



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 313 072**

51 Int. Cl.:
A61L 27/50 (2006.01)
A61F 2/02 (2006.01)
C12N 11/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04775510 .3**
96 Fecha de presentación : **04.10.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1667746**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.2006**

54 Título: **Implante bioartificial y su uso y método para reducir el riesgo de formación de tejido conjuntivo tras el implante.**

30 Prioridad: **02.10.2003 SE 0302599**

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: **Tikomed AB.**
Box 81
260 40 Viken, SE

72 Inventor/es: **Bruce, Adam;**
Bruce, Lars;
Nilsson, Bo y
Korsgren, Olle

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 313 072 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 bioartificial y su uso y método para reducir el riesgo de formación de tejido conjuntivo tras el implante.

5 Campo de la invención

El campo técnico de la presente invención implica implantes bioartificiales basados en una barrera semipermeable.

Antecedentes de la invención

10 En la técnica de trasplantes de órganos se conoce que el cuerpo humano se opone al trasplante de un órgano/tejido mediante fenómenos de rechazo producidos por la defensa inmunitaria del cuerpo. Con el fin de evitar los medica-
mentos inmunosupresores (efectos secundarios, deterioro de la defensa inmunitaria) se han desarrollado implantes
15 bioartificiales que comprenden el tejido/las células del donante que han de implantarse y una barrera semipermeable o “filtro” que es para permitir la difusión de nutrientes y oxígeno desde el cuerpo del receptor hasta el tejido/las células del donante implantadas (es decir, trasplantadas), pero no la difusión de los mecanismos de defensa inmunitaria del receptor (células), mientras que al mismo tiempo permitirá la difusión de sustancias deseables producidas por el tejido/las células del donante hasta el cuerpo del receptor. Ejemplos en la bibliografía de patentes relacionados con tales implantes bioartificiales incluyen los documentos US-A-6.632.244 y WO 02/02745, que tratan particularmente el implante de islotes de Langerhans aislados (páncreas bioartificiales) para la producción de insulina en el cuerpo del receptor. El documento US 6.632.244 también trata el riesgo de fibrosis (crecimiento de tejido conjuntivo) en el cuerpo del receptor, lo que da como resultado que los poros de la barrera se cubran por tejido conjuntivo, por lo que el implante “se muere de hambre” (hipoxia), ya que no recibe oxígeno y nutrientes del cuerpo del receptor. Este fenómeno se produce en materiales de barrera que no son biocompatibles. Según esta última patente, se evita esta inconveniencia con un implante biocompatible en la forma de una lámina fina de tres componentes, (a) un núcleo, que consiste en tejido vivo, factores tróficos y células nodriza, un polímero de alginato reticulado con, por ejemplo, calcio, y una red fibrilar para resistencia, (b) un recubrimiento de polímero de alginato reticulado con calcio para el control de la permeabilidad y (c) un recubrimiento que también consiste en polímero de alginato reticulado. Se recomienda que el espesor del implante no supere los 400 μm .

30 En el documento US-5.876.742 se da a conocer un trasplante que también está recubierto con alginato (múltiples capas). Se dice que el recubrimiento no es fibrogénico. El espesor del recubrimiento es de 20-200 μm .

35 El documento US-A-5.782.912 da a conocer un implante con una pared que consiste en una primera membrana porosa, que es proximal al tejido del receptor y que se dice que favorece la formación de estructuras vasculares en una superficie de contacto con la membrana del receptor y que evita la formación de tejido conjuntivo. El implante también tiene una segunda membrana porosa, que forma un espacio inmunoaislado. El espacio encierra tejido, islotes pancreáticos, que deben protegerse de entrar en contacto con las células del receptor. La segunda membrana permite la difusión de componentes que se generan por el tejido encerrado, produciendo insulina, por ejemplo. La segunda membrana también permite la difusión de nutrientes desde el receptor hasta el espacio con el fin de dotar al tejido de nutrientes. Las membranas están fabricadas de polímero y la primera membrana tiene una estructura porosa tridimensional especial. Esta publicación de patente afirma que “Los implantes médicos biocompatibles conocidos están compuestos por materiales cerámicos y metales. Suponiendo que estos materiales pudieran manipularse para proporcionar las estructuras tridimensionales descritas en el presente documento, también serían útiles en la presente invención”.

50 El documento US-A-5.782.912 también da a conocer el uso del dispositivo como un recubrimiento sobre un sensor permanente y sobre un catéter permanente, como medio para el transporte de factores fisiológicos hasta sensores permanentes, como medio para el transporte de fármacos desde una cámara o catéter hasta el tejido del receptor y como medio para la encapsulación de las células injertadas para el tratamiento de deficiencias celulares y moleculares (inmunoaislamiento).

55 El documento US-B-6372244 da a conocer un implante bioartificial, en el que la barrera de alginato semipermeable está recubierta opcionalmente con un gel de alginato biocompatible. Las dimensiones de dicho implante son tales que puede mantenerse la viabilidad celular mediante la difusión pasiva de nutrientes y, preferiblemente, tales que puede mantenerse una alta densidad celular.

60 Los implantes descritos anteriormente y otros implantes basados en barreras semipermeables son de diseño complicado y difíciles de producir. Hay razones para creer que estas circunstancias no dan como resultado implantes muy reproducibles con las propiedades deseadas. También hay razones para creer que la barrera de vascularización de los implantes conocidos no es óptimamente eficaz para evitar la fibrosis, puesto que no se tiene en cuenta un espacio relleno de líquido entre el tejido conjuntivo y la barrera.

Objeto de la invención

65 Un objeto de la invención es proporcionar tal implante semipermeable bioartificial del tipo descrito anteriormente, es decir, que tiene la propiedad de tener vascularización, inhibir el crecimiento del tejido conjuntivo (fibrosis), ser de diseño más sencillo y más fácil de producir que los implantes conocidos.

Sumario de la invención

El objeto se logra mediante un implante que tiene las características de la reivindicación 1. Las realizaciones ventajosas tienen las características definidas en las reivindicaciones dependientes.

La invención se basa en el sorprendente descubrimiento de que si se dota una barrera semipermeable convencional, "filtro", "membrana", adaptada para implantarse en el cuerpo humano y que puede dejar que difundan a su través selectivamente nutrientes, oxígeno, otros gases, sustancias tisulares/celulares, líneas celulares, pero no mecanismos de defensa inmunitaria, de un recubrimiento permeable de metal bioactivo o biocompatible, se eliminará significativamente el problema de fibrosis.

Los experimentos realizados dan razones para creer que este efecto que contrarresta la fibrosis resulta del hecho de que los vasos sanguíneos en el receptor, en los que se implanta la barrera con el recubrimiento bioactivo, son "atraídos" hacia la superficie del recubrimiento y crecen a lo largo del mismo. Como resultado, se bloqueará el crecimiento de tejido conjuntivo, fibrosis, cerca de esta superficie, y tal crecimiento de tejido conjuntivo no tendrá tiempo para comenzar de nuevo antes de que los vasos sanguíneos crezcan cerca de la superficie del recubrimiento bioactivo. Los vasos sanguíneos y el crecimiento de los vasos sanguíneos cerca de la superficie del recubrimiento bioactivo dan como resultado a su vez el hecho de que puedan transportarse (difundir) nutrientes y oxígeno desde los vasos sanguíneos a través del implante sin obstáculos por parte del tejido conjuntivo.

"Atracción" no debe interpretarse aquí como una expresión estrictamente científica, dado que todavía no se ha establecido el mecanismo tras el efecto. La expresión significa más bien establecer el hecho de que, según los hallazgos, los vasos sanguíneos no crecen (crecen insuficientemente) en y cerca de la superficie de una barrera convencional (denominada biocompatibles o no) aunque los vasos sanguíneos lo hacen cerca de un recubrimiento de este tipo en una barrera convencional que consiste en metal bioactivo.

Debe observarse que el recubrimiento de metal no debe considerarse una barrera semipermeable además de la barrera semipermeable convencional sobre la que se deposita el metal. Esto es contrario a la membrana de polímero o capa de alginato en las patentes mencionadas anteriormente, lo que añade un efecto de vascularización, inhibición de la fibrosis a la membrana o barrera semipermeable subyacente. La capa de polímero/alginato es semipermeable por sí misma y produce la permeabilidad del implante que es una permeabilidad diferente de la de la barrera semipermeable subyacente. El recubrimiento de metal de un implante según la invención no tiene un efecto de este tipo.

