



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 312 508**

51 Int. Cl.:

C12N 5/00 (2006.01)

C12N 5/06 (2006.01)

D01F 9/08 (2006.01)

D01F 1/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02011295 .9**

96 Fecha de presentación : **22.05.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1262542**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.12.2002**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de células y tejidos.**

30 Prioridad: **29.05.2001 DE 101 26 137**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

73 Titular/es: **Bayer Innovation GmbH**
Merowingerplatz 1
40225 Düsseldorf, DE

72 Inventor/es: **Thierauf, Axel y**
Haisch, Andreas

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 312 508 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

Procedimiento para la preparación de células y tejidos.

5 La invención se dirige a un procedimiento *in vitro* para la preparación de tejidos e injertos compuestos mediante el uso de células madre pluripotentes indiferenciadas o células diferenciadas modificadas por ingeniería genética o nativas de distintos tipos y grados de diferenciación, en el que las células se aplican a una matriz/fibras preferiblemente de ácido polisilícico con distinta disposición espacial en o sobre dichas fibras. Preferiblemente, se prevé que el elemento de superficie, particularmente en forma de un vellón o tejido, esté compuesto por fibras biológicamente
10 degradables y/o biológicamente reabsorbibles que se obtienen extrayendo hebras de un material de hilado y secando eventualmente éstas, en el que el material de hilado contiene uno o varios compuestos de silicio parcial o totalmente condensados hidrolíticamente que derivan mediante condensación hidrolítica de monómeros de fórmula general SiX_4 , en la que los restos X son iguales o distintos y significan hidróxi, hidrógeno, halógeno, amino, alcoxi, alquiloxi, alquilcarbonilo o alcóxicarbonilo y derivan de restos alquilo que representan restos de cadena lineal, ramificada o cíclica
15 eventualmente sustituidos de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, y que pueden estar interrumpidos por átomos de oxígeno o azufre o por grupos amino.

Se describe detalladamente una de dichas fibras con respecto a sus propiedades y su preparación en el documento DE 19609551 C1.

20 Dichas fibras son biológicamente degradables y biológicamente reabsorbibles y se disuelven en fluidos similares a los corporales débilmente básicos, con velocidades de degradación de 10 nm a 100 nm de radio de fibra al día, estando correlacionada la velocidad de degradación con el número de grupos silanol de la fibra.

25 Además, la invención se refiere a las células, tejidos y órganos preparados mediante uno de dichos procedimientos.

Para la preparación de tejidos fuera del cuerpo humano, tienen aplicación numerosos procedimientos que se resumen en el término amplio “ingeniería de tejidos”. Para ello, se aíslan células de su material combinado tisular constituyente según el tipo de tejido y se llevan a multiplicación. Después de ello, se aplican las células sobre materiales planos de distinta consistencia o se incorporan a materiales porosos o de tipo gel, mediante lo que se induce
30 la maduración del tejido y se estimula eventualmente mediante factores de diferenciación. La maduración del tejido puede realizarse fuera o dentro del cuerpo. Como materiales portadores, se ponen a disposición sustancias orgánicas e inorgánicas biorreabsorbibles y no biorreabsorbibles.

35 Los materiales biorreabsorbibles tienen como ventaja que realizan idealmente una degradación exenta de residuos de la estructura portadora. Las desventajas los materiales orgánicos biorreabsorbibles usados actualmente (por ejemplo, polilactidas, poliglicolidas, derivados de ácido láctico) son el cambio del medio tisular por los procesos de degradación y productos de degradación con influencia negativa en la maduración de tejido, así como peligro de infección por el uso de materiales bovinos y humanos (VIH, BSE, etc.). Además, los materiales orgánicos biorreabsorbibles
40 usados actualmente inducen en el cuerpo humano una reacción a cuerpo extraño con encapsulación y persistencia parcial de componentes materiales y favorecen una curación de heridas queloides con la consecuencia de una influencia negativa en la maduración del tejido.

