

MÉTODOS Y DISPOSITIVOS PARA REPARAR DEFECTOS DEL CARTÍLAGO

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud provisional estadounidense núm. 63/316,920, presentada el 4 de marzo de 2022, titulada “Métodos y dispositivos para reparar defectos de cartílago”, cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

[0002] Las lesiones condrales y osteocondrales, como las lesiones focales en la región de carga del cartílago articular de la rodilla, pueden aumentar considerablemente el riesgo de padecer osteoartritis. Este tipo de lesión se produce con frecuencia por, por ejemplo, traumatismos, participación en deportes, osteocondritis disecante, etc. La capacidad de reparación espontánea de las lesiones condrales es mínima, debido en parte al limitado suministro de sangre al tejido cartilaginoso. El tratamiento del cartílago dañado requiere el reemplazo del cartílago defectuoso con cartílago sano; se han descrito estrategias de implantación de condrocitos autólogos para lograr dicho reemplazo (Brittberg et al. *Clin. Orthopaed. Rel. Res.* (1999) 367S: S147-S155). En estos procedimientos, se extraen condrocitos de un paciente, se expanden en un cultivo celular para aumentar la cantidad de condrocitos y luego se implantan nuevamente en el sitio de la lesión del paciente.

[0003] Un trabajo más reciente ha mejorado la implantación autóloga sembrando células autólogas expandidas en una matriz en un proceso conocido como implantación de condrocitos autólogos inducida por matriz (MACI) (Basad et al. In: Hendrich et al., *Cartilage Surgery and Future Perspectives*, Thieme Verlag, 49-56 (2003)). El proceso MACI se ha mejorado aún más para permitir la implantación de células alogénicas, reduciendo el número total de procedimientos necesarios a los que se somete un paciente. Sin embargo, el procedimiento MACI generalmente se ha realizado mediante miniartrotomía, una técnica quirúrgica abierta que generalmente presenta un mayor riesgo de infección, tiempos de recuperación más prolongados y mayor dolor para los pacientes en comparación con métodos quirúrgicos menos invasivos. Además, muchos pacientes presentan defectos que pueden tratarse mediante procedimientos mínimamente invasivos.

COMPENDIO

[0004] La presente divulgación proporciona tecnologías mejoradas de implantación de condrocitos autólogos inducidos por matriz (MACI). Por ejemplo, entre otras cosas, la presente divulgación proporciona tecnologías para la administración artroscópica de implantes MACI; en algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas se caracterizan porque logran una administración

caracterizada por niveles de viabilidad celular comparables a los observados con la administración no artroscópica. Las ventajas de los métodos proporcionados incluyen, por ejemplo, la administración artroscópica, que es mucho menos invasiva que las estrategias quirúrgicas abiertas que se han utilizado habitualmente para administrar implantes MACI. Las tecnologías proporcionadas, por tanto, representan e incorporan mejoras adicionales con respecto a las tecnologías MACI artroscópicas (herramientas, métodos y kits) para el tratamiento de defectos de tejido (por ejemplo, defectos de cartílago, entre otros tipos de defectos).

[0005] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona tecnologías para administrar artroscópicamente una composición que comprende células sembradas en una superficie de una matriz a un sitio en una articulación.

[0006] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona tecnologías para tratar un defecto condral y/o un defecto osteocondral. El método puede incluir la implantación de una composición que incluye células sembradas en una matriz.

[0007] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona tecnologías y métodos de suministro artroscópica. En general, la presente divulgación proporciona un conjunto de herramientas y métodos que permiten la administración artroscópica de un implante sembrado de células en un sitio quirúrgico de cartílago preparado para la reparación eficaz de defectos de cartílago y tejido de una manera menos invasiva que las técnicas quirúrgicas abiertas convencionales, manteniendo al mismo tiempo la viabilidad celular.

[0008] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona tecnologías para preparar artroscópicamente un defecto o lesión de cartílago. Las tecnologías pueden incluir una o más herramientas de corte afiladas quirúrgicamente para definir un área quirúrgica en el cartílago y para raspar, cortar, desbridar y/o eliminar el cartílago.