Ejemplo 1

En las figuras 1 y 2 se ilustra la diferencia en lo que se refiere al crecimiento de tejido conjuntivo en relación con un implante de una barrera semipermeable sin un recubrimiento de metal bioactivo y, según la invención, con un recubrimiento de metal bioactivo.

La figura 1 es una fotografía realizada con microscopio óptico que ilustra un implante convencional, que comprende los islotes de Langerhans 1 incrustados en una barrera de alginato 2, implante que está en un estado trasplantado. La capa designada con 3 se identifica como tejido conjuntivo. La fotografía muestra que el tejido conjuntivo 3 está colocado cerca del implante, entre el implante y el tejido/vaso sanguíneo 4 del receptor.

La figura 2 muestra un implante que consiste en una barrera semipermeable 2' convencional que en un lado está recubierta, según la invención, con un recubrimiento de titanio T. El componente designado con 4' se identifica como un vaso sanguíneo. Éste está colocado cerca del recubrimiento de titanio T e incluso penetra ligeramente en el recubrimiento. No hay tejido conjuntivo entre el vaso sanguíneo y la barrera. Apenas hay ningún vaso sanguíneo en el otro lado de la barrera, que no tiene recubrimiento de titanio.

Realizaciones de la invención

Barrera semipermeable

La barrera semipermeable del implante, barrera que está fabricada de un material de polímero, con las propiedades anteriores con respecto a los transportes mencionados anteriormente, puede ser de un tipo de la técnica anterior, por ejemplo, según el documento US 6.372.244 mencionado anteriormente, o algún otro material de un tipo compatible con el tejido, por ejemplo GoreTex®. Ya están disponibles en el mercado barreras semipermeables de otros materiales, tales como hidratos de carbono, celulosa, plástico (por ejemplo policarbonato), hidrogeles, comercializadas, por ejemplo, por Millipore Inc, Baxter Inc, Amicon y Pall Corporation. Se comercializan o, bajo solicitud, se producen con diferentes tamaños de poro dependiendo de qué va a bloquearse o dejarse pasar a su través. En el mercado existen, por ejemplo, barreras semipermeables que bloquean la difusión de células (defensa inmunitaria), pero dejan pasar a su través moléculas (nutrientes y oxígeno así como sustancias del cuerpo del receptor en el que se implanta la barrera) y sustancias del órgano/parte de órgano/tejido del donante que están encerradas en la barrera hasta el cuerpo del receptor, por ejemplo, insulina producida por los islotes de Langerhans implantados en el cuerpo del receptor. La barrera puede estar en la forma de una lámina, en la que está incrustado el tejido o las células que va(n) a implantarse, o en la forma de un recipiente (bolsa, manguito) en el que están encerradas las células/el tejido que va(n) a implantarse. En este caso, el recubrimiento bioactivo está dispuesto al menos en la parte exterior del recipiente.

ES 2 313 072 T3

Recubrimiento de metal bioactivo y deposición del mismo

El recubrimiento de metal bioactivo del implante debe ser permeable, es decir, debe tener poros/aberturas que dejen pasar a su través (difusión) nutrientes, oxígeno y sustancias tisulares/celulares, es decir, el recubrimiento no debe interferir con la función y el fin de la barrera semipermeable. Sin embargo, no es necesario que el tamaño del poro evite la difusión de la defensa inmunitaria; la barrera semipermeable se ocupa de esto. Por tanto, la permeabilidad del recubrimiento debe ser al menos tan grande como la de la barrera (aunque teniendo en cuenta el pequeño efecto del recubrimiento de metal sobre las paredes de los poros de la barrera semipermeable). El recubrimiento puede consistir en polvo/polvo fino, depositado sobre la barrera mediante algún procedimiento de atomización de la técnica anterior, o técnica de película fina tal como evaporación (PVD), bombardeo catódico, o estar en la forma de una red o una lámina metálica perforada (por ejemplo mediante láser) que está unida de alguna manera adecuada, por ejemplo, adhiriéndose a la barrera usando un adhesivo biológico o soldado con láser a la misma. También es un método aceptable unir la lámina metálica mediante cosido. Otra opción es el "rociado" de granos sobre la barrera. Cuando se escoge un método para depositar el recubrimiento sobre la barrera, naturalmente debe tenerse en cuenta el carácter del material de la barrera, especialmente la resistencia a la temperatura.

El recubrimiento debe ser sustancialmente continuo, mediante lo que se quiere decir que debe evitarse que el tejido conjuntivo crezca sobre la barrera semipermeable subyacente. Aunque este requisito apenas crea problemas si el recubrimiento consiste en una lámina metálica, debe prestarse atención al requisito si el recubrimiento se deposita sobre la barrera semipermeable utilizando un método en el que el recubrimiento está compuesto de partículas depositadas, por ejemplo, mediante bombardeo catódico, evaporación, precipitación química. Por tanto, debe garantizarse que el recubrimiento de material bioactivo sobre la barrera semipermeable es uniforme y sin grumos significativos que pudieran producir el crecimiento de tejido conjuntivo. Por otra parte, también debe garantizarse que el requisito de ausencia de grumos en el recubrimiento no conduzca a la exageración en la deposición, de modo que el recubrimiento llegue a ser excesivamente grueso y, por tanto, obstruya los poros en la barrera semipermeable.

Se ha encontrado que se logran excelentes resultados (transporte tal como se estableció anteriormente y prevención de fibrosis) usando una técnica de deposición actual, con un espesor del recubrimiento de metal de desde aproximadamente 5 nm y más, más preferiblemente de aproximadamente 50-250 nm, independientemente del tamaño de poro de la barrera.

Con referencia a lo que se estableció anteriormente, debe observarse que, según la invención, no puede excluirse que las partículas del material bioactivo penetren cuando se están depositando en los poros/las aberturas de la barrera, reduciéndolos/reduciéndolas por tanto, siempre que los poros/las aberturas permanezcan para dicho transporte o difusiones.

Metal bioactivo

Mediante metal bioactivo se quiere decir metal biocompatible que, además de biocompatibilidad, puede, tal como se mencionó anteriormente, "atraer" tejido y anclarlo a sí mismo. Tales materiales son titanio, zirconio, tántalo y aleaciones adecuadas de los mismos, tal como ya se conoce. Según la invención se prefiere el titanio.

Ejemplo 2, figura 3

Se depositó un recubrimiento de titanio sobre un lado de una barrera semipermeable de celulosa, que consiste en Diaflo YM5 LOTE AN 01383A de Amicon. La deposición se produjo mediante una técnica de evaporación en un evaporador de Edwards Inc. El recubrimiento se depositó con un espesor de 30 nm. El resultado se muestra en la figura 3 a partir de la cual es evidente que los poros de la barrera de celulosa no están obstruidos por las partículas de titanio, es decir, la estructura de superficie de la barrera no se ha cambiado sustancialmente por el recubrimiento. La figura 2 muestra esta barrera con un recubrimiento como un implante en un ratón, un mes tras el implante.

Ejemplo 3

Se repitió el ejemplo usando un filtro de Millipore Inc, tipo SS 3,0 μm . Se obtuvieron los mismos resultados que en el ejemplo 1.

Aspectos adicionales sobre la invención

Las ideas básicas de la invención no sólo pueden aplicarse a barreras semipermeables que encierran tejido/células del cuerpo del donante que va(n) a trasplantarse en un receptor, que sobreviven allí mediante el suministro de nutrientes/oxígeno desde el cuerpo del receptor. La idea de la invención también puede aplicarse a instrumentos, elementos de medición, etc., que han de insertarse en el cuerpo vivo para permitir el transporte de sustancias en general a través de una barrera semipermeable desde lados opuestos de la pared de la barrera. Un ejemplo de una aplicación de este tipo es un sensor que detecta azúcar en sangre con una barrera semipermeable alrededor del elemento sensor que está implantado en cuerpo humano y conectado a una bomba de insulina para administrar insulina según el contenido de azúcar en sangre detectado mediante un conjunto de infusión insertado en el cuerpo y también dotado de una barrera semipermeable según la invención. El problema de la invención, es decir, evitar el crecimiento de tejido conjuntivo

ES 2 313 072 T3

cerca de la barrera, también se resuelve en tales casos mediante un recubrimiento de titanio permeable, tal como se describió anteriormente.

