actividades de investigación y desarrollo destinadas a obtener mejores estrategias de reparación del cartílago y que han dado como resultado más de veinte productos de ingeniería de tejidos de cartílago en los últimos años (19). Sin embargo, estos productos se centran en gran medida en biomateriales que optimizan los métodos para atrapar células dentro de un defecto o en la creación de implantes osteocondrales bicapa para recrear la estructura bicapa del tejido osteocondral (por ejemplo, el dispositivo de reparación de cartílago (β -TCP/PLA/andamio de colágeno-Kensey Nash) y el tapón TruFit CB® (poliláctido coglicólido bifásico, sulfato de calcio y fibras de poliglicólido de Smith and Nephew, Inc., Londres, Reino Unido), pero que no recapitulan las propiedades mecánicas de los tejidos nativos. También se han estudiado ampliamente otros materiales sintéticos para la ingeniería de tejidos de cartílago (por ejemplo, ésteres α -hidroxi (por ejemplo, ácido poliglicólico y ácido poliláctico), polímeros modificados con péptidos, colágeno, ácido hialurónico y quitosano, junto con hidrogeles macroporosos de agarosa y alginato), aunque estos materiales generalmente carecen de propiedades mecánicas funcionales apropiadas y sufren la incapacidad de mantener la congruencia y la geometría apropiada a medida que las células remodelan la matriz (por ejemplo, (20, 21)).

De los tratamientos disponibles actualmente en clínica para patologías del cartílago, la cirugía de microfractura sigue siendo el procedimiento quirúrgico más utilizado para tratar los defectos del cartílago articular (22). Este procedimiento se puede realizar por vía artroscópica y es relativamente sencillo, lo que lo convierte en una opción atractiva tanto para el paciente como para el cirujano. Aunque las células madre mesenquimales (MSC) se liberan a través de las técnicas de fracturación utilizadas, estas células tienden a diferenciarse en fibrocondrocitos y respaldan la generación de tejido reparador que contiene una alta concentración de colágeno tipo I (23). Como resultado, este neot tejido puede variar de una composición predominantemente fibrocartilaginosa a una mezcla de hialino y fibrocartílago y, por lo tanto, es biomecánicamente inferior al cartílago sano circundante, lo que compromete su capacidad para resistir la alta carga de compresión y cizallamiento asociada a la función articular normal (24, 25). Por otra parte, se ha demostrado que la formación estable de tejido de reparación que llena al máximo el área del defecto está fuertemente correlacionada con el éxito de la microfractura (24). Por lo tanto, se han realizado esfuerzos por mejorar la microfractura mediante la implantación de un andamio acelular en el sitio del defecto en el momento de la cirugía. Sin embargo, en la mayoría de los casos informados, el hueso subcondral perforado y sangrante se cubrió con una malla no tejida de fibras de ácido poliglicólico (PGA) (26-28), cuya rápida reabsorción (~50 % en 1 semana) excluye su capacidad para proporcionar propiedades mecánicas de soporte de carga a medio o largo plazo, como lo demuestra una disminución en las puntuaciones funcionales después de los 3 años (29) en la resonancia magnética de seguimiento. Esto sugiere que un andamio implantable con la capacidad de recrear más de cerca las propiedades funcionales del cartílago articular durante un período de tiempo más prolongado podría mejorar los resultados a largo plazo de casi todos los procedimientos de microfractura, en concreto, en defectos grandes.

Guilak *et al.* divulga un andamio tejido en 3D para la reparación de la superficie de tejido del cartílago en la patente de EE.UU. n.º 8.691.542; sin embargo, en esta patente, los inventores usan el andamio tejido en 3D para reparar la superficie de una serie de defectos en la superficie del cartílago. El andamio en 3D de la patente '542 se usa para sustituir la superficie del cartílago articular y no para integrar las capas de tejido óseo y cartilaginoso, como se divulga en la presente solicitud. Otros han divulgado el uso de materiales multifásicos para el uso de ingeniería de tejidos osteocondrales. Las patentes de EE.UU. n.º 7.776.100 y 7.963.997 divulgan una región de cartílago que comprende un complejo polielectrolítico unido a una región subcondral con una barrera hidrófoba entre las regiones, en donde el complejo polielectrolítico se transforma en un hidrogel. La patente de EE.UU. n.º 6.319.712 divulga la sustitución de superficies articulares biohíbridas en forma de soporte poroso tridimensional para el crecimiento celular y tisular con una sustancia distinta que ayude a la integración ósea.

La patente de EE.UU. n.º 6.306.169 divulga un implante biomecánico que está compuesto por dos componentes de matriz, el primero de los cuales está compuesto por un colágeno y el segundo componente un alginato hidratado para

su uso en tejido cartilaginoso dañado. La patente de EE.UU. n.º 5.607.474 divulga un soporte que permite el crecimiento de tejido repuesto en un sistema enfermo o dañado de una región de tejido con diferentes propiedades mecánicas. En esta patente, los inventores divulgan dos capas porosas que son susceptibles de que crezca el tejido de las dos capas diferentes de tejido con propiedades mecánicas correspondientes de las dos capas de tejido dispares.

5 La patente de EE.UU. n.º 7.217.294 divulga el uso de un andamio biodegradable bidimensional o tridimensional implantado en la lesión osteocondral debajo de una o más capas de selladores, en donde los selladores separan las capas de hueso y cartílago.

La patente de EE.UU. n.º 5.842.477 divulga la implantación de una estructura de andamio tridimensional en combinación con tejido perióstico o pericondrial con el fin de reparar el cartílago. La patente de EE.UU. n.º 9.072.815 divulga un andamio de colágeno multicapa adecuado para la reparación de tejido osteocondral, que comprende una primera capa de colágeno tipo I y ácido hialurónico, una segunda capa que comprende una mezcla de colágeno tipo I y II y ácido hialurónico y una tercera capa de colágeno tipo I y tipo II y otro polímero o elemento biológico (por ejemplo, glicosaminoglicano).

Si bien las patentes antes mencionadas divulgan métodos e implantes para tratar defectos en el cartílago, todos se basan en al menos dos componentes diferentes en un enfoque en capas (bifásico o trifásico) para reparar la lesión osteocondral (es decir, el hueso y el cartílago) y reparar la congruencia en la superficie articular. Los implantes y métodos divulgados en el presente documento se diferencian de estas técnicas anteriores en que los métodos actualmente divulgados y los implantes divulgados no sustituyen ningún tejido (hueso y cartílago), sino que proporcionan un medio para reparar la interfaz entre los dos tejidos y, así, para anclar el tejido de nueva aparición generado dentro y que, al final, se extiende fuera del implante interfacial.