Los materiales inorgánicos no biorreabsorbibles (por ejemplo, poliamida, nailon, teflón) permanecen presentes permanentemente, ya que no se degradan fuera ni dentro del cuerpo. Esto tiene como ventaja que no se generan productos de degradación de influencia negativa sobre la maduración de tejido. Sin embargo, se muestran desventajas para la alimentación y la maduración de tejido durante las reacciones a cuerpo extraño en el cuerpo y formaciones de cápsulas queloides con limitación de la alimentación a tejido. Una desventaja adicional de los materiales no biorreabsorbibles
50 consiste en la susceptibilidad a la infección claramente elevada y la sólo deficiente disponibilidad de medicamentos antiinfecciosos en el caso de colonización indeseada con patógenos (= infección). Puede ser otra desventaja para las propiedades del tejido recién formando o que justo se va a formar el hecho de que las propiedades del material de estructura portadora pasan a las propiedades totales del tejido recién formado.

Las patentes de EE.UU. 5.736.372 y 5.855.610 describen el uso de numerosos materiales de fibra para la preparación de tejidos sólidos (tridimensionales). Sin embargo, no se describe allí un material como el que encuentra uso
55 según la invención.

Se conoce por el documento DE-C 19609551 además un material de fibra basado en Si que se obtiene mediante condensación hidrolítica parcial o total de uno o varios compuestos de Si como material de hilado y a continuación se
60 procesa hasta dar fibras.

Era por tanto objetivo de la presente invención desarrollar un procedimiento para hacer proliferar distintos tipos de células *in vitro* y preparar células, tejidos e injertos compuestos para llevar a continuación eventualmente al cuerpo de una persona. El inventor ha conseguido este objetivo recurriendo al material de fibra conocido por el documento DE-C 19609551 como matriz para aplicación plana y/o tridimensional. El biomaterial usado según la invención se degrada
65 totalmente en el organismo sin cambios del medio tisular y sin reacción a cuerpo extraño, y evita así las desventajas de las matrices poliméricas orgánicas biorreabsorbibles y no biorreabsorbibles descritas en los documentos de patente de EE.UU. 5.736.372 y 5.855.610.

ES 2 312 508 T3

Se da a continuación una descripción más exacta de los tipos de fibra usados mediante los tamaños físicos. Los perfiles de propiedades de las fibras son (con una dispersión de errores del 25 al 35%)

1) *Parámetros de fibra*

- resistencia media a la tracción: hasta 300 MPa (valores individuales hasta 465 MPa),
- módulo E: hasta 17 GPa,
- alargamiento de rotura: sobre un 2%
- contenido de OH: aprox. 5% según TGA
- superficie específica: 0,117 m²/g
- porosidad: no determinable mediante BET
- superficie transversal: 100 - 400 µm²

A causa de la dispersión de errores, el módulo E puede alcanzar, por ejemplo, valores de 11 a 23 GPa (17 ± 35%).

2) *Ensayo citotoxicológico según las normas ISO 10993/EN 30993*

- ensayo de contacto directo con células L929, línea celular de fibroblastos de ratón
- ensayo de extracto con MTT
- el ensayo de extracto con BrdU proporcionó:
- actividad enzimática: 67% frente a 92% para material de referencia negativo
- multiplicación celular: 99% frente a 100% para material de referencia negativo.

Según el tipo de célula, las células deben separarse previamente de su material combinado de matriz mediante digestión enzimática o mediante separación mecánica, o excitar su crecimiento mediante aplicación o incorporación a/en un medio nutriente en condiciones fisiológicas. La matriz de fibra anteriormente citada funciona a este respecto como estructura directriz para el crecimiento celular o como estructura directriz para la acumulación de componentes extracelulares de matriz y tejido.

Según la invención, el material de fibra puede tener aplicación en distintas disposiciones. El experto sabe cuál disposición ha de elegirse mediante la determinación del tejido (celular) a preparar. Las disposiciones que se tienen en consideración son las siguientes:

- 1) como *elemento de superficie*, es decir, como red compacta de fibras que posibilita ciertamente una penetración superior en la dimensión de las células aplicadas, pero sólo limitada (es decir, el tamaño medio de los espaciados de orificios/fibras o red no es en ningún caso mayor, preferiblemente incluso menor, que el tamaño medio de las células a cultivar; por tanto, las células ciertamente pueden “incorporarse a las fibras”, pero sólo de tal manera que se adhieren bien al sustrato de las fibras), esencialmente con la única posibilidad, pero al menos importante, de distribución bidimensional de las células y un crecimiento plano de célula, tejido y órgano;
- 2) como *elemento espacial* tridimensional, es decir, como red de fibras porosa penetrable por las células (es decir, el tamaño medio de los espaciados de orificios/fibras o red no es en ningún caso menor, preferiblemente incluso mayor, que el tamaño medio de las células a cultivar), con la posibilidad de distribución tridimensional de las células y un crecimiento espacial de célula, tejido y órgano;
- 3) como combinación de 1) y 2) en el sentido de un “injerto compuesto” u órgano mediante la combinación de células, tejidos u órganos y tejidos superficiales-de revestimiento (por ejemplo, cápsula de órgano).

La variante 3) se tiene en consideración para estructuras de tejido que están compuestas por varios tipos de células. Por ejemplo, los vasos están compuestos por endotelio y tejido conectivo, en los que el endotelio de estructura plana sirve para el recubrimiento de un vaso sanguíneo, mientras que el tejido conectivo funciona como sustancia de soporte del vaso y forma la estructura hueca tridimensional. Mediante la combinación de 1) como elemento de superficie para el crecimiento de endotelio y 2) como elemento espacial tridimensional para el crecimiento de tejido conectivo, puede reconstruirse finalmente un vaso.

Según la invención, pueden elegirse para aplicaciones individuales las siguientes células/tejidos.

ES 2 312 508 T3

A continuación, se enumeran varios tipos de tejido o célula que son especialmente adecuados para la propagación/preparación mediante una de las tres variantes.

Para

- *Aplicación 1*, los siguientes tejidos: epitelio, endotelio, urotelio, mucosa, duramadre, tejido conectivo; y las siguientes células: células madre pluripotentes, condrocitos (cartílago, para la multiplicación de condrocitos se necesita un medio bidimensional, para la diferenciación de condrocitos y formación de matriz cartilaginosa, por el contrario, se necesita un medio tridimensional. Aquí se indican como cartílago sólo las células cuando no están diferenciadas y proliferan. La diferenciación sigue en la aplicación 2), osteocitos (hueso, tanto bi- como tridimensional, aquí es válido lo mismo que para los condrocitos), células nerviosas (nervios), células capilares (oído interno-órgano de audición) o sus células precursoras en cualquier etapa de diferenciación (por ejemplo, células madre pluripotentes).
- *Aplicación 2*, las siguientes células: las células descritas para la aplicación 1) *después* de su multiplicación plana, células específicas de órgano (por ejemplo, hepatocitos, nefrocitos, cardiomiocitos, pancreocitos), células del SNC con/sin función endocrina, por ejemplo, de retina, neurocitos, de glándula pineal, células dopaminérgicas, células formadoras de vasos (por ejemplo, angiocitos), células con función endocrina o exocrina (por ejemplo, células de los islotes, células suprarrenales, células de glándulas salivares, corpúsculos epiteliales, tirocitos), células del sistema inmunitario (por ejemplo, macrófagos, células B, células T o sus células precursoras en cualquier etapa de diferenciación como células madre pluripotentes). Las células del sistema inmunitario se cultivan tridimensionalmente porque se encuentran en una estructura tridimensional en tejidos después de la penetración de la barrera hematotisular (según el tipo de tejido) y allí desarrollan su acción tridimensionalmente.
- *Aplicación 3*: las siguientes células/tejidos/órganos: traquea, bronquios, vasos, tejidos linfáticos, uretra, uréter, riñones, vejiga, glándulas suprarrenales, hígado, bazo, corazón, vasos, glándula tiroides, amígdalas, glándulas salivares, cerebro, músculo (liso, estriado), discos intervertebrales, menisco, corazón, pulmones, vesícula biliar, uretra, intestino, ojos.

En ninguna de las tres aplicaciones se usan células/tejidos para la preparación de piel, aunque se usan parcialmente fibroblastos. A partir de estos, puede prepararse ciertamente piel, pero según la invención los fibroblastos sirven sólo como estructura de soporte de tejido conectivo, por ejemplo, para vasos u órganos.