5 Ejemplos de otras aplicaciones de la invención son la secreción de fármacos (quimioterapia, analgésicos, etc.), trasplante de órganos (riñón, hígado, etc.), células en bolsas que producen eritropoyetina, factores de coagulación, hormona de crecimiento, interferón α , parathormonas, insulina, etc., órganos artificiales (por ejemplo, células hepáticas), técnica de microdiálisis.

10 Ni que decir tiene que la invención puede aplicarse a seres humanos así como a animales.

El recubrimiento de metal puede consistir en una o más capas de metal depositadas por separado (polvo o lámina metálica) y la(s) capa(s) de titanio puede(n) estar en el implante en una construcción de intercalación con la(s) barrera(s), si se desea para el transporte selectivo de sustancias a través del implante.

15 Más ejemplos

Ejemplos 4 y 5

20 Las figuras 4a-4c y 5a-5c ilustran estudios sobre barreras semipermeables convencionales (membranas) con los nombres comerciales TF-200 y Versapor[®]-200 de Pall Corporation. Se investigaron las estructuras de membranas recubiertas con Ti y no recubiertas usando un microscopio LEICA M76 con una fuente de luz externa. No pudo detectarse ningún cambio en la estructura cuando se recubrieron las membranas con una capa de Ti en comparación con las membranas no recubiertas. También se estudió la estructura de la membrana tras la incubación de las membranas recubiertas con Ti en disolución acuosa y no se observó ningún cambio. Por tanto, se mantenía la estructura de la membrana tanto tras el procedimiento de recubrimiento como tras la siguiente exposición a disolución acuosa. La figura 4a ilustra la membrana TF-200 sin modificación, es decir, sin capa de Ti, la figura 4b ilustra la membrana TF200 recubierta con una capa de Ti seca y la figura 4c ilustra la membrana TF-200 recubierta con una capa de Ti húmeda. La figura 5a ilustra la membrana Versapor[®] 200 sin modificación, es decir, sin capa de Ti, la figura 5b ilustra la membrana Versapor[®] 200 recubierta con una capa de Ti seca y la figura 5c ilustra la membrana Versapor[®] 200 recubierta con una capa de Ti húmeda.

Ejemplos 6 y 7

35 Las figuras 6a-6d y 7a-7c ilustran el rendimiento de la diálisis, utilizando membranas Versapor[®] 200 y HT-200 de Pall Corporation. La figura 6a ilustra la configuración de la prueba de rendimiento de la diálisis, con un vaso de precipitados 10, una cámara de diálisis 11, una membrana 12 y un agitador magnético 13. Se llenó la cámara de diálisis 11 con 1 ml de sangre humana que contenía glucosa 0,5 M e insulina 87,5 $\mu\text{g/l}$ (2,5 U/L) y se montó la membrana en la cámara. Se llevó a cabo la diálisis en un vaso de precipitados lleno con 50 ml de PBS. Se recogieron las muestras a los 0, 15, 30, 60, 120, 180, 240 y 300 min y se analizaron para determinar la absorbancia a 280 nm que muestra la concentración de glucosa, la concentración de proteínas y el contenido en IgG. No pudo encontrarse ninguna diferencia en el rendimiento de la diálisis entre las membranas Versapor[®] 200 y HT 200 no recubiertas y recubiertas con Ti. La figura 6b ilustra la diálisis de glucosa a través de la membrana Versapor[®] 200, la figura 6c ilustra la diálisis de proteínas a través de la membrana Versapor[®] 200 y la figura 6d ilustra la diálisis de IgG a través de la membrana Versapor[®] 200. La figura 7a ilustra la diálisis de glucosa a través de la membrana HT-200, la figura 7b ilustra la diálisis de proteínas a través de la membrana HT-200 y la figura 7c ilustra la diálisis de IgG a través de la membrana HT-200.

Ejemplo 8

50 Un dispositivo TheraCyte[™], véase la figura 8a, es básicamente una bolsa formada entre dos láminas de membranas. Cada lámina está constituida por tres capas, una capa exterior de poliéster tejido, una capa media de PTFE con tamaño de poro de 5 μm y una capa interior de PTFE con tamaño de poro de 0,45 μm . Se supone que las dos capas exteriores funcionan como una guía para la formación de vasos sanguíneos. La capa interior es una capa aislante para la aislar las células interiores de las exteriores.

55 Se estudió el dispositivo TheraCyte[™] anterior antes y después de recubrir con una o dos capas de Ti, usando un microscopio LEICA M76 con una fuente de luz externa y un microscopio óptico Nikon Eclipse E600. No pudo observarse ningún cambio en la estructura del dispositivo debido al procedimiento de recubrimiento con Ti. La figura 8b ilustra el dispositivo sin modificación (sin recubrimiento de Ti), la figura 8c ilustra el dispositivo con una capa de Ti y la figura 8d ilustra el dispositivo con dos capas de Ti. Las figuras 8e-8g ilustran el dispositivo sin modificación, con una capa de Ti y con dos capas de Ti, respectivamente. Las figuras 8h-8j ilustran el dispositivo sin modificación, con una capa de Ti y con dos capas de Ti, respectivamente. Las figuras 8k-8m ilustran el dispositivo sin modificación, con una capa de Ti y con dos capas de Ti, respectivamente.

65 Se llevó a cabo la diálisis con los dispositivos anteriores en NaCl al 0,9%. Se introdujeron en el dispositivo insulina y glucosa marcada radiactivamente, respectivamente. Se recogieron muestras a los 0, 15, 30, 60, 120 y 180 minutos tras el comienzo de la diálisis. Se detectó la glucosa usando un contador de centelleo líquido y la insulina usando un inmunoensayo enzimático de iso-insulina (EIA). Resultado: véanse las figuras 8n y 8o. La figura 8n ilustra la diálisis de glucosa a partir del dispositivo TheraCyte[™]. El número indica el número de capas de Ti recubiertas sobre

ES 2 313 072 T3

el dispositivo. K indica un dispositivo no modificado. La figura 8o ilustra la diálisis de insulina a partir del dispositivo TheraCyte™. El número indica el número de capas recubiertas sobre el dispositivo. Control indica un dispositivo no modificado.

5 Se implantaron los dispositivos TheraCyte™ en ratas LEWIS macho. Tras 17 días, se extrajeron los dispositivos. A nivel macroscópico, el dispositivo no recubierto está rodeado por una cápsula que contiene líquido de sueros. Las secciones transversales revelan la existencia de un contacto tisular más estrecho para el dispositivo TheraCyte™
10 recubierto con Ti que para el dispositivo no recubierto. Véanse las figuras 8p-8s, desde la parte superior: figura 8p dos capas de Ti, figura 8r control (no recubierto, no modificado), figura 8s una única capa de Ti. La figura 8t ilustra una sección transversal del dispositivo control (no modificado, sin recubrimiento de Ti), la figura 8u ilustra una sección transversal del dispositivo con una capa de Ti y la figura 8v ilustra una sección transversal del dispositivo con dos capas de Ti.

15 Las figuras 9a y 9b ilustran bolsas TheraCyte™ implantadas en ratones bajo los músculos pectorales. Se dejaron las bolsas en el animal durante 41 días y después se inyectó en las bolsas una disolución de glucosa 30 mMol/l que contenía ¹⁴C-glucosa. Se extrajeron muestras de sangre tal como se indica en la figura X. La figura demuestra que el nivel de glucosa, tal como se refleja tanto mediante la concentración real como mediante la radiactividad, es constante a aproximadamente 10 mmol/l hasta 20 min, seguido por un aumento de hasta 25 mmol/l tras 75 min en el animal control con una bolsa no recubierta (círculos cerrados). En contraposición, los niveles de glucosa comienzan a elevarse
20 ya tras 5 min en los animales que han recibido una bolsa con un recubrimiento de titanio.

