

Dispositivo plano para favorecer el trasplante de material biológico

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5

Campo técnico de la invención

La presente invención se relaciona con el campo de la biomedicina, biotecnología, biomateriales y demás áreas relacionadas con el uso de dispositivos médicos particularmente a lo referente a implantes de células para la producción de factores biológicos para el tratamiento de enfermedades crónico degenerativas, o enfermedades causadas por alguna deficiencia de factores biológicos y más específicamente se refiere a un dispositivo generador de un sitio inmunológicamente privilegiado para el trasplante de cualquier tipo de línea celular, ya sea in vitro o in vivo.

15

Antecedentes de la invención

La deficiencia de un factor biológico en un individuo es la principal causa de la aparición de enfermedades crónicas degenerativas como la Diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson, hipotiroidismo, enfermedades hormonales, entre otras.

20

Los tratamientos tradicionales de algunas de estas enfermedades han consistido en la aplicación de los factores biológicos deficientes en los individuos o sustancias que estimulen su producción, generalmente mediante inyecciones de productos obtenidos por vía química o biotecnológica. Este tipo de tratamiento presenta varios inconvenientes, sobre todo en relación con la frecuencia y dosis de administración requeridas para mantener el factor en el nivel óptimo, lo cual es prácticamente imposible de lograr, sin embargo sigue siendo el método más utilizado al ser la opción más fácil y económica de llevarlo a cabo.

25

Para mejorar la biodisponibilidad del factor se han intentado desarrollar métodos, dispositivos y aparatos para la liberación controlada del mismo.

30

Una alternativa se refiere a bombas de dosificación del factor biológico en función del requerimiento o demanda del mismo, lo cual aunque se ha simplificado el uso de estos aparatos, el costo los hace que no estén accesibles para toda la

población, además que requieren de un compromiso del usuario para optimizar el funcionamiento de los mismos.

Otra alternativa que se ha intentado es el trasplante de células que producen el factor biológico, pero el contacto directo de las células con el cuerpo del receptor provocan una reacción de rechazo, que se manifiesta por la formación de tejidos que impiden el flujo de nutrientes, con la consecuente destrucción de las células, por lo cual la vida de las células trasplantadas es relativamente corta y la transferencia de los factores biológicos es limitada, y consecuentemente su efecto terapéutico es deficiente. Los tejidos que aparecen para rechazar los implantes están constituidos por células llamadas linfocitos, células plasmáticas y anticuerpos. La fibrocolágena es el medio para cubrir cuerpos extraños, aún cuando sean positivos.

Para tratar de evitar los problemas de rechazo derivados del trasplante directo de células, se han diseñado una diversidad de dispositivos que consisten generalmente de una cámara, reservorio o cápsula donde se colocan las células, de tal forma que éstas se encuentran aisladas y no tienen contacto con el sistema inmunológico del individuo evitando la generación de anticuerpos. Los dispositivos de trasplante que contienen las células son generalmente de polímeros naturales como la colágena y los alginatos, o polímeros sintéticos como poliacrilatos, vinil-acrilonitrilo, poli-xileno.

Por ejemplo, en la patente US 5'614,205 (Usala) se describe una matriz consistente de una membrana de poli-para-xileno y un cultivo de células que producen insulina para el tratamiento de la Diabetes mellitus. La membrana es de cierta porosidad que permite el paso de nutrientes y factores biológicos, pero impide el paso de los agentes inmunógenos. Se menciona que el material biocompatible no provoca el rechazo.

En la patente US 5'569,462 (Martinson et al.) se describe que la mortandad de las células productoras del factor biológico de interés, se debe a que los flujos de los nutrientes y de los desechos no son adecuados durante el periodo isquémico del trasplante. La alternativa propuesta consiste en utilizar un dispositivo con una cámara para células, donde dicha cámara está inmunoaislada con un material biocompatible, tal como el politetrafluoroetileno (PTFE) de un espesor de 15 micras y porosidad de 5 micras. Adicionalmente se requiere el uso de agentes inmunomoduladores tales como los agentes inmunosupresores como el ácido

micofenólico, ciclosporina, rapamacyn, etc., o como los agentes anti-inflamatorios como corticoesteroides. Además, es bien conocido que el uso de productos para reducir la respuesta inmune e inhibir el reconocimiento y rechazo de trasplantes y/o implantes, tales como la ciclosporina, tienen efectos negativos para la neovascularización, por lo que se incrementa la probabilidad de que el trasplante o implante no tenga éxito. Estos dispositivos no resuelven satisfactoriamente los diversos inconvenientes de los trasplantes ya mencionados, porque a pesar de ser materiales biocompatibles, continúa existiendo la formación de los tejidos y una inadecuada vascularización alrededor del dispositivo, en tiempos relativamente breves posteriores al implante, por lo que el flujo sanguíneo a los tejidos de esa región es muy bajo y por lo tanto la disponibilidad de los nutrientes también es baja.

Los materiales de construcción de los dispositivos, a pesar de ser permeables, constituyen una barrera adicional para el intercambio de nutrientes y el factor biológico entre las células trasplantadas y el cuerpo del paciente. Por ejemplo, la patente US 5'725,854 (Selawry) reclama un método para el tratamiento de enfermedades que comprende la administración de células Sertoli junto con células que producen el factor biológico. Con esto se busca crear un sitio inmunológicamente privilegiado. Es bien conocido que las células de Sertoli promueven la tolerancia inmunológica y contienen una cantidad elevada de elementos para proteger las células que producen el factor biológico y poder mantener por tiempo indefinido su funcionamiento. Sin embargo con esta alternativa no se elimina del todo el rechazo, por lo que sigue siendo necesario la administración de inmunosupresores o inmunomoduladores, lo cual a su vez tiene efecto negativo para la neovascularización.