[0009] En algunas modalidades, una composición que incluye células sembradas en una matriz (o matriz de soporte sembrada de células) se carga en el extremo distal de un dispositivo de suministro de lanzadera quirúrgica antes de insertar el dispositivo de suministro de lanzadera quirúrgica en una cánula colocada en un sitio quirúrgico. La composición puede luego depositarse desde el dispositivo de suministro de lanzadera quirúrgica y en el área quirúrgica previamente preparada por las herramientas de corte quirúrgicamente afiladas.

[0010] En algunas modalidades, las células son una monocapa sobre una membrana.

[0011] En algunas modalidades, la matriz de soporte sembrada de células se corta en una forma y tamaño que coincide estrechamente con la forma y el tamaño del área quirúrgica preparada por las herramientas de corte quirúrgicamente afiladas. La presente divulgación proporciona métodos para cortar la matriz de soporte sembrada de células utilizando una herramienta de corte de matriz. En algunas modalidades, la herramienta de corte de matriz puede tener una forma definida (por ejemplo, ovalada, circular, cuadrada, rectangular, etc.) y una cuchilla quirúrgicamente afilada a lo largo de una

circunferencia inferior. La herramienta de corte de matriz se puede colocar con la hoja hacia abajo sobre una porción de una matriz de soporte sembrada de células y presionar hacia abajo con cierta fuerza ejercida con la mano o con una herramienta (por ejemplo, un martillo, un mazo, etc.) para cortar la matriz de soporte sembrada de células. En algunas modalidades, la porción de la matriz de soporte sembrada con células que se ha cortado se puede manipular (por ejemplo, recoger, posicionar, colocar, etc.) utilizando herramientas (por ejemplo, pinzas, agarraderas, sondas, etc.) o con la mano.

[0012] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para administrar artroscópicamente una composición que comprende células sembradas en una superficie de una matriz (o matriz de soporte sembrada con células) a un defecto, incluyendo el defecto un defecto de rodilla tal como un defecto femoral, un defecto troclear, un defecto rotuliano y/o un defecto tibial en un sujeto. En algunas modalidades, el defecto puede incluir un defecto de tobillo y/o un defecto de hombro. El defecto puede tener una superficie de hasta aproximadamente 4 cm². En algunas modalidades, los métodos incluyen pasos que se realizan en un período de tiempo que se extiende desde la apertura quirúrgica hasta el cierre quirúrgico, y el período de tiempo no excede aproximadamente 60 minutos. En algunas modalidades, un defecto incluye un defecto de cartílago. En algunas modalidades, las células incluyen condrocitos. En algunas modalidades, las células son autólogas del sujeto. En algunas modalidades, las células incluyen células alogénicas.

[0013] En algunas modalidades, un sistema de instrumento quirúrgico incluye un conjunto de cánula, una composición que incluye células sembradas en una superficie de una matriz (o matriz de soporte sembrada de células) y una o más herramientas de corte para cortar y dar forma a una composición. El kit también puede incluir una o más de las siguientes herramientas construidas para pasar a través de la cánula para realizar tareas artroscópicamente: una herramienta de medición artroscópica, una herramienta de corte articulada, una cureta de anillo, una cureta cuadrada, una cureta de rastrillo, una herramienta aplicadora y un dispositivo de suministro de lanzadera de matriz para transportar y depositar la composición en el sitio quirúrgico. En algunas modalidades, el usuario, el operador o el cirujano pueden emplear otras herramientas y materiales quirúrgicos durante un procedimiento quirúrgico artroscópico que pueden incluir barreras hemostáticas, parches de cobertura, pegamentos orgánicos, tijeras, hojas de afeitar, bisturís, mazos quirúrgicos, pinzas, agujas, etc.