Este resultado está completamente de acuerdo con el hallazgo de que el recubrimiento de titanio proporciona una unión más estrecha con el tejido circundante, permitiendo así que la glucosa difunda directamente hacia los tejidos y los vasos sanguíneos circundantes. En contraposición, en el animal control, el contacto entre la bolsa y el tejido no
25 es estrecho, lo que crea una rendija entre el material y el tejido y una cápsula de tejido fibroso. La glucosa tiene que difundir hacia el fluido de la rendija y la cápsula de tejido fibroso antes de que alcance los vasos del tejido. Esto explica el retraso en el aumento de la concentración de glucosa.

30 La figura 10 ilustra parte de una bolsa TheraCyte™ implantada en un microscopio electrónico, con 11500 aumentos. La parte blanquecina de la izquierda es un filamento de la capa de poliéster tejido, la hilera negra cerca de la misma es el recubrimiento de Ti y el resto es tejido corporal, cerca del recubrimiento de Ti. El recubrimiento de Ti es de aproximadamente 100 nm de espesor.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Implante bioartificial que comprende una barrera semipermeable diseñada

- desde un lado para permitir la difusión o para evitar la difusión de sustancias/materiales/moléculas/células/líneas celulares predeterminadas hasta el otro lado opuesto de la barrera, y
- desde dicho otro lado opuesto para permitir la difusión o para evitar la difusión de sustancias predeterminadas que son iguales o diferentes de las sustancias/materiales/moléculas/células/líneas celulares mencionadas en primer lugar,

caracterizado porque la barrera semipermeable tiene un recubrimiento de superficie de un metal bioactivo, siendo permeable dicho recubrimiento de superficie para permitir o para evitar dichas difusiones.

2. Implante según la reivindicación 1, **caracterizado** porque dichas sustancias/materiales/moléculas/células/líneas celulares predeterminadas se producen en un cuerpo humano o en un cuerpo animal.

3. Implante según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque dicho recubrimiento de superficie es una red de dicho metal bioactivo.

4. Implante según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado** porque dicho metal bioactivo se selecciona de uno de titanio, zirconio, tántalo o una aleación de los mismos.

5. Implante según la reivindicación 4, **caracterizado** porque dicho metal bioactivo es titanio.

6. Implante según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, **caracterizado** porque el metal se aplica mediante un procedimiento de atomización, tal como bombardeo catódico o evaporación.

7. Implante según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **caracterizado** porque está en la forma de un recipiente.

8. Implante según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, **caracterizado** porque la barrera tiene dicho recubrimiento de superficie en ambos lados.

9. Implante según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, **caracterizado** porque el/los recubrimiento(s) tiene(n) un espesor de desde 5 nm, tal como 50-250 nm.

10. Implante según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, **caracterizado** porque dicha barrera semipermeable está diseñada,

- desde un lado para permitir la difusión de oxígeno y nutrientes celulares corporales desde el cuerpo de un receptor hasta el otro lado opuesto de la barrera en el que están situados los órganos/las células corporales de un donante, y
- desde dicho otro lado opuesto para permitir la difusión de sustancias seleccionadas de antemano, producidas por los órganos/las células corporales del donante.

11. Implante según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, **caracterizado** por un elemento sensor encerrado por dicha barrera semipermeable, por lo que dicha barrera semipermeable está diseñada,

- desde un lado para permitir la difusión de una sustancia hasta el otro lado opuesto de la barrera, siendo detectable dicha sustancia por dicho elemento sensor, y
- desde dicho otro lado opuesto para permitir la difusión de dicha sustancia.

12. Implante según la reivindicación 11, **caracterizado** porque dicha sustancia es azúcar en sangre y dicho elemento sensor es un elemento sensor que detecta azúcar en sangre.

13. Bomba de insulina que comprende:

- un implante bioartificial según la reivindicación 12; y
- un conjunto de infusión para administrar insulina basándose en un nivel de azúcar en sangre detectado por dicho elemento sensor que detecta azúcar en sangre de dicho implante bioartificial, por lo que dicho conjunto de infusión está dotado de una barrera semipermeable que tiene un recubrimiento de superficie de dicho metal bioactivo, siendo permeable dicho recubrimiento de superficie para permitir la difusión de insulina a través de dicha barrera semipermeable.