Una mejor alternativa es el dispositivo referido en la patente US 6'716,246 (Valdés) Proceso y dispositivo para facilitar el implante de material biológico (*Process and device for facilitating the implant of biological material*), que divulga un dispositivo que utiliza la fibrocolágena producida por el propio organismo receptor, para formar un sitio inmunológicamente privilegiado para recibir células productoras de factores biológicos o bien células sensibilizadas para tratamiento de enfermedades, malignas (WO2009/075556 (Valdés), Procedimiento para sensibilizar células y el uso de las mismas para tratamiento de tumores) La densidad de la fibrocolágena producida por este dispositivo es relativamente alta, por lo cual se

logra aislar al dispositivo logrando una capa gruesa de fibrocolágena con vasos de neoformación. Creando un reservorio natural para generar tolerancia inmunológica.

Una variante del dispositivo referido en la patente US 6'716,246 (Valdés) es el denominado *Cell Pouch System™* de *Sernova Corporation*, que propone el mismo
5 dispositivo circular pero a diferencia de ser un solo tubo, proponen 8 alineados horizontalmente uno junto a otro, sujetos en uno de los extremos por una banda, pero continúa con los mismos problemas que los dispositivos circulares.

Por otro lado, en los últimos años ha tomado importancia la aplicación de xenotrasplantes para uso clínico, un ejemplo de esto son los experimentos que
10 lograron implantar células neuronales de fetos de cerdo en los cerebros de 24 pacientes afectados por la enfermedad de Parkinson o de Huntington (Células neuronales de puercos para la enfermedad de Parkinson, Diacrin, Inc., Abril 1995 inició la fase I de pruebas clínicas. El centro clínico inicial fue Lahey Hitchcock Clinic, Mass.). La idea fue lograr que tales células trasplantadas se comportaran de modo
15 semejante a los implantes cerebrales de células fetales humanas (<http://www.genvec.com/>). Por otra parte se ha desarrollado experiencia científica para la implantación de células adrenales porcinas en la médula espinal de 36 pacientes terminales de cáncer con dolor intratable, con el objetivo de que las células trasplantadas produjeran sustancias específicas que bloquearan las señales
20 dolorosas (Células adrenales fetales (encapsuladas) implantadas en el espacio de la médula espinal para aliviar el dolor en cáncer terminal, Cytotherapeutics, Rhode Island). El éxito de ambos tratamientos fue parcial pero muy prometedor.

De igual modo, un grupo científico encapsuló células pancreáticas de cerdo con la intención de estimular la producción de insulina en 50 pacientes diabéticos,
25 tratando de eludir la respuesta inmunológica del paciente que destruyera las células implantadas. (Islotes pancreáticos de cerdo (encapsulados) implantados para el tratamiento de diabetes mellitus insulino dependiente, VivoRx, Minnesota y California). El resultado a corto plazo fue medianamente bueno y no fue exitoso a largo plazo.

30 En la actualidad un número considerable de grupos científicos persiguen el propósito de usar células hepáticas, hígados de cerdos genéticamente modificados (El hígado de cerdo genéticamente modificado es usado para perfusión ex vivo en el tratamiento de falla fulminante del hígado, Dr. Platt, Duke University, North Carolina)

ó hígados bioartificiales formados de hepatocitos de cerdo (HepatAssist System 2000) para tratar a los pacientes con falla hepática. Un ejemplo de esto son los experimentos realizados en los que la sangre de 54 pacientes se pasó extra-corpóreamente a través de los hígados bioartificiales de hepatocitos de cerdo, usados como puentes temporales para mantenerlos vivos hasta recibir el trasplante esperado o hasta recuperar su función hepática (Pless G, Sauer IM. *Bioartificial liver: current status. Transplant Proc.* 2005 Nov;37(9):3893-5). La Dra. Suzanne Ildstad, de la Universidad de Allesheny alcanzó relevancia científica cuando a un paciente afectado con SIDA le implantó médula ósea procedente de un mono babuino, permaneciendo el paciente vivo durante 13 días (Michaels MG, Kaufman C, Volberding PA, Gupta P, Switzer WM, Heneine W, Sandstrom P, Kaplan L, Swift P, Damon L, Ildstad ST. *Baboon bone-marrow xenotransplant in a patient with advanced HIV disease: case report and 8-year follow-up. Transplantation* 2004 Dec 15;78(11):1582-9.) (*Baboon bone marrow transplant for HIV, Dr. Ildstad, UCSF General Hospital, single-patient IND. FDA allowed IND to proceed August 1995. Transplant took place Dec. 14, 1995. The absence of evidence of baboon cell engraftment was reported February 1996.*)

Uno de los resultados más promisorios del uso del xenotrasplante para tratamiento de enfermedades es el conseguido por el grupo del Dr. Rafael Valdés (Valdés-González RA, Dorantes LM, Garibay GN, Bracho-Blanchet E, Mendez AJ, Dávila-Pérez R, Elliott RB, Terán L, White DJ. *Xenotransplantation of porcine neonatal islets of Langerhans and Sertoli cells: a 4-year study. Eur J Endocrinol.* 2005 Sep;153(3):419-27.) quiénes han conseguido mantener controlado a un grupo de pacientes diagnosticados con *Diabetes mellitus* tipo I sin administración de insulina por un período de más de 10 años, utilizando el trasplante de células pancreáticas porcinas en un dispositivo para facilitar el implante de células (US 6'716,246) (Valdés)) consiguiendo la sobrevivencia de las células implantadas con la consecuente producción de insulina.