Ejemplo 1

Preparación de un cultivo de condrocitos bidimensional a partir de una biopsia de cartílago

Aislamiento y cultivo celular

Se liberó cartílago de septo nasal del pericondrio y se dividió en trozos de 1 mm³, se lavó con solución de Hanks (Seromed, Berlín, Alemania) y se incubó con collagenasa de tipo II 1 mg/ml (Seromed, Berlín, Alemania), hialuronidasa 0,1 mg/ml (Serva, Frankfurt, Alemania) y ADNasa de tipo II 1,5 mg/ml (Paesel, Frankfurt, Alemania) durante 16 h en un matraz de cultivo con agitador magnético. Se separaron los condrocitos liberados del material compuesto de matriz de cartílago después de tratamiento enzimático de trozos de cartílago no digeridos mediante filtración por un tamiz de nailon (tamaño de poro de 200 µm, Reichelt Chemie, Heidelberg, Alemania), Después de lavar la suspensión celular con solución de Hanks, se realizó la determinación de la cantidad de células con un hematocitómetro Neubauer según el ensayo de vitalidad precedente mediante coloración con azul de tripano.

A) Cultivo de monocapa de condrocitos

La multiplicación celular se realiza en matraces de cultivo celular de 75 cm² (Nunc, Naperville, EE.UU.) con medio RPMI 1640 modificado (500 ml de RPMI con 10% de FCS, 10 ml de HEPES, 5 ml de estreptomycin/penicilina), en el que se ha dispuesto previamente el material portador según la invención. Para ello, se aplican por cada preparación de multiplicación, por ejemplo, 4-5 millones de condrocitos a la matriz de fibra y se incuban en una cámara de secado a 37°C y 5,5% de CO₂. Se renovó el medio nutriente cada 2-3 días. Para la pasada, se desprendieron las células confluentes con una mezcla de 0,05% de tripsina-EDTA. Aparece en ella una proliferación de condrocitos.

B) Cultivo en suspensión de monocapa de epitelio respiratorio humano

Se aplicaron a la matriz de fibra fragmentos de mucosa triturados después de lavado con PBS (Gibco, Karlsruhe) en recipientes de cultivo. Como alternativa, adicionalmente al proceso de trituración mecánica, la mucosa puede escindirse enzimáticamente con solución de collagenasa al 0,1% (Seromed, Berlín). Para ello, se incubó la suspensión celular durante aprox. 4 horas a 37°C. Después de lavar con PBS y centrifugar, se aplica la suspensión a la matriz de fibra con una densidad celular de aprox. 5 x 10⁵ y se incubó con medio de Eagle modificado por Dulbecco con adición de tampón Hepes (1%), penicilina-estreptomycin (1%) (todas de Gibco, Karlsruhe) y suero fetal bovino (Seromed, Berlín).

Ejemplo 2

Preparación de un cultivo tridimensional de condrocitos (diferenciación de tejido cartilaginoso) a partir de una biopsia de cartílago

5 Se realiza el aislamiento y la multiplicación de los condrocitos correspondientemente al ejemplo 1. Para el cultivo tridimensional de condrocitos, se aplican por un lado en el cultivo de monocapa condrocitos proliferados por 3 pasadas, por otro lado condrocitos nativos a una concentración de 1×10^6 células/ml en la matriz de fibra, y se perfunde con un medio RPMI 1640 modificado (500 ml de RPMI con 10% de FCS, 10 ml de HEPES, 5 ml de estreptomycin/penicilina). Aparece en ella diferenciación de tejido y formación de cartílago.

Ejemplo 3

15 *Preparación de un material combinado de condrocitos/mucosa respecto de un órgano (injerto compuesto) a partir de una biopsia de condrocitos y una biopsia de mucosa (ejemplo de variante 3)*

20 Se realiza la multiplicación o la posterior disposición tridimensional de condrocitos como se describe en los ejemplos 1A) y 2). Paralelamente a ello, se procesa mucosa a partir de una biopsia de mucosa (por ejemplo, concha nasal) correspondientemente al ejemplo 1B) y se aplica bidimensionalmente a la superficie tridimensional de la combinación de matriz de fibra-condrocitos. Las condiciones de cultivo son análogas a las condiciones de cultivo descritas en 1A), 1B) y 2).