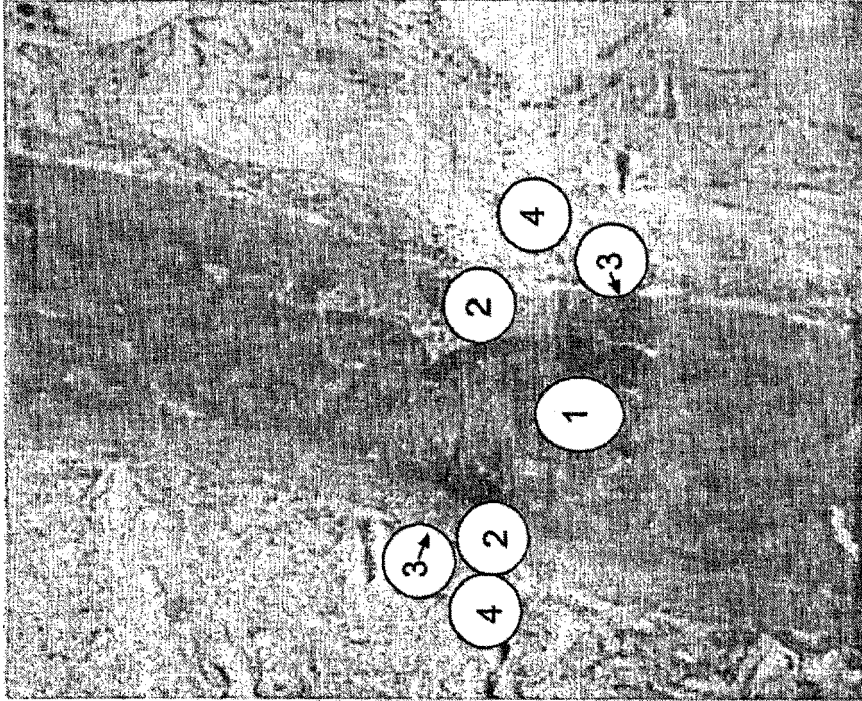


Fig. 1

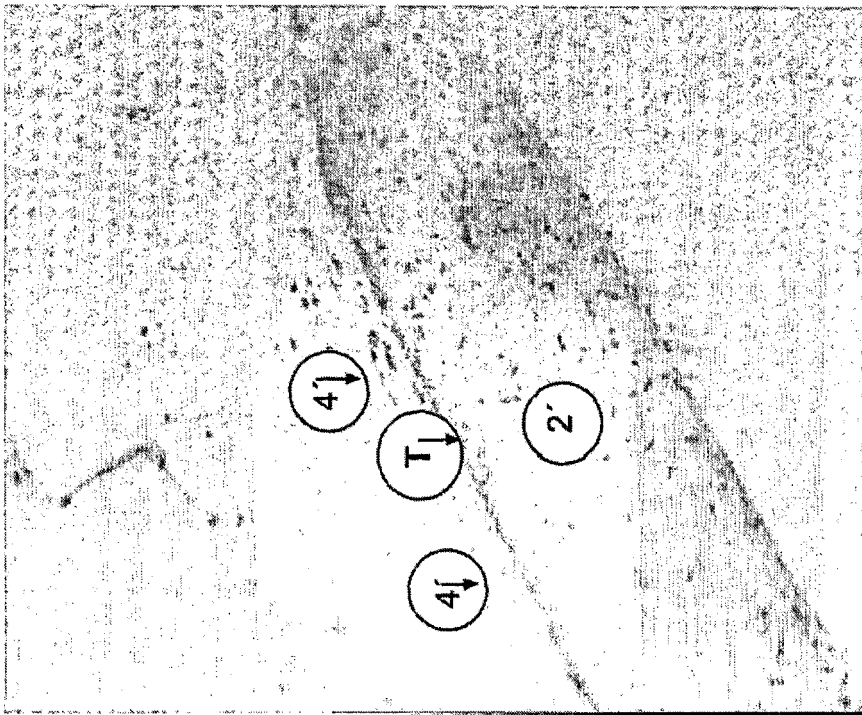


Fig. 2

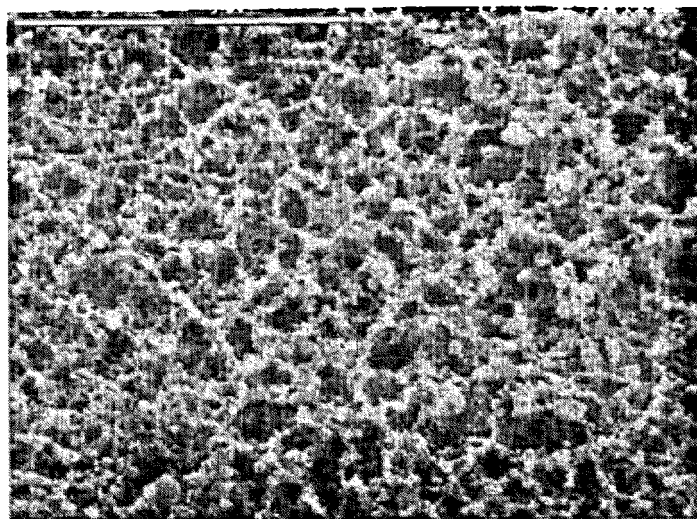


Fig. 3

Membrana TF-200



Fig. 4a

Fig. 4b

Fig. 4c

Versapor[®] 200



Fig. 5a

Fig. 5b

Fig. 5c

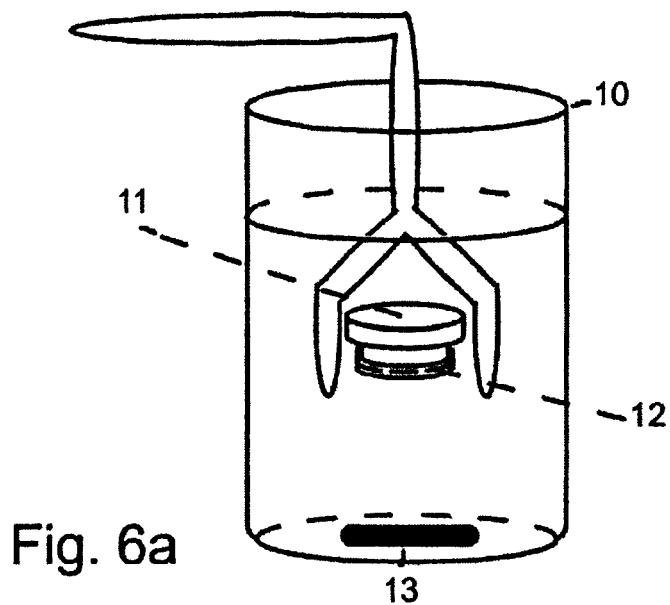
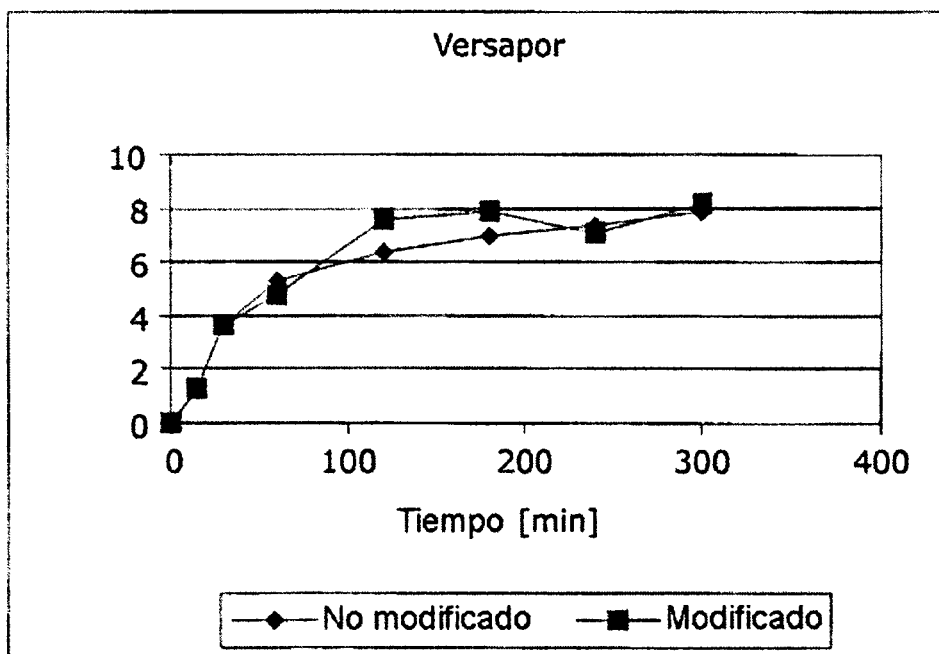