El futuro clínico de los trasplantes, y en particular el del xenotrasplante es muy prometedor en aplicaciones concretas con células y tejidos para el tratamiento de enfermedades complejas deficientes de un factor biológico, y se está evaluando como método complementario del tratamiento del cáncer.

Aunque con el dispositivo referido en la patente US 6'716,246 (Valdés), se han alcanzado resultados prometedores, todavía presenta algunas deficiencias. Los dispositivos circulares tienen el inconveniente de contar con una limitada área de contacto entre el nuevo tejido de fibrocolágena y el material biológico trasplantado para la producción deseada de los factores biológicos. Una posible solución a la limitación en el área de contacto en los dispositivos circulares es la colocación de una multiplicidad de ellos, como el dispositivo denominado *Cell Pouch System™* de Sernova Corporation. Sin embargo, cada uno de estos elementos cilíndricos debe ocuparse por el material biológico de trasplante y este proceso no garantiza homogeneidad entre cada cilindro ni la supervivencia celular en todos ellos. Por otro lado, según la descripción provista de los dispositivos circulares, el trasplante del material biológico productor de los factores biológicos deseados deja un espacio muerto, ya que sólo las células trasplantadas que queden en contacto con la fibrocolágena neovascularizada sobreviven al poco tiempo, limitando la función del dispositivo implantado. Así, los dispositivos circulares ya sean de una o varias estructuras cilíndricas tienen el inconveniente de que no se puede determinar con exactitud la viabilidad celular, y sobre todo, el espacio muerto generado al centro del dispositivo, es un factor de muerte, ya que las células quedan conglomeradas en el interior provocando que un número grande de las células trasplantadas no sobrevivan por falta de nutrientes. Además de que no se puede cuantificar ni controlar el número de células trasplantadas sobrevivientes.

Otro de los inconvenientes de los dispositivos referidos es el del método de colocación del material biológico a trasplantar, dado que consiste en la colocación de las células suspendidas en un medio acuoso en los orificios formados ya sea uno o más tubos circulares, y que durante dicha colocación resulta inevitable la muerte de alguna cantidad de células a trasplantar, así como la incertidumbre del número de células que lograrán adherirse a la superficie de tejido neovascularizado.

Es por lo tanto uno de los objetivos de la presente invención, proporcionar un dispositivo mejorado, generador de sitios inmunológicamente privilegiados, que sirva tanto para recibir el implante de células productoras de factores biológicos, tales como para el tratamiento de enfermedades, como sería el trasplante de células para tratamiento de enfermedades como parkinson, SNC, cáncer, que minimice al máximo los inconvenientes presentados por los dispositivos circulares por el espacio

muerto creado en su interior y la falta de control sobre la viabilidad de las células trasplantadas.

Otro de los objetos de la presente invención, es el proporcionar un sitio inmunológicamente aislado con características que permitan una buena neovascularización para la transferencia adecuada de nutrientes y factores biológicos, y que al permitir que un mayor número de células entren en contacto con los vasos sanguíneos, favorece la supervivencia de un mayor número de células, y por consecuencia, un mejor desempeño en la producción de factores biológicos.

Otro de los objetivos de la presente invención es proporcionar un método más seguro y eficaz para el trasplante del material biológico que permita una mayor certeza en la cuantificación de dicho material, y también permita una mayor supervivencia de dicho material después de efectuado el trasplante, manteniendo la funcionalidad del dispositivo a largo plazo.

Estos y otros objetos más, se apreciarán con mayor detalle en la siguiente descripción detallada de la invención.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa una vista general del dispositivo donde se aprecia en la parte 1-A, el dispositivo con el émbolo inserto (30) que en su extremo (31) presenta una cuña (32) que facilita su extracción cuando ya se ha formado la fibrocolágena. La parte 1-B, representa una vista general del dispositivo con la charola de siembra celular inserta (60).

La figura 2 corresponde a un corte sagital del dispositivo sobre su línea media, apreciándose con mayor detalle en la parte 2-A, el émbolo (30) insertado en el cuerpo del dispositivo (20), con su cuña en el extremo (32). La parte 2-B, permite apreciar el cuerpo del dispositivo (20) con la charola de siembra celular (60) insertada, apreciándose el mínimo espacio que deja frente a sus dos caras, permitiendo el contacto de todas las células trasplantadas con los vasos de neoformación de la fibrocolágena.

La figura 3 corresponde a una vista frontal de la charola, donde se aprecia su piso de malla que permite la adhesión de las células trasplantadas.

La figura 4 corresponde a una vista lateral de la charola de siembra celular (60), donde se aprecia en sus extremos, los estribo/soportes (61) cuya función es

que al insertar la charola dentro del cuerpo (20), quede un espacio suficientemente adecuado, para que las células fijadas en ambas caras de la charola de siembra celular (60), entren en contacto directo con los vasos de neoformación.

La figura 5 muestra una modalidad preferida de la presente invención, con
5 diversos émbolos (30) insertos, que en su momento serán intercambiados por charolas de siembra, cuya ventaja es que con una sola incisión, se tiene acceso para insertar varias charolas de siembra celular.