La patente de EE.UU. n.º 8.685.107 divulga un implante tisular de doble estructura que comprende un andamio primario con una pluralidad de poros y un andamio secundario de colágeno reticulado dentro de dicha estructura porosa para la reparación de defectos del cartílago. Este es un material compuesto monofásico (es decir, una estructura que consiste en la combinación de dos materiales) que tiene el objetivo de reparar el cartílago y, por lo tanto, busca reconstituir la capa de cartílago tras la implantación. Las patentes de EE. UU. n.º 8.192.759, 8.444.968, 8.512.730 y 8.580.289, de manera similar a la patente '107 explicada con anterioridad, divulgan un implante monofásico para la reparación osteocondral (así como el uso del mismo material para otros tejidos) con una matriz que comprende un polímero de poliéster reticulado con un polímero de polisacárido.

La patente de EE.UU. n.º 5.736.372 divulga células mezcladas con una matriz biocompatible que consiste en fibras de polímero, incubadas *in vitro*, y que luego se implantan en el defecto del cartílago para finalmente formar una estructura cartilaginosa *in vitro*. Esta es también una mezcla monofásica para la reparación del cartílago articular, que no contiene una matriz tejida ordenada y que no aborda la integración de hueso y cartílago como se consigue con los implantes y métodos de la presente divulgación.

La patente de EE.UU. n.º 8.226.715 divulga una pluralidad de fibras bioabsorbibles tejidas en 3D con el fin de reconstruir tendones y ligamentos. La estructura tejida de la patente '715 es un método para anclar el dispositivo de reparación de tendones/ligamentos en el hueso y, por lo tanto, se diferencia de los implantes y métodos de la presente divulgación en que no pretende proporcionar una región para la incorporación de los dos tejidos de huesos y ligamentos.

El documento US 2003/0003135 A1 divulga un soporte de fármacos que incluye un andamio que incluye una pluralidad de capas y un sistema de fibra que interconecta la pluralidad de capas, en donde las capas definen posiciones internas y superficiales del andamio; y un fármaco enganchado de forma liberable al andamio de acuerdo con un perfil de liberación controlada, en donde el fármaco está enganchado de forma liberable en al menos una de las posiciones internas o superficiales. El documento WO 2014/055480 A1 describe un dispositivo implantable para la reparación de tejidos, que comprende al menos dos tejidos con elementos espaciadores interconectados. El documento US 2007/041952 A1 divulga andamios de fibra tridimensionales para ingeniería de tejidos.

Por consiguiente, los implantes y métodos de la presente divulgación responden a las carencias de las opciones de tratamiento clínico actuales para tratar patologías osteocondrales. Proporcionando eficazmente y, por lo tanto, reparando la interfaz entre los dos tejidos, los implantes y los métodos descritos en este documento utilizan tejidos entrelazados de urdimbre tejidos en 3D para fabricar andamios, que pueden integrarse firmemente en el hueso al mismo tiempo que sirven como sustrato para la síntesis de una capa de cartílago funcional. De esta manera, los implantes y métodos de la presente divulgación producen un relleno completo del defecto con un implante biosintético capaz de funcionar dentro del entorno hostil de la articulación, resolviendo así las insuficiencias de las estrategias clínicas actuales de reparación osteocondral.

Sumario

La presente divulgación se refiere a métodos y sistemas para la reparación del cartílago articular con el fin de reconstituir la estructura y función nativas de los tejidos que se han perdido o degenerado debido a lesiones osteocondrales. La presente divulgación introduce el uso de un andamio poroso con el fin de controlar la reparación

de la interfaz entre el hueso y el cartílago. En un aspecto de la presente divulgación, se prepara un lecho óseo con una estructura complementaria a la del andamio poroso y después se coloca el andamio en aposición con el lecho preparado. Una preparación adecuada a menudo da como resultado que la médula ósea exude a través del hueso y, por lo tanto, por dentro y alrededor del andamio poroso una vez colocado en el lecho preparado. El andamio poroso actúa como un punto de anclaje en común entre los dos tejidos dispares y, por lo tanto, facilita la síntesis de hueso en un lado y en el andamio, mientras respalda el crecimiento infiltrante y la maduración del tejido cartilaginoso sobre y hacia el otro lado del implante. Otra característica es que las propiedades funcionales del implante interfacial han sido diseñadas para imitar muchas de las propiedades nativas de la capa de cartílago.

De manera más específica, los implantes y métodos de la presente divulgación hacen uso de tejido entrelazado de urdimbre para personalizar las regiones del andamio para cartílago y de propiedades funcionales similares a las del hueso, junto con las propiedades ideales, para su incorporación biológica en las diferentes regiones o zonas del implante. El implante tejido en 3D consiste en una serie de fibras de urdimbre en el plano (fibras x) rellenas con fibras de trama (fibras y) entre las capas de urdimbre y luego unidas con hilos de unión z. Una de las ventajas que se obtienen con el tejido en 3D frente a los métodos de tejido tradicionales es la capacidad de fabricar implantes con forma casi neta mediante el moldeado después del proceso de tejido, lo que permite que se adapte eficazmente a la lesión específica que se está tratando. La estructura también ofrece una excelente resistencia a la delaminación, una gran tolerancia al daño por impacto y sólidas propiedades de compresión. En último lugar, debido al control inherente de las fibras utilizadas en el tejido del material, la porosidad y la resistencia del implante (en función del número de hilos de urdimbre de unión, el número de hilos de urdimbre de relleno, el número de hilos de urdimbre de tejido superficial, el número de capas de hilos de trama, los diagramas de tejido por capa, las fórmulas de urdimbre, las fórmulas de inserción de trama, la densidad de los hilos de urdimbre de unión, la densidad de los hilos de urdimbre de relleno, la densidad de los hilos de urdimbre de tejido superficial, la densidad de los hilos de trama por capa, la elección de materiales, el diámetro de la fibra y el tipo de fibra) se adaptan a la de los tejidos óseos y cartilaginosos.

Breve descripción de los dibujos

La **FIG. 1** es una vista en 2D en sección transversal (sagital) de un hueso largo que muestra un defecto osteocondral.

La **FIG. 2** es una vista en 2D en sección transversal (sagital) de un hueso largo después de la preparación del sitio del defecto.

La **FIG. 3** es una imagen ampliada de la **FIG. 2** que muestra el implante interfacial en el defecto.

La **FIG. 4** es una imagen ampliada de la **FIG. 2** que ilustra cómo el implante interfacial consolida la reparación desde ambos lados del implante.

La **FIG. 5** es una vista en perspectiva delantera de una pequeña lesión osteocondral en el cóndilo femoral medial de una rodilla.

La **FIG. 6** es una vista en perspectiva delantera de la lesión osteocondral después de haber sido preparada para el implante interfacial.

La **FIG. 7** es una vista en perspectiva delantera después de que el defecto preparado se haya llenado con el implante interfacial.