Fig. 6a

Versapor® 200

Fig. 6b



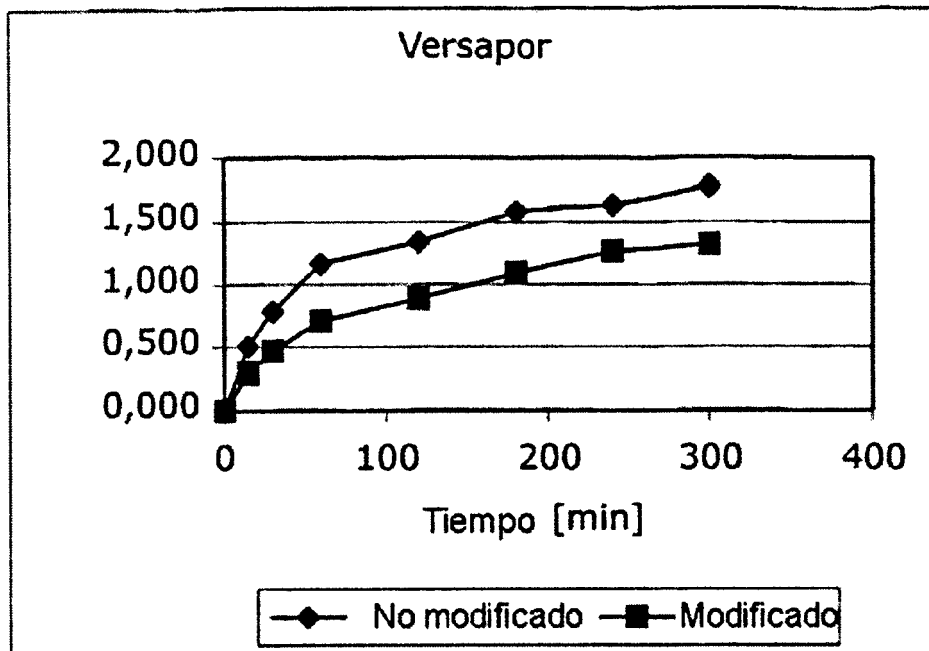


Fig. 6c

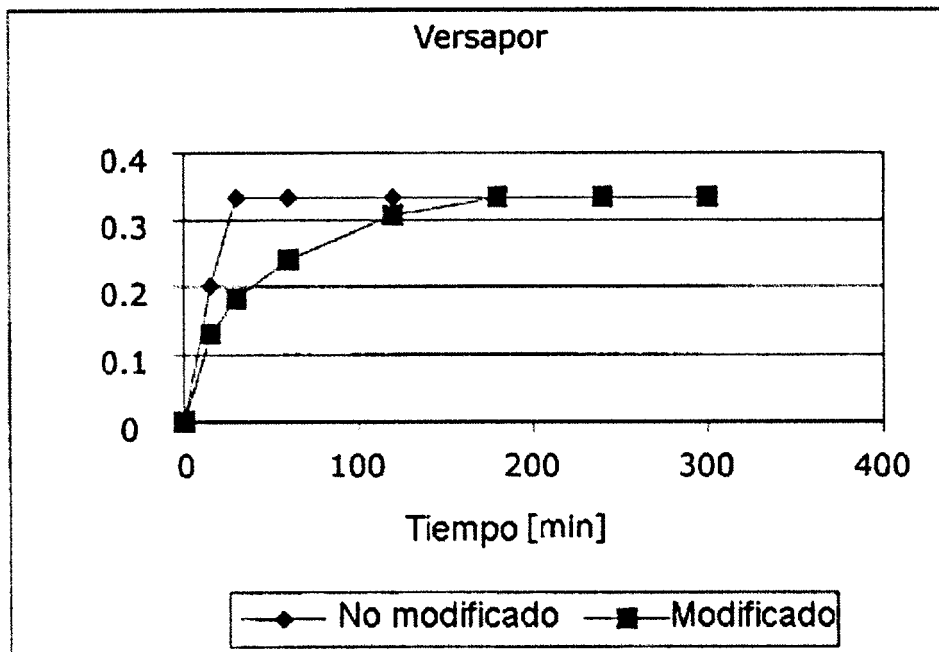


Fig. 6d

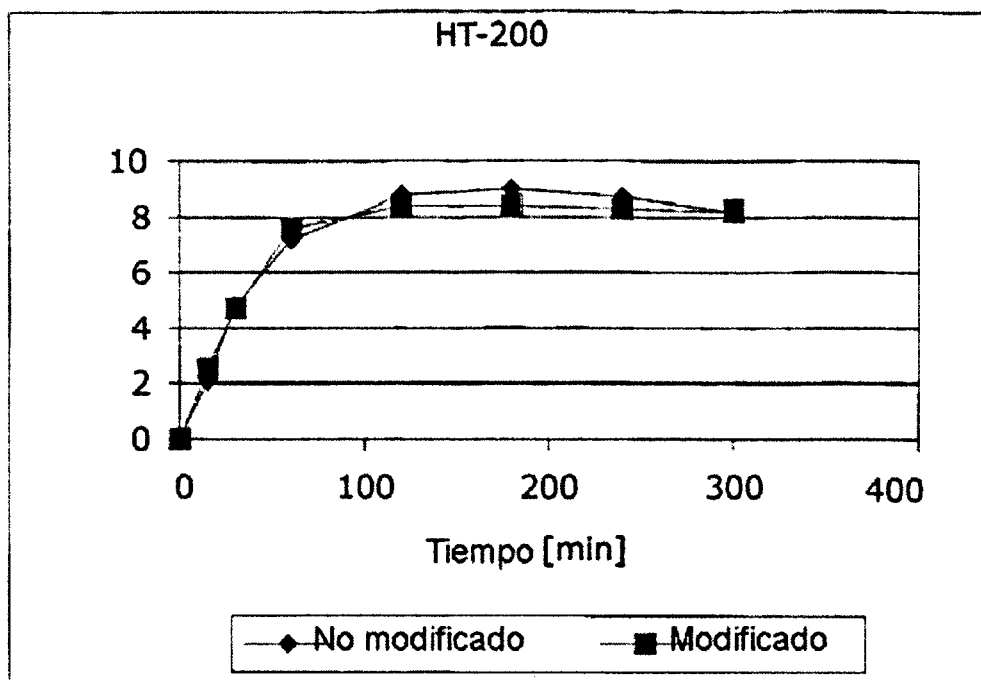


Fig. 7a

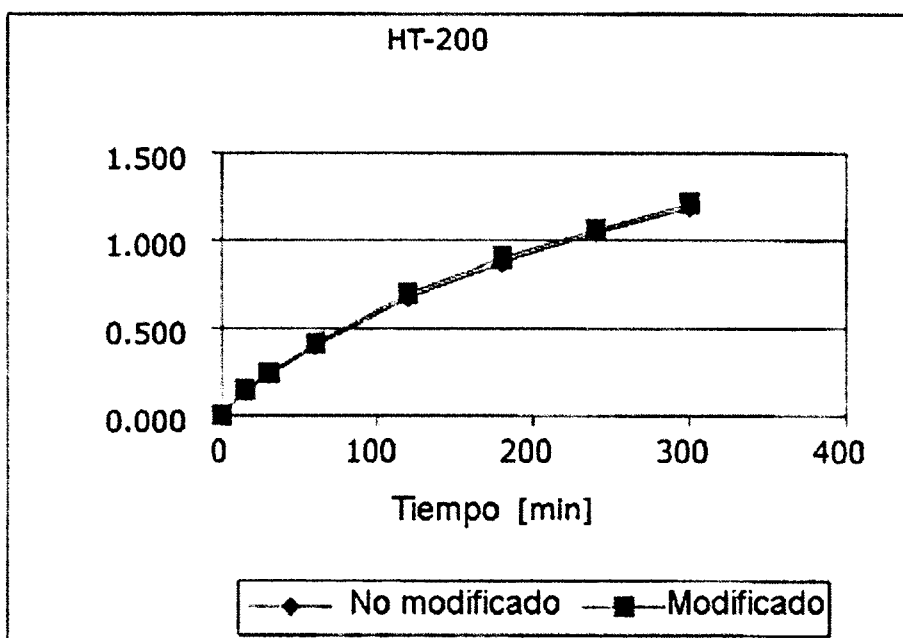


Fig. 7b

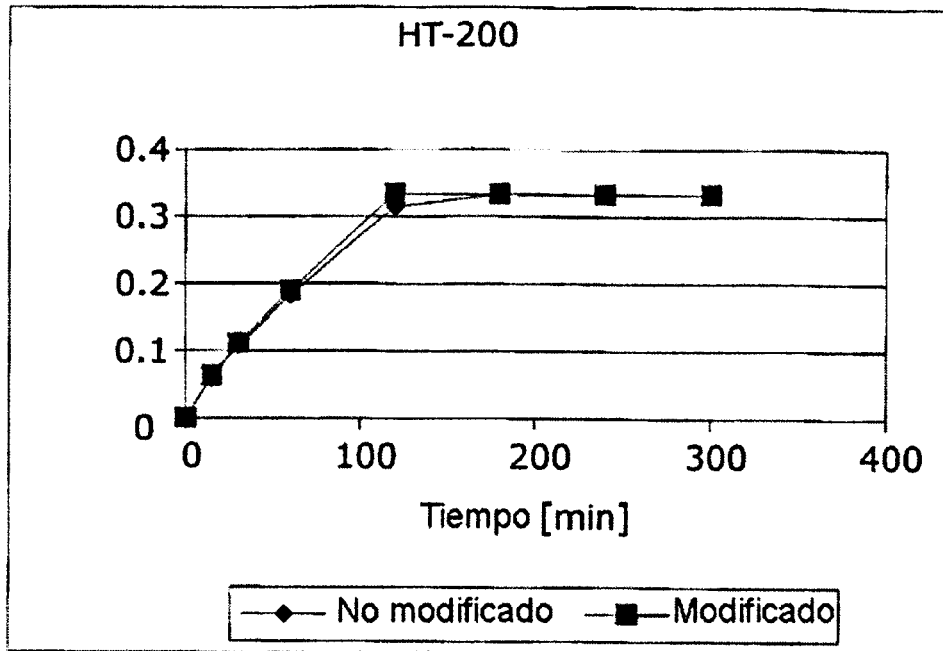


Fig. 7c

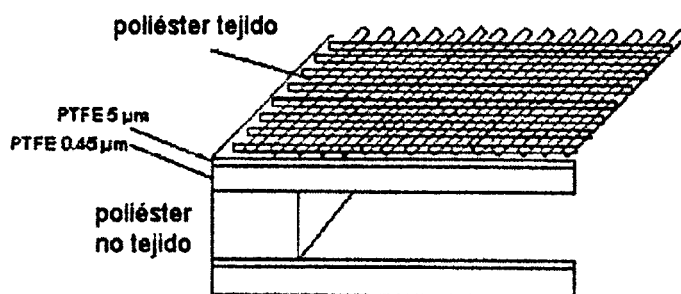


Fig. 8a

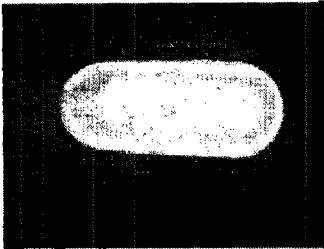


Fig. 8b

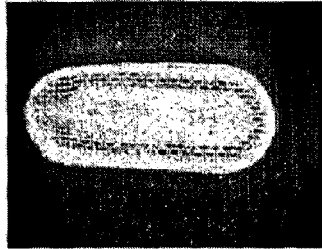


Fig. 8c

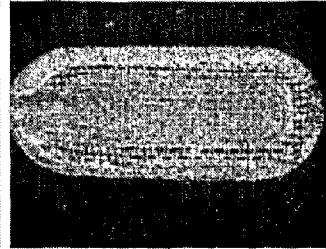