Descripción detallada de la invención

10 La presente invención se refiere a un dispositivo mejorado que se inserta en el tejido celular subcutáneo, para facilitar el trasplante de células, que difiere de los dispositivos conocidos actualmente, porque es de forma plana, lo que favorece a la disminución del espacio muerto en su interior, como sucede con los dispositivos
15 circulares, permitiendo un extenso contacto de las células trasplantadas con la superficie neovascularizada pudiendo trasplantarse células directamente en medios líquidos. Además, consta de una novedosa charola, cuyo diseño y forma, permite que puedan sembrarse células en ambas caras, anterior y posterior, lo que incrementa aún más, el espacio útil para que cada célula a trasplantarse, sea sembrada de forma tal que alcance a adherirse y a entrar en contacto inmediato con
20 los vasos de neoformación, permitiéndole a las células, interactuar con el medio de manera que no les falten nutrientes, aumentando la sobrevivencia celular y por lo mismo su funcionalidad. Este novedoso dispositivo plano o aplanado, con su charola de siembra, permite que las células a trasplantar sean sembradas in vitro en ambas caras de la charola, antes de ser insertada en el cuerpo del dispositivo cubierto por
25 fibrocolágena, lo que permite conocer con exactitud la cantidad de células sembradas y determinar su viabilidad antes de ser insertadas. Además en una modalidad preferida, en una variante de la presente invención, consta de varios émbolos en una especie de peine, uno al lado del otro, sujetos en uno de sus extremos, que al ser reemplazados por charolas de siembra celular, facilita el
30 procedimiento de trasplante. El número de charolas de siembra, está de acuerdo con las necesidades del número de células a trasplantar. Aunque se podría pensar que se podría utilizar simplemente una charola de siembra más ancha, se ha comprobado con la presente invención que se controla mejor el número de células a

trasplantar, manejándolas en charolas independientes tipo peine, además, otro aspecto fundamental es que se mantiene la integridad dimensional del cuerpo poroso.

Con la presente invención se puede sembrar cualquier tipo de línea celular para el tratamiento de enfermedades crónico degenerativas, enfermedades generadas por la deficiencia de un factor biológico, para tratamiento de tumores malignos, entre otras enfermedades.

De conformidad con lo mostrado en la Figura 1, se trata de un dispositivo mejorado, que comprende una sección o cuerpo (20), hueco, de superficie preferentemente porosa, que en su interior se encuentra localizada una cavidad, la cual aloja a un émbolo (30). En el cuerpo poroso (20) en sus extremos, se encuentran localizados conjuntos o medios de ensamble (21), a los cuales se acoplan en uno de sus extremos, un elemento de cierre o tapón (50), mientras que en el extremo opuesto el medio de ensamble (21) se acopla a otro elemento de ensamble (31) que está integrado al émbolo, o a un segundo elemento de ensamble (61) que está integrado a la charola de siembra celular (60), de tal manera que el dispositivo, al ser cerrado por medio de los elementos de ensamble (31) o (61) según sea el caso, mantenga rígidamente en el interior del cuerpo poroso (20) dicho émbolo (30) o dicha charola de siembra celular (60), como se aprecia con mayor detalle en la Figura 2.

El cuerpo poroso (20) está preferentemente integrado por una rejilla de sección rectangular o cuadrada de esquinas y bordes redondeadas del tipo que puede ser de acero inoxidable biocompatible, polímero inerte biodegradable o cualquier otro material capaz de dar estabilidad dimensional a la parte intermedia del conjunto del dispositivo y permitir el contacto de los vasos sanguíneos de neoformación, con las células trasplantadas mediante la charola de siembra celular (60). De conformidad con los propósitos de la presente invención, el grado de porosidad del cuerpo poroso (20) del dispositivo, para que cumpla con el objeto de la presente invención, debe ser de un tamaño de malla de 40 a 150 Mesh o mayor si se desea trasplantar células sensibilizadas contra tumores. Por su parte, la longitud de esta sección intermedia porosa o cuerpo poroso (20) puede ser la que resulte conveniente de acuerdo a las necesidades terapéuticas para propiciar adecuadamente la producción del factor biológico necesario, siendo esta longitud

preferentemente de 10 a 600 milímetros y el espacio en su interior preferentemente de 0.1mm a 3 mm. Presenta dos extremos en los cuales se encuentran medios de ensamble (21) en los cuales, en uno de ellos, se acopla al medio de ensamble (31) del émbolo (30) o al elemento de ensamble (61) de la charola de siembra celular (60) de tal manera que, al cerrarse con dichos elementos de ensamble, la cavidad interna del cuerpo poroso (20) queda sellada. En el otro extremo, el elemento de ensamble (21) se acopla a un elemento de ensamble (51) del tapón (50) de forma y diseño tal que al acoplarse al elemento de ensamble (21) del cuerpo poroso (20), sella el extremo, o bien sin elemento de cierre, dándole continuidad a la malla por la parte inferior de dicho cuerpo poroso. Si se utiliza en la modalidad para recibir el émbolo de peine, el cuerpo poroso (20) se encuentra seccionado en dos o más secciones, preferentemente 4, que se acoplan a cada brazo del émbolo de peine. Figura 5.