[0014] En algunas modalidades, el conjunto de cánula puede incluir un obturador, un subconjunto de sello de contención y un cuerpo de cánula. El subconjunto del sello de contención se puede liberar del cuerpo de la cánula mediante clips o pestañas. Los sellos de dique flexibles dentro del subconjunto del sello de contención pueden permitir que se inserten herramientas quirúrgicas en la cánula mientras se retiene el líquido en el sitio quirúrgico o en la región de la articulación del paciente. El cuerpo de la cánula se puede roscar a lo largo de su superficie exterior para mejorar su estabilidad cuando se instala en un sitio quirúrgico.

[0015] En algunas modalidades, la herramienta de medición artroscópica puede incluir un mango, un cuerpo, una regla flexible y/o una perilla de ajuste. La regla flexible está grabada o marcada con marcas de escala milimétrica y está conectada a la perilla de ajuste de manera que al deslizar la perilla longitudinalmente a lo largo del mango, la regla se extiende o se retrae, y al girar la perilla, la regla gira a diferentes orientaciones o ángulos. La regla se puede utilizar para medir las dimensiones de los defectos del cartílago.

[0016] En algunas modalidades, la herramienta de corte artroscópica articulada puede incluir un mango, un deslizador para el pulgar, un cuerpo y/o una hoja ovalada curva con un borde de corte quirúrgicamente afilado. Al deslizar el control deslizante del pulgar, la hoja se inclina en diferentes ángulos con respecto al cuerpo longitudinal del mango y el cuerpo. La hoja se puede empujar o impactar con un mazo quirúrgico en el cartílago que rodea un defecto para marcarlo. La puntuación del cartílago forma un contorno claro para delimitar una región donde se debe extraer el cartílago en preparación para la implantación de una matriz de soporte sembrada de células. En algunas modalidades, la hoja ovalada curva puede incluir varios tamaños para rodear diferentes tamaños de defectos de cartílago. La herramienta de corte artroscópica articulada también puede denominarse cortador artroscópico.

[0017] En algunas modalidades, la cureta de anillo puede incluir un mango, un cuerpo y/o un anillo de forma circular con un borde cortante quirúrgicamente afilado.

[0018] En algunas modalidades, la cureta cuadrada puede incluir un mango, un cuerpo y/o un anillo de forma cuadrada con al menos dos bordes cortantes quirúrgicamente afilados.

[0019] En algunas modalidades, la cureta de rastrillo puede incluir un mango, un cuerpo y/o una hoja en forma de cuña con un borde cortante quirúrgicamente afilado.

[0020] En algunas modalidades, el cortador de matriz puede incluir un cuerpo cilíndrico elíptico y/o un borde quirúrgicamente afilado alrededor de su circunferencia inferior. En algunas modalidades, el cortador de matriz puede incluir varios tamaños para coincidir con los tamaños de las hojas ovaladas curvas en la herramienta de corte artroscópica articulada. El cortador de matriz se utiliza para cortar porciones de matriz de soporte sembrada con células en formas que coincidan con el sitio del defecto del cartílago preparado por las herramientas de corte con un contacto o daño mínimo a las células.

[0021] En algunas modalidades, el dispositivo de suministro de lanzadera de matriz puede incluir un cuerpo cilíndrico con agarraderas para los dedos y una punta de suministro cónica, un émbolo y alas de despliegue. Se coloca una porción de la matriz de soporte sembrada con células sobre el dispositivo de suministro de la matriz, que luego puede insertarse en una cánula en un sitio quirúrgico o articulación. Al empujar los émbolos, las alas de despliegue sobresalen en la punta de suministro para empujar la matriz de soporte sembrada de células fuera del dispositivo de suministro de lanzadera de matriz y hacia el sitio del defecto.

[0022] En algunas modalidades, la herramienta aplicadora puede incluir una varilla cilíndrica, un hisopo aplicador en un extremo de la varilla y/o una punta aplicadora en el otro extremo de la varilla. El hisopo aplicador puede comprender uno o más materiales suaves y absorbentes, incluida espuma de poliuretano y algodón, y puede usarse para limpiar y secar el sitio del defecto. La punta del aplicador puede estar hecha de silicona u otro material polimérico elástico similar. La punta del aplicador puede utilizarse para reposicionar una matriz de soporte sembrada con células y para aplicar pegamento de fibrina.