La **FIG. 8** es una vista en perspectiva delantera de una pequeña lesión osteocondral en el cóndilo femoral medial de una rodilla.

La **FIG. 9** es una vista en perspectiva delantera de la lesión osteocondral después de haber sido preparada para el implante interfacial.

La **FIG. 10** es una vista en perspectiva delantera después de que el defecto preparado se haya llenado con el implante interfacial.

La **FIG. 11** es una diapositiva de patología en sección transversal de datos *in vivo* que muestran los resultados de un implante interfacial utilizado para la reparación de un defecto osteocondral. Los tejidos de cartílago y hueso de la imagen están teñidos histológicamente.

Descripción detallada

Con el fin de facilitar la comprensión de los principios de la invención, a continuación, se hará referencia a las realizaciones descritas en la siguiente memoria descriptiva escrita. Así, se entenderá que no se pretende limitar el alcance de la invención mediante las mismas. Se entiende además que la presente invención incluye cualquier alteración y modificación de las realizaciones ilustradas e incluye aplicaciones adicionales de los principios de la invención, como las que normalmente se le ocurrirían a una persona experta en la materia a la que pertenece esta invención.

El implante interfacial de la presente divulgación comprende un andamio de fibra tridimensional adaptado para coincidir con una o más de las principales propiedades del tejido nativo, que incluye, sin limitación: módulo de compresión, módulo de tracción, falta de homogeneidad, anisotropía, coeficiente de Poisson, no linealidad y viscoelasticidad. El implante interfacial comprende al menos tres sistemas de fibras que definen una capa superior, media e inferior. Las capas en combinación recrean muchas de las propiedades nativas del tejido y facilitan el anclaje del cartílago y el hueso durante la cicatrización del defecto. De ello se deduce que el tejido crece en y a lo largo del implante interfacial.

En un aspecto, el implante interfacial se construye usando estructuras entrelazadas de urdimbre tridimensionales (3D) como se describe en: "*General definition of 3D warp interlock fabric architecture*" (Boussu F, Cristian I, Nauman S, Composites Part B: Engineering. 2015;81:171-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.compositesb.2015.07.013>); "*Fibre damage in the manufacture of advanced three-dimensional woven composites*" (Rudov-Clark S, Mouritz AP, Lee L, Bannister MK, Composites Part A: Applied Science and Manufacturing. 2003;34(10):963-70. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1359-835X\(03\)00213-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1359-835X(03)00213-6)); y "*Behavior of 3D orthogonal woven CFRP composites. Part I. Experimental investigation*" (Tan P, Tong L, Steven GP, Ishikawa T., Composites Part A: Applied Science and Manufacturing. 2000;31(3):259-71. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1359-835X\(99\)00070-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1359-835X(99)00070-6)), cuya divulgación completa se incorpora aquí como referencia. El implante interfacial también se puede fabricar mediante procesos de tejido de punto, trenzado o procesos no tejidos, o combinaciones de los mismos, o en combinación con los tejidos entrelazados de urdimbre descritos con anterioridad.

El implante interfacial tiene una porosidad controlada con poros del orden de 50-1000 µm para permitir el crecimiento y la consolidación del tejido en el implante interfacial. El implante interfacial comprende fibras hechas de materiales biocompatibles, que pueden ser fibras multifilamento, fibras de monofilamento, filamentos que tienen una sección transversal variable o irregular a lo largo de su longitud, fibras huecas, o cualquier combinación de las mismas. Las fibras son preferentemente del orden de 25-300 µm de espesor o diámetro. Las fibras biocompatibles están compuestas por biomateriales bioabsorbibles, biomateriales no bioabsorbibles, o combinaciones de los mismos. Los materiales no bioabsorbibles representativos incluyen, sin limitación, polipropileno, poliéster, politetrafluoretileno (PTFE), poliuretano, uretano de policarbonato, poliamida, nailon, materiales de poliariletercetona (PAEK), polisulfona, carbono, cerámica, metal, o cualquier otra fibra de biomaterial no bioabsorbible aceptable. Los materiales reabsorbibles representativos incluyen, sin limitación, ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (APL), policaprolactona (PCL), colágeno, seda, quitina, quitosano, ácido hialurónico, o cualquier otra fibra de biomaterial bioabsorbible aceptable.

En un aspecto adicional de la invención, el implante interfacial también se puede usar para administrar células (por ejemplo, condrocitos, fibroblastos, células progenitoras, células madre, células reprogramadas) y/o moléculas biológicamente activas introducidas exógenamente, como factores de crecimiento, citocinas, quimioquinas, antibióticos, ADN, plásmidos u otras moléculas que puedan inducir el crecimiento y/o la diferenciación dirigidos de células, o vectores capaces de administrar genes terapéuticos bioactivos al producto. El implante interfacial se puede recubrir al menos parcialmente con recubrimientos de matriz inorgánica que se sabe que promueven la formación de hueso, como, por ejemplo, hidroxapatita, fosfato de calcio, carbonato de calcio, alúmina, circonia, circonia estabilizada con itria, materiales a base de nitrato de silicio, vidrio bioactivo y/o vitrocerámica. El implante interfacial también se puede recubrir, al menos parcialmente, con biomateriales obtenidos extracelularmente, como una matriz obtenida de cartílago, matriz ósea desmineralizada u otros tejidos descelerizados. En otro aspecto más, el implante interfacial se puede llenar parcialmente (por ejemplo, en el lado de la capa de cartílago) o completamente de un gel biomaterial que consiste en colágeno, ácido hialurónico, alginato, agarosa, quitosano, gelatina, laminina, fibronectina, redes interpenetrantes (redes que son completamente biológicas, todas sintéticas, o una combinación de los dos), o fibrina.

Es más, las fibras del implante de acuerdo con la presente divulgación pueden estar recubiertas con recubrimientos bioactivos, por ejemplo, virus adenoasociados (AAV), lentivirus (LV), ADN desnudo, péptidos, péptidos de autoensamblaje, fármacos antiinflamatorios, citocinas, inhibidores de citocinas, macromoléculas nativas del hueso y el cartílago (por ejemplo, proteoglicano, proteína oligomérica de la matriz del cartílago, ácido hialurónico, colágeno tipo I, colágeno tipo II y proteínas morfogenéticas óseas) o una combinación de los mismos. Una porción de las fibras se puede recubrir con una o más sustancias biológicas, y las porciones se pueden dejar sin recubrir o recubrir con sustancias completamente diferentes. Uno de los beneficios de la arquitectura de los tejidos entrelazados de urdimbre es la capacidad de recubrir haces de fibras individuales para inducir la diferenciación específica del sitio de las células sobre el andamio.