El émbolo (30) tiene un tamaño, forma y diseño tal que le permite ser introducido en el interior del cuerpo poroso (20) y debido a que cuenta con un medio de ensamble (31) en su extremo con la cuña (32), permite que se selle el interior del cuerpo poroso (20) para evitar la contaminación de la cavidad interna por cuerpos no deseados. En la parte exterior de su extremo cuenta con una cuña (32) cuya función es permitir que al ser extraído del cuerpo poroso, pueda sujetarse con mayor facilidad y generarse mayor fuerza de extracción. El émbolo (30) está elaborado de cualquier material que pueda introducirse en el organismo de un mamífero, sin ser rechazado, pero que genere importante respuesta a cuerpo extraño, para favorecer que el organismo lo cubra de fibrocolágena. Preferentemente el material utilizado en la presente invención es teflón. Los detalles del émbolo (30) pueden apreciarse con mayor detalle en la Figura 2A o en la Figura 5, si se trata del dispositivo en forma de peine.

La charola de siembra (60) tiene un diseño y forma tal, que pueda ser introducida en el cuerpo poroso (20) y con su elemento de ensamble (61) que se acopla al elemento de ensamble del cuerpo poroso, sellan la cavidad interior para favorecer la supervivencia de las células sembradas y trasplantadas. Sus caras anterior (60a) y posterior (60b) son de malla de acero grado médico o de cualquier otro material aceptado para implante, con una porosidad tal, que permita a las células que se desea sembrar, adherirse a ambas superficies de las caras, anterior

(60a) y posterior (60b) para en un paso posterior, ser insertada en el cuerpo (20) del dispositivo. En cada uno de sus bordes, la charola de siembra (60) presenta un estribo/soporte (62) de forma y dimensiones tales, que se acopla al espacio interior del cuerpo poroso, y cuya función es fijar la charola de siembra dentro del cuerpo poroso (20) y que debido a esta fijación, se mantenga el espacio necesario entre las caras (60a y 60b) de la charola de siembra (60) y las caras internas del cuerpo poroso (20), anterior (20a) y posterior (20b) para permitir que las células sembradas en la charola de siembra (60) y trasplantadas en el interior del cuerpo poroso (20) cubierto por fibrocolágena entren en contacto inmediato y totalmente con los vasos de neoformación. En una modalidad preferida de la presente invención, este espacio es de 0.1 mm a 3 mm. Los detalles de la charola de siembra (60) pueden ser apreciados con mayor detalle en las Figuras 3 y 4.

En una modalidad preferida de la presente invención, se utilizan varias charolas de siembra (60) una al lado de la otra como se aprecia en la Figura 5. El número de charolas de siembra, será el que requiera el organismo receptor según sus necesidades del número de células a trasplantar. Se utilizan varias charolas de siembra celular (60) en lugar de solo una más ancha, para evitar que el cuerpo poroso (20) más ancho, pueda colapsar.

De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, el dispositivo mejorado para el trasplante de células, al ser introducido dentro del tejido subcutáneo de algún mamífero, con el primer elemento de ensamble (31) que se encuentra unido al émbolo (30) acoplado al elemento de ensamble (21) del cuerpo poroso (20), generará una reacción a cuerpo extraño, ocasionando que el mamífero receptor del dispositivo, lo cubra de fibrocolágena, y al ser retirado dicho émbolo (30) facilitado el retiro por su cuña (32), generará de esta manera, un espacio interior, inmunológicamente aislado o privilegiado, que es el conveniente para recibir la charola de siembra celular (60) con las células sembradas en ella, con anticipación o in vitro. La novedosa charola de siembra celular (60) tiene un diseño tal, que pueden sembrarse células en ambas caras y que gracias a sus estribo/soportes (62) permite que la charola de siembra celular (60) quede fija en el interior del cuerpo poroso (20) del dispositivo, dejando un espacio interior, suficiente para que las células sembradas en una o en ambas caras anterior y posterior (60a) (60b) entren en

contacto inmediato con los vasos de neoformación de la fibrocolágena. En una modalidad preferida de la presente invención, este espacio es de 0.1 a 3 mm.

Se ha podido determinar que el grado de porosidad de la rejilla que conforma al cuerpo poroso (20), determina, de conformidad con el procedimiento también aquí planteado y a las funciones del organismo del paciente, el tamaño de los vasos neoformados en la fibrocolágena, para lo cual el tamaño de malla o del poro está determinado en función del tipo de aplicación que se dará al tubo de fibrocolágena formado.

De conformidad con una de las modalidades preferidas los elementos de ensamble (31) o (51) del émbolo (30) o del tapón (50) respectivamente, consisten preferentemente de un elemento de acoplamiento a presión con un diente como elemento de seguridad que genera un click de enganche para que el usuario verifique que está correctamente cerrado. Los elementos de ensamble se insertan en uno de los elementos de ensamble del cuerpo poroso (21), sujetándose al medio de ensamble en su porción de unión (31) o (51).

El solicitante ha encontrado que el grosor de la porosidad del cuerpo poroso (20) del dispositivo, se relaciona con el tamaño de los vasos neoformados, para lo cual se define esta porosidad de acuerdo a las condiciones óptimas para la sobrevivencia de las células que se desee trasplantar para mantener una acción terapéutica efectiva.

El dispositivo es manufacturado con materiales biocompatibles grado médico, estos materiales por ejemplo pueden ser de algunos tipos de acero inoxidable, de politetrafluoroetileno (PTFE) virgen, titanio, polímeros, biopolímeros, biodegradables, etc.

Como se puede deducir de la descripción del dispositivo plano o aplanado mejorado para favorecer el implante de material biológico, las piezas pueden fabricarse mediante maquinado o mediante la inyección en moldes siendo el proceso elegido una función de los materiales que serán utilizados.