[0023] En un aspecto, las presentes modalidades están dirigidas a un conjunto de cánula que incluye: un cuerpo de cánula; un subconjunto de sello de contención dispuesto proximalmente con respecto al cuerpo de cánula, estando el subconjunto de sello de contención y el cuerpo de cánula alineados coaxialmente (o alineados longitudinalmente, o alineados axialmente); y un obturador insertado coaxialmente a través tanto del cuerpo de cánula como del subconjunto de sello de contención.

[0024] En algunas modalidades, el cuerpo de la cánula incluye: una porción cilíndrica hueca que comprende una rosca helicoidal que envuelve toda la longitud de una superficie exterior de la porción cilíndrica hueca; una porción de labio en el extremo proximal de la porción cilíndrica hueca, incluyendo la porción de labio un diámetro mayor que el de la porción cilíndrica hueca; dos pestañas dispuestas en posiciones diametralmente opuestas en un borde exterior de la porción de labio; y una abertura curva en el extremo distal de la porción cilíndrica hueca.

[0025] En algunas modalidades, la abertura curva está marcada por un contorno visible alrededor de una circunferencia de la abertura curva y por dos pequeñas marcas visibles en posiciones diametralmente opuestas alrededor de la abertura curva.

[0026] En algunas modalidades, el cuerpo de la cánula incluye un material de policarbonato translúcido.

[0027] En algunas modalidades, el subconjunto del sello de contención incluye: una pieza superior de dique; un primer sello de contención que comprende al menos un orificio; un segundo sello de contención que comprende al menos una ranura; un tercer sello de contención que comprende al menos una ranura; y una pieza inferior de dique. En algunas modalidades, la pieza superior de la dique, el primer sello de la dique, el segundo sello de la dique y el tercer sello de la dique están todos alineados coaxialmente (o alineados longitudinalmente o alineados axialmente) y apilados en paralelo entre sí.

[0028] En algunas modalidades, la pieza superior de la dique incluye: una porción circular que comprende un orificio circular dispuesto concéntricamente dentro de ella; múltiples patas que se extienden perpendicularmente desde la superficie inferior de la porción circular y se distribuyen circunferencialmente alrededor de la porción circular; y dos muescas dispuestas en posiciones diametralmente opuestas alrededor del orificio circular.

[0029] En algunas modalidades, la pieza superior de la dique y la pieza inferior de la dique incluyen acrilonitrilo butadieno estireno (ABS).

[0030] En algunas modalidades, el primer sello de contención incluye: un disco circular; un orificio circular dispuesto concéntricamente en el centro del disco circular; y múltiples orificios
5 circulares más pequeños dispuestos circunferencialmente alrededor del borde del disco.

[0031] En algunas modalidades, el segundo y tercer sello de contención incluyen cada uno: un disco circular; tres ranuras desde el centro del disco circular a lo largo de la dirección radial, separadas por 120 grados entre sí; y múltiples orificios circulares más pequeños dispuestos
10 circunferencialmente alrededor del borde del disco circular. En algunas modalidades, los sellos de dique segundo y tercero se apilan uno sobre el otro coaxialmente y se giran de manera tal que las ranuras en cada sello no se superponen.

[0032] En algunas modalidades, el primer sello de contención, el segundo sello de contención y el tercer sello de contención incluyen uno de caucho de silicona o EPDM.

[0033] En algunas modalidades, la pieza inferior de la dique incluye: una porción de cilindro
15 hueco; una porción superior circular plana; un orificio circular dispuesto concéntricamente en la porción superior circular plana; dos hendiduras dispuestas en ubicaciones diametralmente opuestas alrededor del orificio circular; y dos clips de liberación de la dique dispuestos en ubicaciones diametralmente opuestas en el borde distal de la porción de cilindro hueco.