En primer lugar, con referencia a la **FIG. 1**, una vista lateral (sagital) bidimensional (2D) de un hueso largo muestra el cartílago **1** y hueso **2** con un defecto osteocondral **3**. Como se ilustra, el defecto abarca tanto el cartílago como el tejido óseo. A continuación, haciendo referencia a las **FIGS. 2-3**, el defecto osteocondral irregular se prepara con precisión para proporcionar un bolsillo complementario **4** para un implante interfacial **5** construido como se describió con anterioridad. El implante interfacial consolida el tejido cartilaginoso sintetizado de nueva aparición **6** y el hueso **7**, como se muestra en la **FIG. 4**. En otro aspecto de los métodos de la presente divulgación, el implante interfacial **5** está dimensionado en relación con el orificio preparado, de modo que una línea media aproximada **5a** del implante se ubica en el plano anatómico **1-2** donde el cartílago se encuentra con el hueso en tejido sano nativo. Con esta configuración, el andamio proporcionado por el implante **5** actúa como un punto de anclaje común para los dos tejidos, así como un sitio para el crecimiento infiltrante de cada uno de los tejidos. Se puede apreciar que la preparación del lecho óseo dentro del bolsillo **4** produce hueso sangrante en la base del bolsillo. Este hueso sangrante se infiltrará rápidamente en la mitad inferior del andamio del implante por debajo de la línea media del implante **5a**. Por otro lado, el crecimiento infiltrante de tejido del tejido cartilaginoso **6** no se produce inmediatamente, sino que ocurre con el tiempo. Sin embargo, el implante **5** conserva su forma y fuerza a medida que el tejido cartilaginoso crece en el andamio del implante.

A continuación, con referencia a las **FIGS. 5-7**, se muestra la reparación de una pequeña lesión osteocondral en la

rodilla y, en concreto, en el cóndilo femoral medial. La **FIG. 5** representa un cóndilo femoral medial **10** con una pequeña lesión osteocondral **9** respecto al tamaño del cóndilo. La lesión ha penetrado en el cartílago **8** y en el hueso subyacente. En la **FIG. 6**, se utiliza un escariador, una broca, una fresa de extremo u otro instrumento o herramienta adecuada para preparar con precisión el defecto para el implante interfacial. En este ejemplo, se prepara un orificio de diámetro y profundidad controlados hasta un fondo plano. Un implante interfacial **12** se prepara como se ha descrito con anterioridad para complementar la geometría del orificio preparado (**FIG. 7**).

Las **FIGS. 8-10** son similares a **FIGS. 5-7** pero, en este ejemplo, muestran un gran defecto irregular en el cóndilo. Para permitir una solución con elementos ya existentes, la geometría de la lesión osteocondral se agranda hasta una forma "estándar", en este caso, una ranura o canal **16**. El canal regular se forma con el uso de instrumentos quirúrgicos, como una broca, una fresa de extremo, trepanadora u otra herramienta que sea capaz de eliminar de forma controlada tanto el hueso como el cartílago. Después de la preparación precisa del espacio ocupado por la lesión, se ajusta a presión en el sitio del defecto un implante interfacial **17** que tiene una geometría complementaria al canal preparado **16**.

La **FIG. 11** demuestra la eficacia clínica del implante interfacial. Se instaló un implante interfacial **21** en el defecto osteocondral, como se ha descrito, resultando evidente la consolidación del cartílago y los tejidos óseos en esta imagen histológica en sección transversal. El tejido cartilaginoso **19** se encuentra en las capas superiores del implante interfacial, como se observa mediante una tinción roja de safranina O, y el tejido óseo se encuentra en las capas inferiores del implante, como se observa mediante una tinción verde rápido (FastGreen) de color verde azulado en la imagen histológica original. Adicionalmente, el implante interfacial muestra incorporación con el hueso **20**, además de tejido cartilaginoso **18**, que se forma en las capas superiores del implante interfacial **21**.

Ejemplo 1:

Un implante de reparación de cartílago a partir de un tejido tejido en 3D ortogonal se construye de la siguiente manera: se tejó un hilo de calidad biomédica (150 µm de diámetro) en una estructura ortogonal en 3D que contenía once capas de fibra en el plano; se orientaron cinco capas en la dirección de la urdimbre (dirección X, o 0° o longitudinalmente en el telar), se orientaron seis capas en la dirección de la trama (dirección Y o 90° con respecto a las fibras longitudinales) y las fibras de unión se orientaron en la dirección Z. La estructura contenía veinticuatro hilos por centímetro en cada una de las cinco capas de urdimbre, veinte hilos por centímetro en cada una de las seis capas de trama y veinticuatro hilos por centímetro en la dirección Z. Los poros internos interconectados del implante tenían unas dimensiones de 390 µm × 320 µm × 104 µm, generando un volumen de vacío total de aproximadamente el 70 %. Después de tejer el tejido, el implante se cortó casi al tamaño y luego se moldeó con la forma del defecto utilizando moldes hechos a medida de la geometría en cuestión. Preferentemente, el material se estabilizó mediante calentamiento controlado para reorganizar el estado molecular de los polímeros que componían los hilos constituyentes y bloquearlos en una estructura física alterada. Este proceso, conocido como "termoendurecimiento", estabiliza la estructura sin sacrificar la porosidad en cada capa, la porosidad pasante o las propiedades mecánicas diseñadas de la estructura.

Ejemplo 2:

Un implante de reparación de cartílago se construyó a partir de un tejido tejido en 3D ortogonal de la siguiente manera: se tejó un hilo de calidad biomédica (150 µm de diámetro) en una estructura ortogonal en 3D que contenía un total de once capas de fibra en el plano; se orientaron cinco capas en la dirección de la urdimbre (0° o longitudinalmente en el telar), se orientaron seis capas en la dirección de la trama (90° con respecto a las fibras longitudinales) y las fibras de unión se orientaron en la dirección Z. La estructura contenía veinticuatro hilos por centímetro en cada una de las cinco capas de urdimbre, quince hilos por centímetro en cada una de las seis capas de trama y veinticuatro hilos por centímetro en la dirección Z. Los hilos tejidos formaron poros internos interconectados que tenían unas dimensiones de 450 µm × 320 µm × 104 µm, generando un volumen de vacío total de aproximadamente el 74 %. Después de tejer el tejido, el implante se cortó casi al tamaño y luego se moldeó con la forma del defecto utilizando moldes hechos a medida de la geometría en cuestión. Preferentemente, el material se estabilizó mediante calentamiento controlado para reorganizar el estado molecular de los polímeros que componían los hilos constituyentes y bloquearlos en una estructura física alterada. Este proceso, conocido como "termoendurecimiento", estabiliza la estructura sin sacrificar la porosidad en cada capa, la porosidad pasante y las propiedades mecánicas diseñadas de la estructura.