Fig. 8d

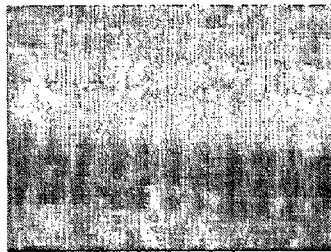


Fig. 8e

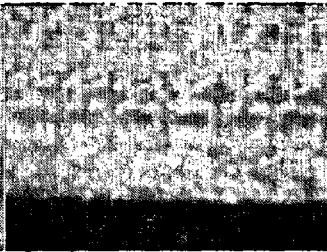


Fig. 8f

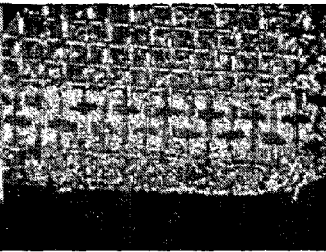


Fig. 8g

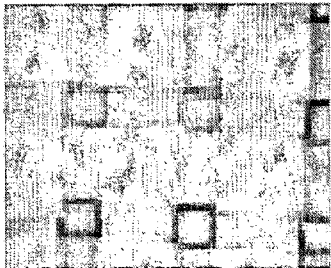


Fig. 8h

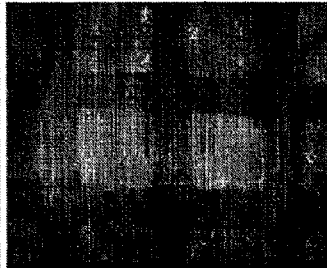


Fig. 8i

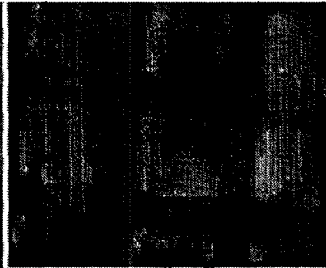


Fig. 8j



Fig. 8k



Fig. 8l

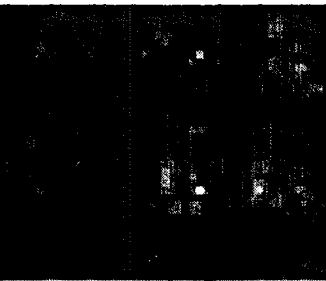
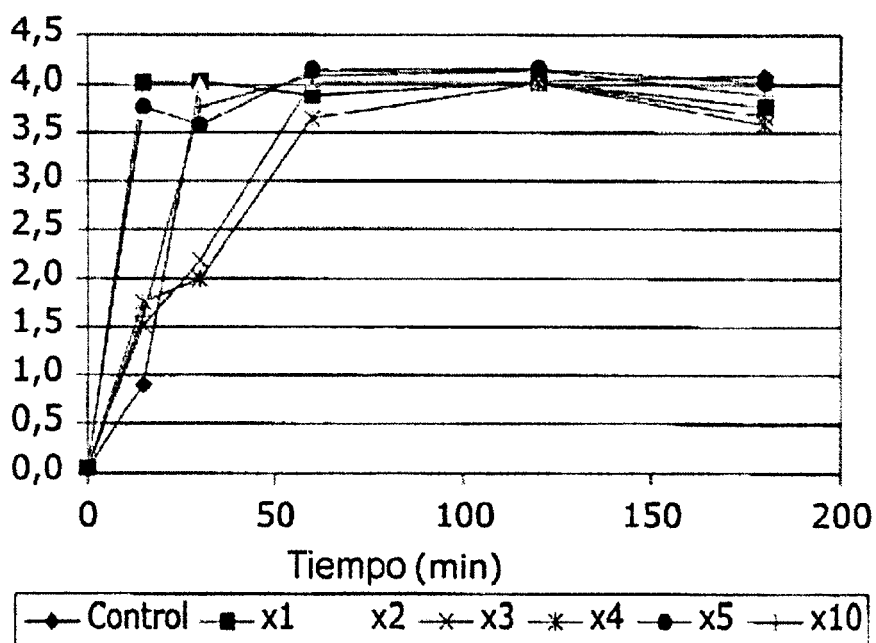
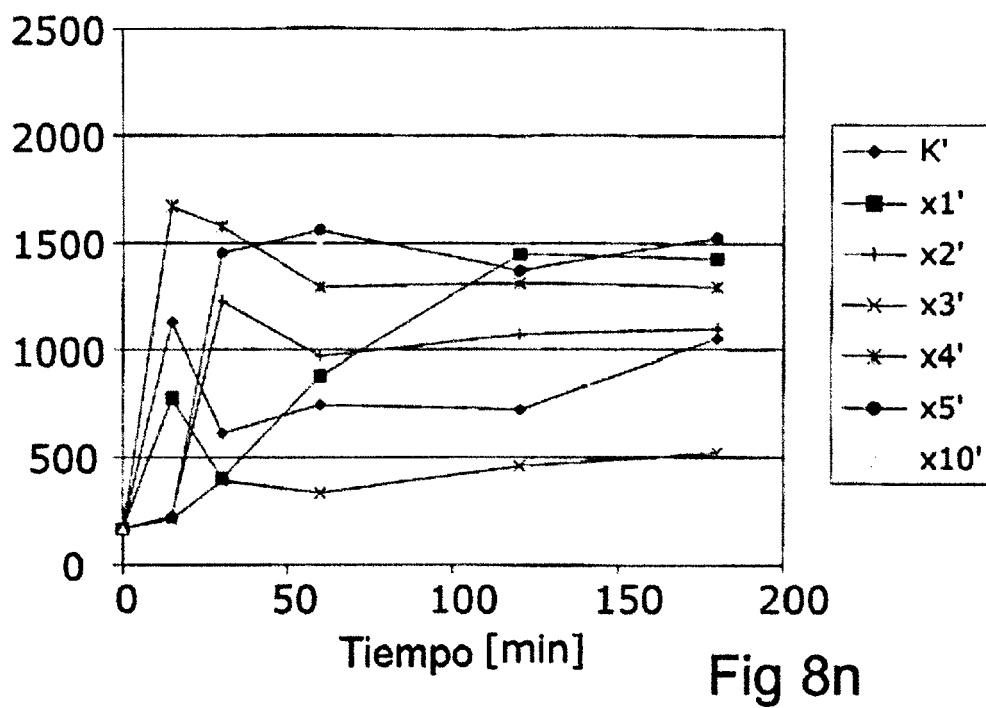