[0034] En algunas modalidades, la pieza superior de la dique y la pieza inferior de la dique
20 incluyen acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) o equivalente.

[0035] En algunas modalidades, el obturador incluye: una porción de mango en el extremo proximal del obturador; una porción de cuerpo; y una porción de punta en el extremo distal del obturador. En algunas modalidades, la porción de mango incluye una estructura abovedada redondeada que comprende listones de espesor constante dispuestos paralelos y perpendiculares a la dirección del
25 cuerpo, la porción de cuerpo incluye una varilla cilíndrica que une la porción de mango y la porción de punta, la porción de punta incluye una punta cónica en el extremo distal y múltiples aletas de soporte, y la porción de mango, la porción de cuerpo y la porción de punta están todas alineadas coaxialmente (o alineadas longitudinalmente o alineadas axialmente).

[0036] En algunas modalidades, el obturador incluye: dos o más pestañas de rotación que
30 sobresalen de la parte inferior del lado distal de la porción de mango dispuestas en ubicaciones diametralmente opuestas; y una o más porciones cóncavas en la estructura abovedada de la porción de mango.

[0037] En algunas modalidades, el obturador incluye acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) o
equivalente.

[0038] En otro aspecto, las presentes modalidades están dirigidas a un método quirúrgico
35 artroscópico que incluye: hacer una incisión en una articulación del cuerpo de un paciente; insertar un

conjunto de cánula en la incisión; medir un defecto de cartílago en la articulación utilizando una herramienta de medición artroscópica insertada a través de la cánula; preparar un área de cartílago alrededor del defecto de cartílago; y preparar y cortar una porción de composición de matriz sembrada con células utilizando una herramienta de corte de matriz.

5 **[0039]** En algunas modalidades, la preparación de un área de cartílago incluye además: marcar un área en el cartílago alrededor del defecto usando una herramienta de corte; desbridar el área marcada usando una o más herramientas de corte y raspado para exponer una superficie ósea en un área o forma definida; y secar el área ósea expuesta usando una herramienta aplicadora.

10 **[0040]** En algunas modalidades, el sitio de la articulación puede incluir un cóndilo femoral medial, un cóndilo femoral lateral, una rótula o una tróclea.

15 **[0041]** En algunas modalidades, el desbridamiento del área ranurada incluye además el uso de al menos una de una cureta de anillo, una cureta cuadrada o una cureta de rastrillo.

20 **[0042]** En otro aspecto, las presentes modalidades están dirigidas a un método para determinar el tamaño de una lesión durante una cirugía artroscópica, que incluye: insertar una herramienta de medición en una cánula a través de un subconjunto de sello de contención; extender una regla desde la herramienta de medición; medir al menos una dimensión de al menos una lesión utilizando al menos una o más marcas en la regla; retraer la regla dentro de la herramienta de medición; y retirar la herramienta de medición de la cánula y el subconjunto de sello de contención.

25 **[0043]** En otro aspecto, las presentes modalidades están dirigidas a una sonda de medición artroscópica, que incluye: un mango que incluye una pieza de cubierta superior y una pieza de cubierta inferior; una perilla de ajuste; un tapón giratorio; un pasador de espiga; un brazo de carrera; un tubo medidor; y una regla flexible. En algunas modalidades, el tapón giratorio, la perilla de ajuste, el brazo de carrera, el tubo calibrador y la regla flexible están conectados coaxialmente, y la regla flexible está dispuesta a través del interior del tubo calibrador.

30 **[0044]** En algunas modalidades, la regla flexible incluye: una varilla cilíndrica que incluye políéter éter cetona (PEEK); un alambre flexible interior que comprende níquel titanio (o Nitinol); y múltiples marcas distribuidas a lo largo de una superficie exterior de la varilla cilíndrica cerca del extremo distal de la varilla cilíndrica. En algunas modalidades, las marcas incluyen líneas finas perpendiculares al eje longitudinal de la varilla cilíndrica y están separadas por espaciamientos de 2,5 mm y 5,0 mm.