Ejemplo 3:

Un implante de reparación de cartílago se construyó a partir de un tejido tejido en 3D ortogonal de la siguiente manera: se tejó un hilo de calidad biomédica (150 µm de diámetro) en una estructura ortogonal en 3D que contenía once capas de fibra en el plano; se orientaron cinco capas en la dirección de la urdimbre (0° o longitudinalmente en el telar), se orientaron seis capas en la dirección de la trama (90° con respecto a las fibras longitudinales) y las fibras de unión se orientaron en la dirección Z. La estructura contenía veinticuatro hilos por centímetro en cada una de las cinco capas de urdimbre, veinte hilos por centímetro en cada una de las seis capas de trama y veinticuatro hilos por centímetro en la dirección Z. Antes de tejer, las dos capas superiores de haces de fibras de urdimbre se recubrieron con un lentivirus que codificaba el factor de crecimiento transformante-beta (TGF-β) para inducir la diferenciación cartilaginosa de las células que migraban al andamio después de la implantación. Las tres capas inferiores de fibras de urdimbre estaban

recubiertas con factor morfogenético óseo 2 (BMP-2) para promover la diferenciación osteogénica de las células madre endógenas que migraban al andamio. Como en el ejemplo 1, los poros internos interconectados tenían dimensiones de $390\text{ }\mu\text{m} \times 320\text{ }\mu\text{m} \times 104\text{ }\mu\text{m}$, generando un volumen de vacío total de aproximadamente el 70 %. Después de tejer el tejido, el implante se cortó casi al tamaño, se liofilizó y esterilizó utilizando métodos de esterilización sin calor (por ejemplo, esterilización por óxido de etileno a baja temperatura). El implante se retiró del embalaje en el momento de la cirugía, se cortó con la forma del defecto y luego se colocó en el defecto con el lado osteogénico sobre el lecho óseo preparado.

Ejemplo 4:

El implante de reparación de cartílago del ejemplo 1 puede modificarse para ofrecer diferentes porosidades y propiedades en los dos lados del implante. La porosidad de la capa de cartílago superior de la estructura se redujo aumentando la densidad de los hilos de unión en la dirección Z y disminuyendo la separación entre los hilos de trama a través de las dos capas superiores. Esto presenta el beneficio adicional de reducir la rugosidad del implante. El tamaño de poro en la capa superficial (o capas) se redujo efectivamente a $200\text{ }\mu\text{m} \times 150\text{ }\mu\text{m} \times 50\text{ }\mu\text{m}$. Como en el ejemplo 1, los poros internos interconectados en las capas osteogénicas (inferiores) conservaron las dimensiones de $390\text{ }\mu\text{m} \times 320\text{ }\mu\text{m} \times 104\text{ }\mu\text{m}$, generando un volumen de vacío total de aproximadamente el 78 %.

Referencias:

1. Hjelle K, Solheim E, Strand T, Muri R, Brittberg M. *Articular cartilage defects in 1000 knee arthroscopies*. Arthroscopy-the Journal of Arthroscopic and Related Surgery. 2002;18(7):730-4. DOI: 10.1053/jars.2002.32839. PubMed PMID: WOS:000177863600009.
2. Buckwalter JA, Martin JA, Brown TD. *Perspectives on chondrocyte mechanobiology and osteoarthritis*. Biorheology. 2006;43(3-4):603-9. Epub 2006/08/17. PubMed PMID: 16912432.
3. Praemer A, Furner S, Rice DP. *Musculoskeletal Conditions in the United States*. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1999.
4. Aichroth PM, Patel DV, Moyes ST. *A prospective review of arthroscopic debridement for degenerative joint disease of the knee*. Int Orthop. 1991;15(4):351-5. Epub 1991/01/01. PubMed PMID: 1809718.
5. Aubin PP, Cheah HK, Davis AM, Gross AE. *Long-term followup of fresh femoral osteochondral allografts for posttraumatic knee defects*. Clin Orthop Relat Res. 2001(391 Suppl):S318-27. Epub 2001/10/18. PubMed PMID: 11603715.
6. Baumgaertner MR, Cannon WD, Jr., Vittori JM, Schmidt ES, Maurer RC. *Arthroscopic debridement of the arthritic knee*. Clin Orthop Relat Res. 1990(253):197-202. Epub 1990/04/01. PubMed PMID: 2317974.
7. Denoncourt PM, Patel D, Dimakopoulos P. Arthroscopy update #1. *Treatment of osteochondrosis dissecans of the knee by arthroscopic curettage, follow-up study*. Orthop Rev. 1986;15(10):652-7. Epub 1986/10/01. PubMed PMID: 3453907.
8. Emmerson BC, Gortz S, Jamali AA, Chung C, Amiel D, Bugbee WD. *Fresh osteochondral allografting in the treatment of osteochondritis dissecans of the femoral condyle*. Am J Sports Med. 2007;35(6):907-14. Epub 2007/03/21. DOI: 0363546507299932 [pii] 10.1177/0363546507299932 [DOI]. PubMed PMID: 17369560.
9. Friedman MJ, Berasi CC, Fox JM, Del Pizzo W, Snyder SJ, Ferkel RD. *Preliminary results with abrasion arthroplasty in the osteoarthritic knee*. Clin Orthop Relat Res. 1984(182):200-5. Epub 1984/01/01. PubMed PMID: 6692614.
10. Ghazavi MT, Pritzker KP, Davis AM, Gross AE. *Fresh osteochondral allografts for post-traumatic osteochondral defects of the knee*. J Bone Joint Surg Br. 1997;79(6):1008-13. Epub 1997/12/11. PubMed PMID: 9393922.
11. Johnson LL. *Arthroscopic abrasion arthroplasty: a review*. Clin Orthop Relat Res. 2001(391 Suppl):S306-17. Epub 2001/10/18. PubMed PMID: 11603714.
12. Kish G, Modis L, Hangody L. *Osteochondral mosaicplasty for the treatment of focal chondral and osteochondral lesions of the knee and talus in the athlete. Rationale, indications, techniques, and results*. Clin Sports Med. 1999;18(1):45-66, vi. Epub 1999/02/24. PubMed PMID: 10028116.
13. Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Kocher MS, Gill TJ, Rodkey WG. *Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up*. Arthroscopy. 2003;19(5):477-84. Epub 2003/05/02. doi: 10.1053/jars.2003.50112. PubMed PMID: 12724676.
14. Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ. *Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects*. Clin Orthop Relat Res. 2001(391 Suppl):S362-9. Epub 2001/10/18. PubMed PMID: 11603719.
15. Wouters E, Bassett FH, 3rd, Hardaker WT, Jr., Garrett WE, Jr. *An algorithm for arthroscopy in the over-50 age group*. Am J Sports Med. 1992;20(2):141-5. Epub 1992/03/11. PubMed PMID: 1558240.
16. Nehrer S, Spector M, Minas T. *Histologic analysis of tissue after failed cartilage repair procedures*. Clin Orthop Relat Res. 1999(365):149-62. Epub 2000/01/11. PubMed PMID: 10627699.
17. Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ. *Cell Origin And Differentiation In The Repair Of Full-Thickness Defects Of Articular-Cartilage*. Journal Of Bone And Joint Surgery-American Volume. 1993;75A(4):532-53. PubMed PMID: ISLA1993KZ59000009.
18. Tew SR, Kwan AP, Hann A, Thomson BM, Archer CW. *The reactions of articular cartilage to experimental wounding: role of apoptosis*. Arthritis Rheum. 2000;43(1):215-25. Epub 2000/01/22. DOI: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<215::AID-ANR26>3.0.CO;2-X [doi]. PubMed PMID: 10643718.
19. McNickle AG, Provencher MT, Cole BJ. *Overview of existing cartilage repair technology*. Sports Medicine and

Arthroscopy

Review.