Otras aplicaciones

25 Es otra posibilidad de aplicación del material que tiene aplicación en la invención la colonización del material con células que poseen una función endocrina o exocrina y liberan principios activos (por ejemplo, hormonas, interleucinas, mediadores inflamatorios, enzimas) que desarrollan un efecto en el organismo o fuera del mismo. Es decir, el material usado según la invención puede servir, con su colonización con células con función endocrina o exocrina, también fuera del cuerpo para la preparación de los principios activos anteriormente mencionados, que entonces se 30 ponen a disposición del cuerpo como medicamentos mediante procedimientos conocidos. Un efecto desarrollado fuera del cuerpo puede servir para afectar a tejidos o células con la sustancia liberada.

35 De nuevo, otra aplicación de la matriz usada según la invención (material de fibra) consiste en su uso como protección de heridas y cierre de heridas en el sentido de un apósito o vendaje. Para ello, se pone el material de fibra como elemento de superficie directamente, o junto con sustancias potenciadoras de la curación de heridas y medicamentos, sobre la herida (exterior).

40 Es otro uso de la matriz como bioimplante biorreabsorbible como guía para la curación de heridas endógena por debajo o al nivel de la piel/mucosa o en el interior del cuerpo en el marco de operaciones de órganos y tejidos. Para ello, se aplica si es posible el material por un médico como elemento de superficie o elemento espacial tridimensional directamente o junto con sustancias potenciadoras de la curación de heridas o medicamentos en las heridas u órganos/tejidos, por ejemplo, durante una operación.

45 Las propiedades del material inorgánico biorreabsorbible usado según la invención en forma de fibras requieren para las células en cultivo sólo un pequeño cambio del medio tisular, en especial que no se genere ningún medio ácido, con el resultado de que se evita una influencia negativa en la diferenciación de tejido y órgano. Además, independientemente del valor de pH del tejido, se llega a una degradación completa del material. Mediante la reconstrucción de tejidos u órganos que tiene lugar simultáneamente, el tejido vital se encuentra siempre con la posibilidad de que penetren medicamentos antiinfecciosos en caso de colonización indeseada con agentes patógenos (infección).

50 Además, la matriz de fibra puede mezclarse con principios activos de distintos grupos de sustancias, con la posibilidad de una influencia positiva en la diferenciación de tejido y órganos por el desarrollo de un efecto activo y pasivo en el sitio de aplicación, pero también mediante el desarrollo del efecto en un sitio de acción alejado. Se cuentan entre ellos particularmente por un lado principios activos antiinfecciosos, pero por otro lado también principios activos auxiliares y moduladores de la curación de heridas, la reacción de inflamación, así como la diferenciación de tejidos como, 55 por ejemplo, por un lado factores de crecimiento (IGF, TGF, FGF, etc.), por otro lado glucocorticoides e interleucinas, pero también agentes quimioterapéuticos e inmunosupresores.

60 Las fibras inorgánicas biorreabsorbibles usadas según la invención posibilitan una adhesión de las células que tienen aplicación con la posibilidad de multiplicación de las células a lo largo de las fibras, pero también con la posibilidad de formación de una matriz de tejido u órgano. Simultáneamente a la multiplicación de las células o la formación de una matriz de tejido u órgano, aparece la degradación de la estructura de fibras. Idealmente, la reconstrucción de tejido, órgano o célula se correlaciona con la velocidad de degradación del material de fibra mediante la variación de la condensación de las fibras. A este respecto, es válido que cuanto menos progresa el proceso de condensación (es decir, la eliminación de agua y por tanto la policondensación), mejor puede degradarse el material. Se obtiene el contenido 65 máximo de OH, y por tanto las fibras degradables más rápidamente, en fibras recién hiladas, que a continuación se disponen en etanol. El proceso de condensación se afecta además por los parámetros de hilado, es decir, velocidad de extracción, atmósfera, temperatura de hilado, etc. Las fibras así preparadas son biológicamente degradables y bioló-

ES 2 312 508 T3

gicamente reabsorbibles y se disuelven en fluidos similares a los corporales débilmente básicos con velocidades de degradación de 10 nm a 100 nm de radio de fibra al día, estando correlacionada la velocidad de degradación con el número de grupos silanol de las fibras.