35 **[0045]** En algunas modalidades, el tubo calibrador incluye: un tubo cilíndrico hueco que incluye al menos uno de acero inoxidable T304, acero inoxidable T316 y un tubo hipodérmico fraccionado; dos ranuras dispuestas en el extremo proximal del tubo cilíndrico hueco y posicionadas en ubicaciones diametralmente opuestas; una porción curva del tubo cilíndrico hueco en el extremo distal. En algunas modalidades, la curva incluye una curva en ángulo recto en el tubo y una abertura en el extremo distal del tubo cilíndrico hueco.

[0046] En algunas modalidades, la pieza de la carcasa superior y la pieza de la carcasa inferior comprenden acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) u otro plástico similar.

[0047] En otro aspecto, las presentes modalidades están dirigidas a un método para marcar cartílago utilizando una herramienta de corte artroscópica articulada, que incluye: elegir una

herramienta de corte artroscópica articulada basándose en las dimensiones medidas de un defecto o lesión; retirar un subconjunto de sello de contención de una cánula; insertar una herramienta de corte artroscópica articulada en la cánula; ajustar un ángulo de inclinación de una hoja utilizando un control deslizante para el pulgar; bloquear el ángulo de inclinación; presionar la hoja en un área de cartílago que rodea un defecto; y retirar la herramienta de corte artroscópica articulada de la cánula.

[0048] En otro aspecto, las presentes modalidades están dirigidas a una herramienta de corte artroscópica articulada que incluye: un mango; un deslizador para el pulgar; un cuerpo de estator lineal; una hoja ovalada curva conectada mediante una unión articulada al cuerpo de estator lineal; un cuerpo de transmisión lineal conectado al deslizador para el pulgar; y una pieza de enlace conectada tanto al cuerpo de transmisión lineal como a la hoja ovalada curva. En algunas modalidades, el movimiento del control deslizante del pulgar hace que la hoja ovalada curva se incline con respecto al cuerpo del estator lineal.

[0049] En algunas modalidades, el mango incluye: una carcasa superior que incluye un semicilindro estriado y una abertura rectangular cortada longitudinalmente a lo largo del semicilindro estriado más cerca del extremo distal del semicilindro estriado; y una carcasa inferior que incluye un semicilindro estriado. En algunas modalidades, la carcasa superior y la carcasa inferior se cierran juntas para formar un cilindro completo con una abertura circular en el extremo distal, y una pluralidad de muescas están dispuestas en la parte inferior de la carcasa superior alrededor de la abertura rectangular.

[0050] En algunas modalidades, la carcasa superior y la carcasa inferior incluyen acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) o plástico equivalente.

[0051] En algunas modalidades, el control deslizante para el pulgar incluye: un botón deslizante que comprende una superficie superior elevada en el extremo distal del botón y una superficie superior estriada en el extremo proximal del botón; una pieza de sujeción del control deslizante; y un resorte unido al botón deslizante en un extremo del resorte y unido a la pieza de sujeción del control deslizante en el otro extremo del resorte, y con el resorte dispuesto perpendicularmente entre el botón deslizante y la pieza de sujeción del control deslizante. En algunas modalidades, un pasador cilíndrico accionado por el botón deslizante puede interactuar con la pluralidad de muescas en la parte inferior de la carcasa superior.

[0052] En algunas modalidades, el cuerpo del estator lineal incluye: una varilla cilíndrica; una ranura rectangular cortada longitudinalmente a lo largo de la varilla cilíndrica; una porción de

diámetro reducido a lo largo de la varilla cilíndrica cerca del extremo proximal de la varilla cilíndrica; y un anillo circular que sobresale perpendicularmente del extremo distal de la varilla cilíndrica.

[0053] En algunas modalidades, el cuerpo del estator lineal incluye acero inoxidable tipo 17-4PH (630), UNS S17400, según ASTM A564.