2008;16(4):196-201.

20. Nettles DL, Vail TP, Morgan MT, Grinstaff MW, Setton LA. *Photocrosslinkable hyaluronan as a scaffold for articular cartilage repair*. Ann Biomed Eng. 2004;32(3):391-7. Epub 2004/04/21. PubMed PMID: 15095813.

21. Chen WC, Yao CL, Wei YH, Chu IM. *Evaluating osteochondral defect repair potential of autologous rabbit bone marrow cells on type II collagen scaffold*. Cytotechnology. 2011;63(1):13-23. Epub 2010/10/26. DOI: 10.1007/s10616-010-9314-9. PubMed PMID: 20972620; PMCID: 3021150.

22. Farr J, Cole B, Dhawan A, Kercher J, Sherman S. *Clinical cartilage restoration: evolution and overview*. Clin Orthop Relat Res. 2011;469(10):2696-705. Epub 2011/01/18. DOI: 10.1007/s11999-010-1764-z [DOI]. PubMed PMID: 21240578.

23. Tetteh ES, Bajaj S, Ghodadra NS. *Basic science and surgical treatment options for articular cartilage injuries of the knee*. J Orthop Sports Phys Ther. 2012;42(3):243-53. Epub 2012/03/03. DOI: 10.2519/jospt.2012.3673. PubMed PMID: 22383075.

24. Bedi A, Feeley BT, Williams RJ, 3rd. *Management of articular cartilage defects of the knee*. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(4):994-1009. Epub 2010/04/03. DOI: 10.2106/JBJS.I.00895. PubMed PMID: 20360528.

25. Kalson NS, Gikas PD, Briggs TW. *Current strategies for knee cartilage repair*. Int J Clin Pract. 2010;64(10):1444-52. Epub 2010/08/19. DOI: 10.1111/j. 1742-1241.2010.02420.x. PubMed PMID: 20716151.

26. Patrascu JM, Freymann U, Kaps C, Poenaru DV. *Repair of a post-traumatic cartilage defect with a cell-free polymer-based cartilage implant: a follow-up at two years by MRI and histological review*. J Bone Joint Surg Br. 2010;92(8):1160-3. Epub 2010/08/03. DOI: 10.1302/0301-620X.92B8.24341. PubMed PMID: 20675765.

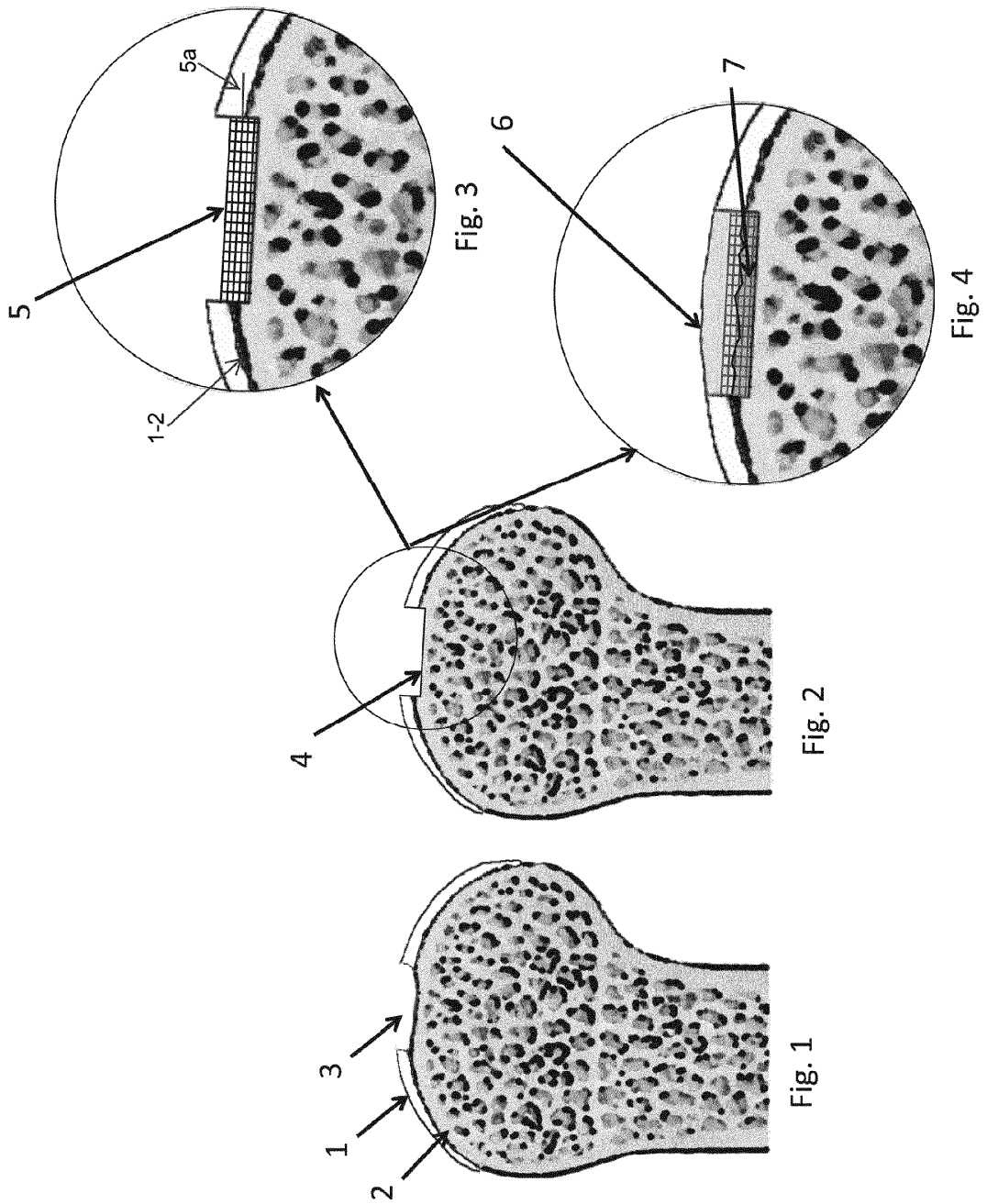
27. Siclari A, Mascaro G, Gentili C, Cancedda R, Boux E. *A cell-free scaffold-based cartilage repair provides improved function hyaline-like repair at one year*. Clinical orthopaedics and related research. 2012;470(3):910-9. Epub 2011/10/04. DOI: 10.1007/s11999-011-2107-4. PubMed PMID: 21965060; PMCID: 3270167.