- 5 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de células, injertos compuestos y tejidos según la invención después de haberse mezclado con medicamentos y/o principios activos, como modelo *in vitro* para *interacciones de medicamento-tejido-órgano*. De este modo, pueden minimizarse o evitarse los análisis experimentales animales.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la multiplicación *in vitro* de células, en el que una matriz de fibra de fibras biológicamente degradables y/o biológicamente reabsorbibles sirve como sustancia de soporte celular y/o estructura directriz para la matriz extracelular formada por células, o da a las células la posibilidad de encontrar una disposición espacial que permita a las células multiplicarse y/o alcanzar su diferenciación determinada genéticamente,

en el que las fibras biológicamente degradables y/o biológicamente reabsorbibles se obtienen extrayendo hebras de un material de hilado y secando éstas eventualmente, en el que el material de hilado contiene uno o varios compuestos de silicio parcialmente condensados hidrolíticamente que derivan mediante condensación hidrolítica de monómeros de fórmula general SiX_4 , en la que los restos X son iguales o distintos y significan hidroxilo, hidrógeno, halógeno, amino, alcoxi, aciloxi, alquilcarbonilo o alcoxycarbonilo y derivan de restos alquilo que representan restos de cadena lineal, ramificada o cíclica eventualmente sustituidos de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono y que pueden estar interrumpidos por átomos de oxígeno o azufre o por grupos amino.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que las células a aplicar sobre la matriz proliferan principalmente en dos dimensiones sobre la matriz de fibra como estructura directriz o se adhieren a la matriz para formar una matriz extracelular o sustancias mensajeras (hormonas).

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la matriz es porosa, de modo que las células incorporadas/aplicadas penetran en ella, adoptan una distribución tridimensional y, correspondientemente a su diferenciación determinada genéticamente o inducida mediante factores de diferenciación añadidos, pueden desencadenar un crecimiento espacial de tejido o liberar sustancias mensajeras.

4. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que la matriz está formada por una red de fibras compacta no penetrable por las células incorporadas/aplicadas, con la posibilidad de la distribución celular bidimensional y la posibilidad simultánea de un crecimiento tridimensional de tejido en el sentido de un injerto compuesto.

5. Procedimiento para la preparación *in vitro* de tejidos o injertos compuestos, en el que el procedimiento comprende el procedimiento de multiplicación según una de las reivindicaciones precedentes.

6. Tejidos o injertos compuestos preparados mediante el procedimiento de multiplicación o preparación según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados** porque los tejidos o injertos compuestos comprenden una matriz de fibra de fibras biológicamente degradables y/o biológicamente reabsorbibles, en los que las fibras biológicamente degradables y/o biológicamente reabsorbibles se obtienen extrayendo hebras de un material de hilado y secando éstas eventualmente, en los que el material de hilado contiene uno o varios compuestos de silicio parcialmente condensados hidrolíticamente que derivan mediante condensación hidrolítica de monómeros de fórmula general SiX_4 , en la que los restos X son iguales o distintos y significan hidroxilo, hidrógeno, halógeno, amino, alcoxi, aciloxi, alquilcarbonilo o alcoxycarbonilo y derivan de restos alquilo que representan restos de cadena lineal, ramificada o cíclica eventualmente sustituidos de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 10 átomos de carbono, y pueden estar interrumpidos por átomos de oxígeno o azufre o por grupos amino.

7. Uso del tejido o del injerto compuesto según la reivindicación 6 como modelo *in vitro* para interacciones de medicamento-tejido-órgano.

8. Uso de la matriz de fibra definida en la reivindicación 1 para la preparación de un apósito para protección de heridas o un vendaje para protección de heridas.

9. Apósito de protección de heridas o vendaje de protección de heridas que contiene la matriz de fibra definida en la reivindicación 1.

10. Procedimiento para la provisión de una estructura directriz para el crecimiento celular o para la acumulación de componentes de matriz extracelular y de tejido que comprende el uso de la matriz de fibra definida en la reivindicación 1.

11. Estructura directriz para el crecimiento celular o para la acumulación de componentes de matriz extracelular y de tejido que comprende la matriz de fibra definida en la reivindicación 1.