5 **[0054]** En algunas modalidades, la hoja ovalada curva incluye: un anillo ovalado; al menos tres piezas transversales que se extienden a lo largo de una superficie superior del anillo ovalado; un anillo circular que se extiende perpendicularmente desde la primera pieza transversal; dos anillos circulares que se extienden perpendicularmente desde la segunda pieza transversal; y una superficie de corte curva a lo largo de una circunferencia inferior del anillo ovalado, en donde el anillo ovalado es
10 más grueso en los extremos estrechos del anillo ovalado, y en donde la superficie de corte curva comprende un borde quirúrgicamente afilado.

[0055] En algunas modalidades, la hoja ovalada curva comprende acero inoxidable tipo 17-4PH (630), UNS S17400, según ASTM A564.

[0056] En otro aspecto, las presentes modalidades están dirigidas a un método para retirar
15 cartílago y preparar el sitio quirúrgico, que incluye: insertar una herramienta de corte quirúrgica seleccionada entre al menos una de una cureta de anillo, una cureta cuadrada o un rastrillo en un subconjunto de cánula y sello de contención; raspar, cortar, desbridar y retirar cartílago utilizando la herramienta de corte quirúrgica dentro de una región de cartílago definida por una herramienta de corte artroscópica articular; retirar la herramienta de corte del subconjunto de cánula y sello de
20 contención; y repetir el procedimiento con una o más herramientas de corte quirúrgicas hasta que el cartílago dentro de la región de cartílago se haya eliminado por completo.

[0057] En otro aspecto, las presentes modalidades están dirigidas a un conjunto de cureta de anillo que incluye: un mango; un cuerpo acoplado al extremo distal del mango; y una hoja de cureta de anillo acoplada al extremo distal del cuerpo, en donde el cuerpo comprende una varilla cilíndrica con
25 al menos dos curvas de manera que el extremo distal del cuerpo tiene un cuerpo que es paralelo y excéntrico con respecto a un cuerpo longitudinal primario del cuerpo, y en donde la hoja de cureta de anillo comprende al menos un borde quirúrgicamente afilado.

[0058] En algunas modalidades, el cuerpo incluye: una varilla cilíndrica; una porción plana en el extremo proximal de la varilla cilíndrica para su fijación dentro del mango; una primera curva en
30 la varilla cilíndrica cerca del extremo distal de la varilla de modo que el cuerpo de la varilla esté en ángulo alejado de un cuerpo longitudinal primario de la varilla cilíndrica; una segunda curva en la varilla cilíndrica más hacia el extremo distal de la varilla de modo que el cuerpo de la varilla esté en ángulo paralelo a y posicionado excéntricamente con respecto al cuerpo longitudinal primario de la varilla cilíndrica; una porción cilíndrica con diámetro reducido cerca del extremo distal de la varilla; y
35 una abertura empotrada en el extremo distal del cuerpo con superficies interiores planas.