28. Zantop T, Petersen W. *Arthroscopic implantation of a matrix to cover large chondral defect during microfracture*. Arthroscopy. 2009;25(11):1354-60. Epub 2009/11/10. DOI: 10.1016/j.arthro.2009.04.077. PubMed PMID: 19896059.

29. Gille J, Schuseil E, Wimmer J, Gellissen J, Schulz AP, Behrens P. *Mid-term results of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis for treatment of focal cartilage defects in the knee*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2010;18(11):1456-64. Epub 2010/02/04. DOI: 10.1007/s00167-010-1042-3. PubMed PMID: 20127072.

REIVINDICACIONES

1. Un implante de reparación de la interfaz osteocondral (5, 12, 17, 21) para su implantación dentro de una lesión osteocondral, que comprende un andamio de fibra tridimensional biocompatible construido con al menos tres capas de fibras tejidas formadas por un material biocompatible y adaptadas para permitir la integración de tejido desde la superficie cartilaginosa (6, 8, 18, 19) y la superficie ósea (7, 20) tras la implantación, **caracterizado por que** cada una de las fibras tejidas comprende una pluralidad de hilos, estando los hilos adaptados para ser moldeados y adaptarse a la forma de la lesión osteocondral y bloquearse después en una estructura física estable mediante el uso de calentamiento controlado para reorganizar el estado molecular del material que compone los hilos,
en donde el andamio de fibra tridimensional es un tejido entrelazado de urdimbre tridimensional (3D) en el que las al menos tres capas de fibras tejidas incluyen una serie de fibras de urdimbre en el plano (dirección X) llenas de fibras de trama (dirección Y) y el andamio incluye fibras de unión en la dirección Z₁
en donde, en las dos capas superiores de las al menos tres capas de fibras tejidas, la densidad de las fibras de unión en la dirección Z aumenta con respecto a la densidad de las fibras de unión en la dirección Z en las otras de las al menos tres capas de fibras tejidas, y
en donde, en las dos capas superiores de las al menos tres capas de fibras tejidas, la separación entre las fibras de trama se reduce con respecto a la separación entre las fibras de trama en las otras de las al menos tres capas.
2. El implante de reparación de la interfaz osteocondral (5, 12, 17, 21) de la reivindicación 1, en donde dichas dos capas superiores tienen un tamaño de poro de 200 µm × 150 µm × 50 µm, y dichas capas restantes de las al menos tres capas tienen un tamaño de poro de 390 µm × 320 µm × 104 µm.
3. El implante de reparación de la interfaz osteocondral (5, 12, 17, 21) de la reivindicación 1, en donde el tejido entrelazado de urdimbre en 3D está configurado para definir un volumen de vacío de aproximadamente el 78 %.
4. El implante de reparación de la interfaz osteocondral (5, 12, 17, 21) de la reivindicación 1, en donde el tejido entrelazado de urdimbre en 3D incluye cinco capas de urdimbre y seis capas de trama interconectadas por medio de fibras en la dirección Z.