De conformidad con la presente invención, el procedimiento para el trasplante de material biológico, en su modalidad de reservorio producto de la formación del tubo de fibrocolágena biológico haciendo uso del dispositivo ya mencionado, comprende: la implantación, en el cuerpo receptor, cualquier especie de mamífero, incluyendo el hombre, del conjunto del dispositivo, con el émbolo (30) insertado en el

interior del cuerpo poroso (20), a fin de que se encuentre incorporado en su interior, de esta manera, al ser implantado, por la acción natural, un mamífero tiende a recubrir de fibrocolágena el cuerpo poroso (20); a continuación, una vez formada la capa de fibrocolágena, se procede a hacer una incisión parcial, a fin de dejar
5 expuesta la parte del dispositivo que tiene el elemento de ensamble (31) acoplado al elemento de ensamble (21) del cuerpo poroso (20), a fin de retirarlo; facilitándose este proceso por medio de la cuña (32). Al ser el émbolo (30) retirado, resulta un espacio de fibrocolágena neovascularizado que resulta ser conveniente para el trasplante de células sembradas en la charola de siembra (60) que es insertada a
10 través del orificio dejado al ser retirado el émbolo o tableta plana (30). El espacio queda sellado debido al acoplamiento de los elementos de ensamble del cuerpo poroso (21) y la charola de siembra (61). En estos términos, las células productoras del factor biológico, comienzan a actuar al entrar en contacto con los tejidos de fibrocolágena neoformados y vascularizados, absorbiéndose el factor biológico por
15 parte del torrente sanguíneo. En otra modalidad, si se eligió el dispositivo con varias charolas de siembra celular (60), se sigue el mismo procedimiento pero se insertan las charolas de siembra celular (60), que sean necesarias.

Para aumentar la efectividad del tratamiento, se pueden utilizar células productoras del factor biológico manipuladas genéticamente mediante técnicas
20 conocidas.

El medio de cultivo que se utiliza opcionalmente es seleccionado en función del tipo de células que se desean implantar. Con aditivos citoprotectores como la niacina y alopurinol y puede ser colocado directamente en el espacio inmunológicamente privilegiado generado por el dispositivo, sin necesidad de la
25 charola y que gracias a la forma plana, las células no se apelmazan.

El solicitante, ha encontrado que con el uso del dispositivo de la presente invención, se logran obtener sitios semiaislados con buena neovascularización y por lo tanto, se tienen las condiciones para una mejor viabilidad de células. Asimismo, se obtiene una mejor tasa de intercambio de los factores biológicos, comparándolo con
30 los dispositivos circulares.

La cantidad de células, para el caso del tratamiento de diabetes que se refiere en la literatura, es de 6,000 a 12,000 Islotes de Langerhans por kilogramo del paciente. Para el caso de la presente invención, se ha visto que se pueden o no

combinar con células de Sertoli para protegerlas inmunológicamente del rechazo. También se puede utilizar cualquier tipo celular para tratamiento de diferentes enfermedades, incluyendo células sensibilizadas contra tumores, ya que se ha comprobado que las células trasplantadas en el dispositivo referido en la US 6'716,246, han migrado del dispositivo sin ser rechazadas por el organismo receptor, lo que ha abierto la posibilidad para este tipo de tratamientos referido en la solicitud de patente WO2009/075556, Procedimiento para sensibilizar células y el uso de las mismas para tratamiento de tumores.

10 Ejemplos de aplicación

Se implantó el dispositivo plano o aplanado mejorado de la presente invención, en su modalidad preferida para favorecer el implante de células promotoras de un factor biológico, en la parte dorsal de una muestra de ratas Long Evans con pesos entre 180 y 200 gramos. En un segundo grupo de ratas con las mismas características se implantó el dispositivo circular referido en la patente US 6'716,246 (Valdés) "Proceso y dispositivo para facilitar el implante de material biológico". Se indujo Diabetes mediante la aplicación intravenosa de 65 mg/kg de estreptozotocina al grupo de diez ratas con el dispositivo objeto de la invención y a un grupo de control. El nivel de glucosa de ambos grupos no mostró diferencias importantes, siendo del orden de los 337mg/dL.

A ambos grupos se les realizó el trasplante de Islotes de Langerhans aislados y conservados mediante técnicas convencionales conocidas, con la diferencia que el grupo de ratas con el dispositivo plano o aplanado mejorado recibieron los Islotes de Langerhans previamente sembrados in vitro en la charola de siembra celular (60). Mientras que el grupo con dispositivo circular, se trasplantaron las células directamente en los tubos de fibrocolágena formados. A ambos grupos se les trasplantó el mismo número de Islotes, que fue del orden 50 a 100 mil IEQs. La medición de niveles de glucosa se realizó diariamente durante la primera semana y posteriormente una vez a la semana. Los animales del grupo del dispositivo circular, mostraron en los primeros tres días una glicemia mayor a 250 mg/dL durante dos días consecutivos, lo que habla de la funcionalidad del dispositivo circular.

Los animales del grupo con el dispositivo plano o aplanado mejorado mostraron un decremento más significativo del nivel de glucosa a valores de 150

mg/dL. Lo que habla de una mejora del 40% con relación al dispositivo circular, lo que se traduce en un mejor desempeño del dispositivo plano o aplanado mejorado, resultado del mayor número de células sobrevivientes y funcionalmente activas.