Fig. 8m



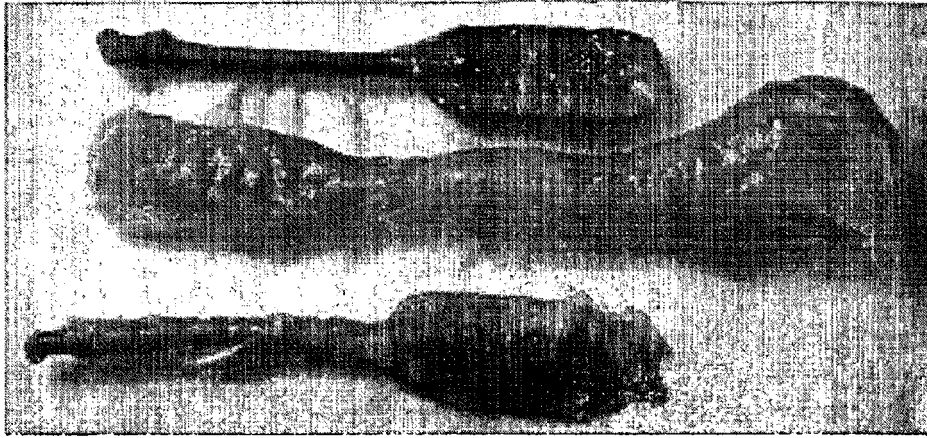


Fig 8p-8s

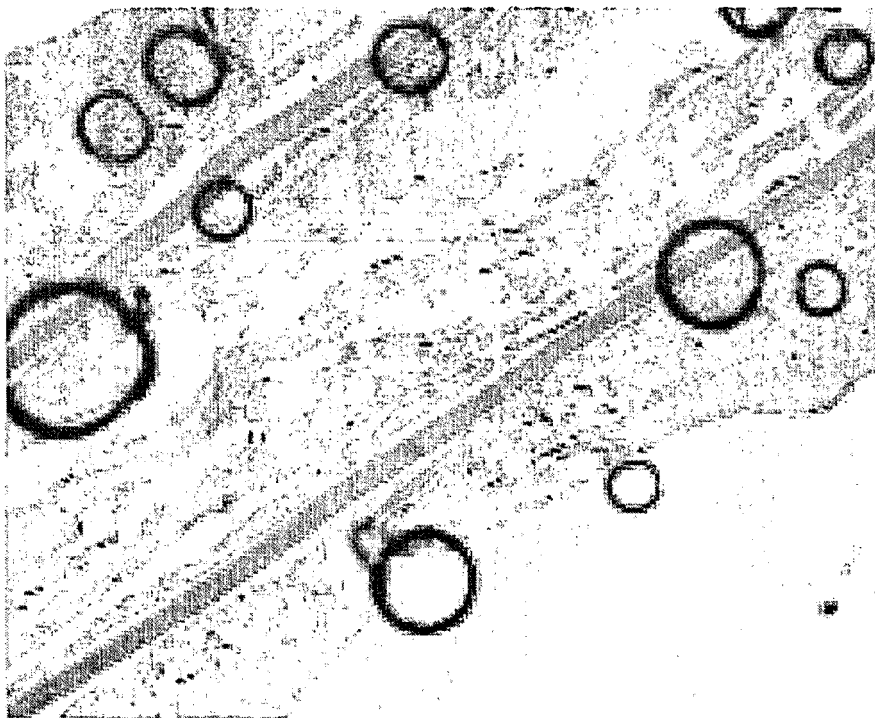


Fig 8t

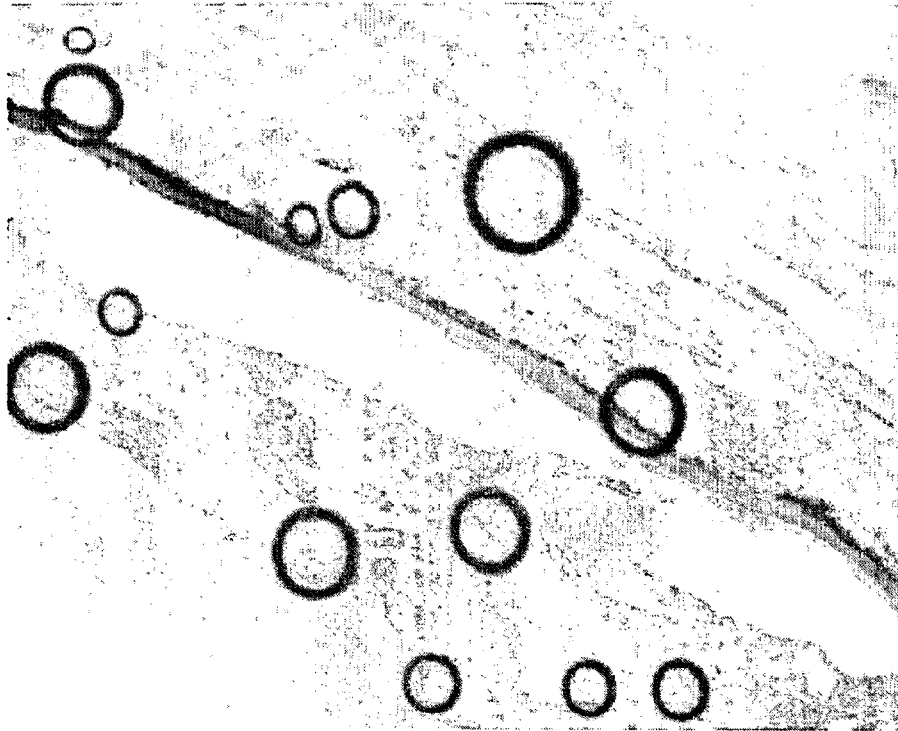


Fig 8u



Fig 8v

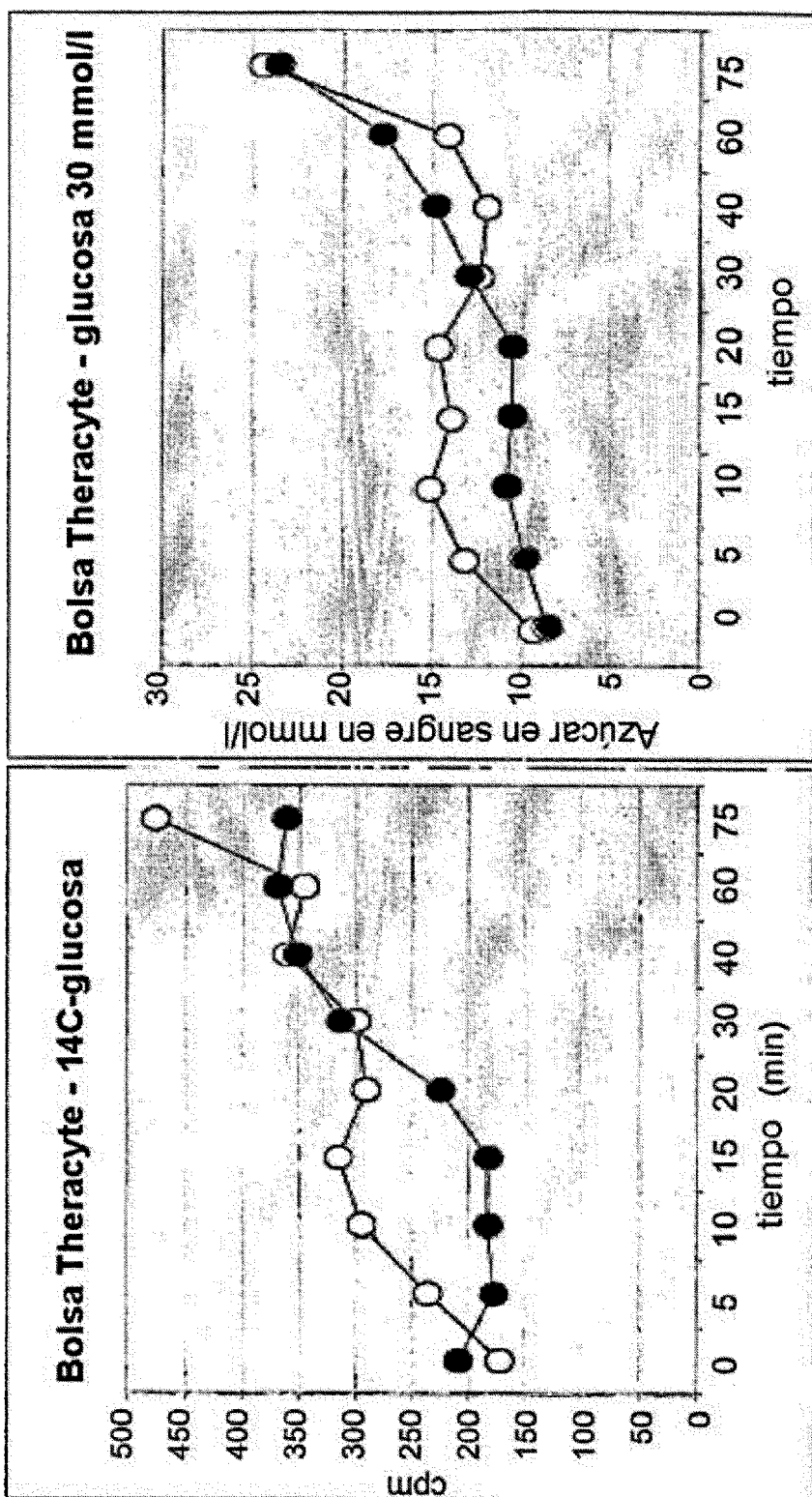


Fig. 9b

Fig. 9a



Fig. 10