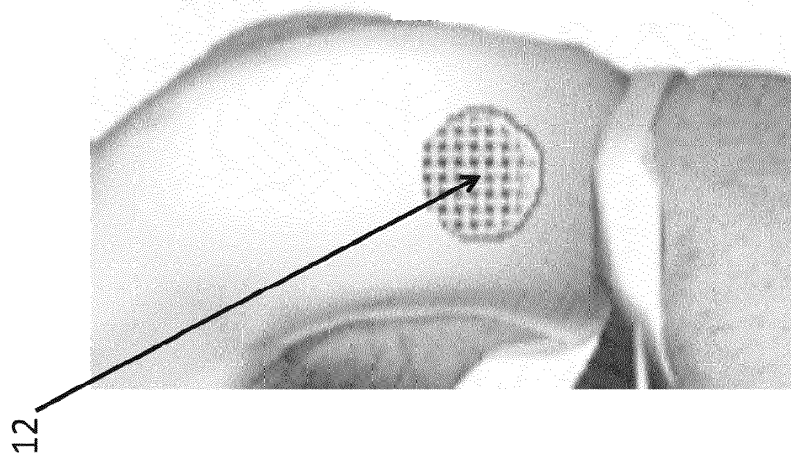


Fig. 7

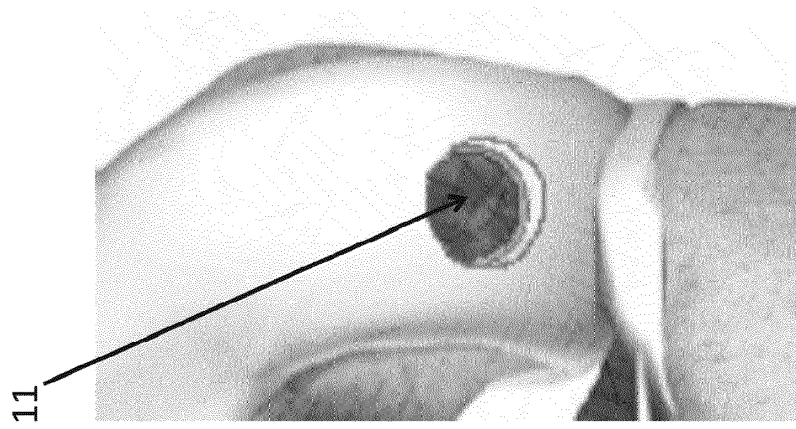


Fig. 6

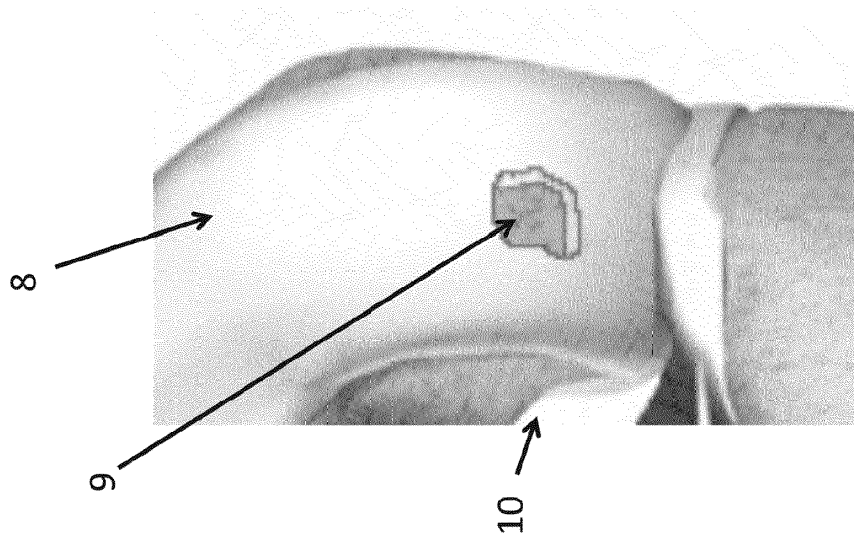


Fig. 5

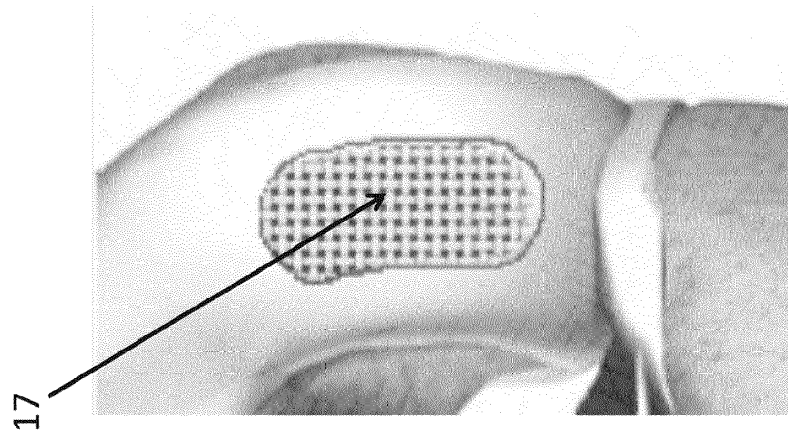


Fig. 10

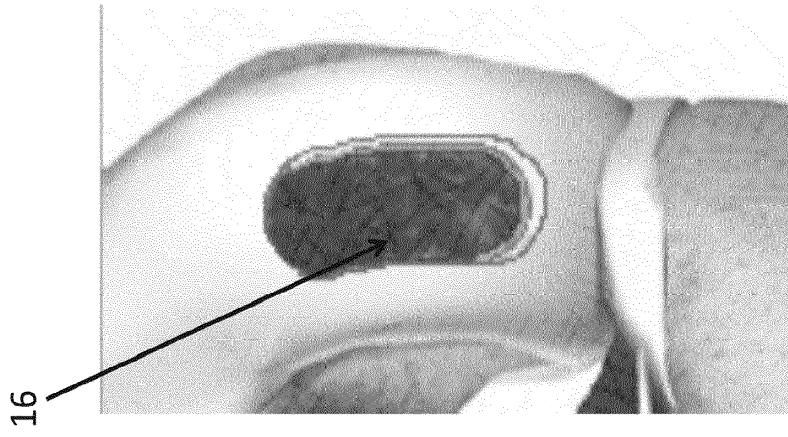


Fig. 9

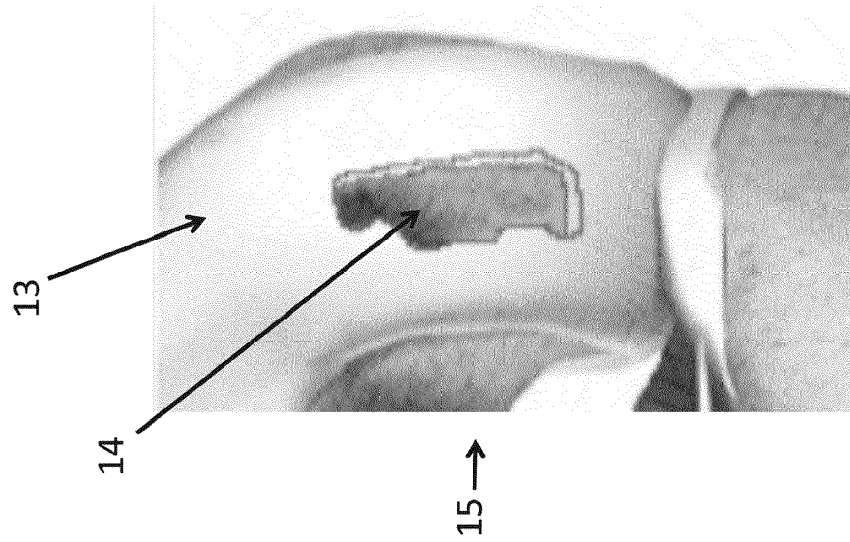


Fig. 8

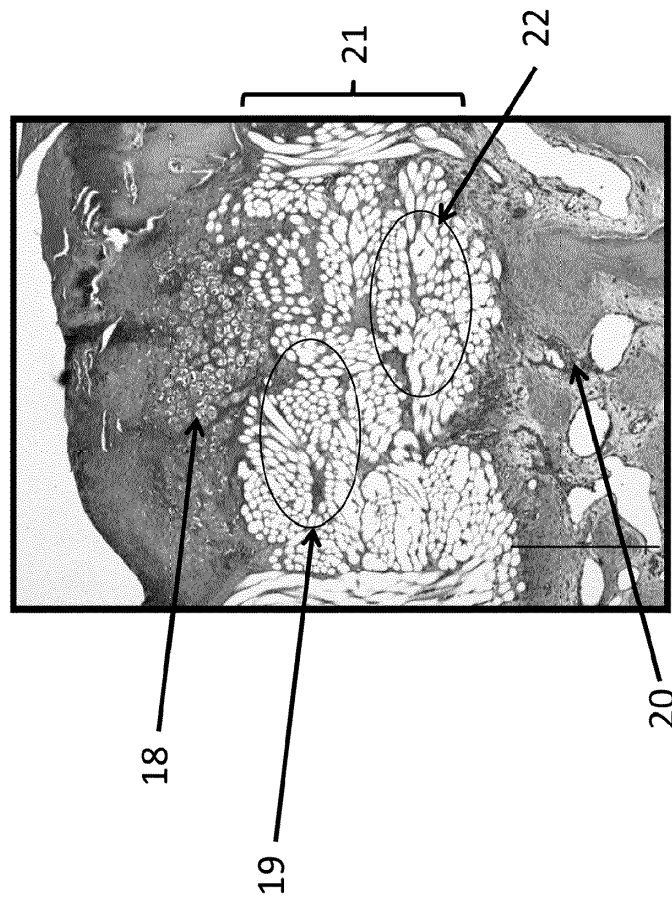


Fig. 11