En una modalidad preferida de la presente invención, en lugar de insertar
5 varios dispositivos planos independientes para alcanzar el número de células
requerido por cada receptor, en una modalidad preferida, el dispositivo plano o
aplanado mejorado de la presente invención es más ancho, con los émbolos en
forma de peine, uno al lado del otro, y/o bien uno arriba del otro, en el cuerpo poroso
central, cuyas dimensiones se ajustarán al ancho de los émbolos. Al ser cubierto por
10 la fibrocolágena con los vasos de neoformación, se retira el émbolo en forma de
peine y en su lugar se insertan las charolas de siembra celular, o se trasplantan las
células en medio líquido directamente en los espacios inmunológicamente
privilegiados dejados por los émbolos. Con esto se incrementa aun más el
desempeño del dispositivo mejorado y facilita la inserción de las charolas de
15 siembra, ya que en lugar de realizar diversas incisiones, dependiendo del número de
dispositivos que se hubieran insertado en el organismo receptor, se realiza una sola
incisión, localizando el émbolo en forma de peine, que es retirado y en su espacio se
insertan las charolas de siembra celular. En la modalidad preferida, se utilizan
preferentemente cuatro charolas de siembra, como puede ser apreciado con mayor
20 detalle en la Figura 5.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por
la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la
presente descripción de la invención

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad
25 lo contenido en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo plano o aplanado mejorado para favorecer el trasplante de material biológico, caracterizado porque consiste de:
 - a. cuerpo poroso central plano o aplanado preferentemente rectangular o cuadrado;
 - b. medios de cierre en los extremos correspondientes de dicho cuerpo poroso;
 - c. émbolo con elemento de cierre integrado, de geometría y dimensiones tales que le permitan insertarse ajustadamente dentro del cuerpo poroso, elaborado con un material tal que al interactuar con los tejidos de un organismo vivo, favorece la formación de fibrocolágena sobre la superficie y a través del cuerpo poroso;
 - d. una o varias charolas de siembra para depositar/sembrar células en una o ambas caras (anterior y posterior);
 - e. siembra sin charola en uno o más canales de fibrocolágena, formadas por el cuerpo poroso.
2. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque su novedosa forma plana disminuye el espacio muerto al interior y aumenta la superficie útil de contacto de las células trasplantadas con los vasos de neoformación de la fibrocolágena.
3. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el cuerpo poroso central esta preferentemente integrado por una rejilla de forma y dimensiones variables de acuerdo a las aplicaciones terapéuticas y necesidades del número de células a trasplantar, así como a la(s) charola(s) de siembra que se desee insertar, cuya función es dar estabilidad geométrica, dimensional y soporte para la formación de fibrocolágena.
4. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el tamaño de malla de la rejilla es preferentemente de 40 a 150 Mesh.
5. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque la longitud del cuerpo

poroso es preferentemente de 10 a 300 mm y el espacio interior en el cuerpo poroso es preferentemente de 0.1 a 250 milímetros.

6. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el cuerpo poroso presenta preferentemente en sus extremos medios de ensamble que son medios de acoplamiento a presión con un diente como elemento de seguridad para permitir el acoplamiento de los elementos de ensamble.

7. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el émbolo es de forma y dimensiones tales que permiten su inserción en el cuerpo poroso y en su extremo proximal, forma parte de uno de los elementos de ensamble que permite su acoplamiento a los medios de ensamble del cuerpo poroso y presenta una cuña de diseño tal que permite la sujeción del émbolo y facilita su extracción.

8. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene una(s) charola(s) de siembra celular que presenta una(s) o ambas cara(s) porosas y estribo/soportes en sus extremos, que en conjunto permiten el sembrado y fijación in vitro en sus caras, de las células a trasplantar.

9. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque la(s) cara(s) de la charola(s) de siembra celular son una anterior y otra posterior preferentemente de malla de acero grado médico o de cualquier otro material aceptado para implante, con una porosidad o superficie tal, que permita a las células que se desea sembrar, adherirse a ambas superficies de la(s) cara(s).

10. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque la charola(s) en sus extremos presenta(n) elementos de ensamble que permiten su acoplamiento al cuerpo poroso, sellando los extremos y dejando un espacio interior aislado.

11. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque la charola(s) de siembra celular en cada uno de sus extremos, presenta un estribo/soporte de un ancho tal, que permite su acoplamiento al espacio interior del cuerpo poroso.

12. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque los estribo/soportes de la charola(s), permiten fijarla en el interior del cuerpo poroso, dejando un espacio entre la(s) cara(s) de la(s) charola(s) y el cuerpo poroso suficiente para que las
5 células sembradas y trasplantadas entren en contacto inmediato y totalmente con los vasos de neoformación.

13. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el espacio entre las cara(s) de la charola(s) de siembra y las paredes internas del cuerpo poroso es
10 preferentemente de 0.1 mm a 3 mm.

14. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque está elaborado de materiales esterilizables.

15. Dispositivo plano o aplanado mejorado para favorecer el trasplante de material biológico de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque una vez implantado dentro del organismo cumple la función de facilitar la formación o depósito de fibrocolágena cubriendo dicho dispositivo hasta que un reservorio de fibrocolágena neovascularizado sea formado y permita trasplantar, en el interior del reservorio de fibrocolágena neovascularizado, células vivas.

20 16. Dispositivo plano o aplanado mejorado para favorecer el trasplante de material biológico de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque las células son preferentemente productoras de factores biológicos.

17. Dispositivo plano o aplanado mejorado para favorecer trasplantes de material biológico, de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque las
25 células vivas son preferentemente Islotes de Langerhans.

18. Dispositivo plano o aplanado mejorado para favorecer trasplantes de material biológico, de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque las células son células sensibilizadas contra tumores.

19. Dispositivo plano o aplanado mejorado para favorecer trasplantes de
30 material biológico caracterizado porque su diseño plano/aplanado novedoso con charola (s) de siembra celular, permite obtener mejoras en la sobrevivencia de las células, traducándose en un desempeño mejorado al compararlo con dispositivos circulares.

20. Dispositivo plano o aplanado mejorado para favorecer el trasplante de material biológico, caracterizado porque consiste de:

- a. cuerpo poroso central plano o aplanado preferentemente rectangular o cuadrado seccionado en varios compartimentos;
- 5 b. medios de cierre en los extremos correspondientes de dicho cuerpo poroso;
- c. émbolo en forma de peine con dos o más brazos, con elementos de cierre integrados, de geometría y dimensiones tales que le permitan insertarse ajustadamente dentro del cuerpo poroso seccionado,
- 10 elaborado con un material tal que al interactuar con los tejidos de un organismo vivo, favorece la formación de fibrocolágena sobre la superficie del cuerpo poroso;
- d. charolas para sembrar células en sus caras anterior y posterior en el mismo número de émbolos en forma de peine.

15 21. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico, de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque su novedosa forma plana disminuye el espacio muerto al interior y aumenta la superficie útil de contacto de las células trasplantadas con los vasos de neoformación de la fibrocolágena.

22. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico,

20 de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque el cuerpo poroso central esta preferentemente integrado por una rejilla de forma plana de dimensiones variables de acuerdo a las necesidades del número de células a trasplantar, seccionado de acuerdo al número de charolas de siembra que se desee insertar, cuya función es dar estabilidad geométrica, dimensional y soporte para la

25 formación de fibrocolágena.

23. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico, de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el tamaño de malla de la rejilla es preferentemente de 40 a 150 Mesh.

24. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico,

30 de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque la longitud del cuerpo poroso es preferentemente de 10 a 300 mm y el espacio interior en el cuerpo poroso es preferentemente de 0.1 a 250 milímetros.

25. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico, de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el cuerpo poroso presenta en sus extremos medios de ensamble que son medios de acoplamiento a presión o con un diente como elemento de seguridad para permitir el acoplamiento de los elementos de ensamble.

26. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque el émbolo es en forma de peine con una, dos o más charolas, de acuerdo al número de secciones del cuerpo poroso, de forma y dimensiones tales que permiten su inserción en el cuerpo poroso y en su extremo proximal, forma parte de uno de los elementos de ensamble que permite su acoplamiento a los medios de ensamble del cuerpo poroso y presenta una cuña de diseño tal que permite la sujeción del émbolo y facilita su extracción.

27. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico, de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque tiene dos o más charolas de siembra celular, que presentan una y/o dos caras porosas y estribo/soportes en sus extremos, que en conjunto permiten el sembrado y fijación in vitro en sus caras, de las células a trasplantar.

28. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada porque las caras de las charolas de siembra celular son una anterior y otra posterior preferentemente de malla de acero grado médico o de cualquier otro material aceptado para implante, con una porosidad tal, que permita a las células que se desea sembrar, adherirse a ambas superficies de las caras.

29. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque la(s) charola(s) de siembra celular en cada uno de sus extremos, presentan un estribo/soporte de forma y dimensiones tales, que permiten su acoplamiento al espacio interior del cuerpo poroso.

30. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque los estribo/soportes de la(s) charola(s), permiten fijarla en el interior del cuerpo poroso, dejando un espacio entre las caras de la(s) charola(s) y el cuerpo poroso suficiente para que las

células sembradas y trasplantadas entren en contacto inmediato y totalmente con los vasos de neoformación.

31. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque el espacio entre las
5 caras de las charolas de siembra y las paredes internas del cuerpo poroso dejado por los estribo/soportes es preferentemente de 0.1 mm a 3 mm.

32. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque la(s) charola(s) en
10 sus extremos presenta elementos de ensamble que permiten su acoplamiento al cuerpo poroso, sellando los extremos y dejando un espacio interior aislado.

33. Dispositivo mejorado para favorecer el trasplante de material biológico de conformidad con la reivindicación 20 caracterizado porque está elaborado de materiales esterilizables.

34. Dispositivo plano o aplanado mejorado para favorecer el trasplante de
15 material biológico de conformidad con la reivindicación 20 caracterizado porque una vez implantado dentro del organismo cumple la función de facilitar la formación o depósito de fibrocolágena cubriendo dicho dispositivo hasta que un reservorio de fibrocolágena neovascularizado sea formado y permita trasplantar, en el interior del reservorio de fibrocolágena neovascularizado, células vivas.

20 35. Dispositivo plano o aplanado mejorado para favorecer el trasplante de material biológico de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque las células son preferentemente productoras de factores biológicos.

36. Dispositivo plano o aplanado mejorado para favorecer trasplantes de material biológico, de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque las
25 células vivas son preferentemente Islotes de Langerhans.

37. Dispositivo plano o aplanado mejorado para favorecer trasplantes de material biológico, de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque las células son células sensibilizadas contra tumores.

38. Dispositivo plano o aplanado mejorado para favorecer trasplantes de
30 material biológico caracterizado porque su diseño plano/aplanado novedoso con émbolo en forma de peine y varias charolas de siembra celular, permite obtener mejoras en la sobrevivencia de las células, traduciéndose en un desempeño mejorado al compararlo con dispositivos circulares.