- [0059]** En algunas modalidades, la hoja de cureta de anillo incluye: un anillo en forma de un tronco cónico circular recto hueco; un borde redondeado alrededor de la circunferencia más grande del anillo; un borde quirúrgicamente afilado alrededor de la circunferencia más grande del anillo; un cuerpo de conexión cilíndrico dispuesto apuntando radialmente hacia afuera en una pared exterior del anillo; y un cuerpo de soldadura cilíndrico dispuesto coaxialmente con el cuerpo de conexión. En algunas modalidades, el eje de soldadura cilíndrico tiene un diámetro menor que el eje de conexión cilíndrico.
- [0060]** En algunas modalidades, el cuerpo y la hoja de la cureta anular incluyen acero inoxidable tipo 17-4PH (630) o equivalente, y/o UNS S17400, según ASTM A564.
- [0061]** En algunas modalidades, el mango incluye: un cuerpo cilíndrico; una pluralidad de crestas en las superficies laterales exteriores e inferiores del cuerpo cilíndrico dispuestas perpendicularmente al eje longitudinal del cuerpo cilíndrico; una superficie plana a lo largo de una superficie superior del cuerpo cilíndrico; y una abertura circular en el extremo distal del cuerpo cilíndrico.
- [0062]** En algunas modalidades, el mango incluye acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) o equivalente.
- [0063]** En otro aspecto, las presentes modalidades están dirigidas a un conjunto de cureta cuadrada que incluye: un mango; un eje acoplado al extremo distal del mango; y una hoja de cureta cuadrada acoplada al extremo distal del eje. En algunas modalidades, el cuerpo incluye una varilla cilíndrica con al menos dos curvas de modo que el extremo distal del cuerpo tiene un cuerpo que es paralelo y excéntrico con respecto a un cuerpo longitudinal primario del cuerpo, y la hoja de cureta cuadrada incluye al menos dos bordes quirúrgicamente afilados en el extremo distal de la hoja de cureta cuadrada.
- [0064]** En algunas modalidades, la hoja de cureta cuadrada incluye: un anillo en forma de un prisma rectangular hueco y redondeado; al menos dos bordes quirúrgicamente afilados en un borde superior y un borde inferior del anillo en el lado distal del prisma rectangular; un cuerpo de conexión cilíndrico dispuesto apuntando hacia afuera en una pared exterior del anillo y opuesto a los dos bordes quirúrgicamente afilados; y un cuerpo de soldadura cilíndrico dispuesto coaxialmente con el cuerpo de conexión. En algunas modalidades, el eje de soldadura cilíndrico tiene un diámetro menor que el eje de conexión.
- [0065]** En algunas modalidades, el cuerpo y la hoja de cureta cuadrada incluyen acero inoxidable tipo 17-4PH (630) o equivalente, o UNS S17400, según ASTM A564.
- [0066]** En otro aspecto, las presentes modalidades están dirigidas a un conjunto de cureta de rastrillo que incluye: un mango; un eje de rastrillo acoplado al extremo distal del mango; y una hoja de cabezal de rastrillo acoplada al extremo distal del eje. En algunas modalidades, el cuerpo del rastrillo incluye una varilla cilíndrica que se estrecha hasta un diámetro más pequeño cerca del extremo distal

del cuerpo, y la hoja del cabezal del rastrillo incluye una cuña cónica con al menos un borde quirúrgicamente afilado.

[0067] En algunas modalidades, el cuerpo del rastrillo incluye: una varilla cilíndrica; una porción plana en el extremo proximal del cuerpo para su fijación dentro del mango; una porción cónica. En algunas modalidades, el diámetro de la varilla cilíndrica disminuye gradualmente hacia el extremo distal del cuerpo del rastrillo, y el rastrillo incluye además un cuerpo de soldadura cilíndrico dispuesto coaxialmente con la porción cónica del cuerpo del rastrillo, con un diámetro aún más reducido.

[0068] En algunas modalidades, la hoja del cabezal del rastrillo incluye: un cuerpo en forma de cuña que disminuye en espesor a medida que aumenta en profundidad; una porción superior redondeada con una abertura cilíndrica para soldar; y un borde quirúrgicamente afilado en el extremo del cuerpo en forma de cuña.

[0069] En algunas modalidades, el cuerpo y la hoja del cabezal del rastrillo incluye acero inoxidable tipo 17-4PH (630) o equivalente, o UNS S17400, según ASTM A564.

[0070] En otro aspecto, las presentes modalidades están dirigidas a un método para cortar una matriz de soporte sembrada con células que incluye: seleccionar un tamaño de cortador de matriz para que coincida con un sitio quirúrgico preparado cortando y limpiando el cartílago que rodea un defecto o lesión; colocar una matriz de soporte sembrada con células sobre una estera de corte, con las células en la matriz mirando hacia arriba; colocar el cortador de matriz seleccionado sobre la matriz de soporte sembrada con células, con un borde quirúrgicamente afilado mirando hacia abajo; aplicar una fuerza hacia abajo sobre un lado superior del cortador de matriz utilizando al menos una mano, un mazo, un martillo u otra herramienta; y retirar el cortador de matriz y retirar una porción sin cortar de la matriz de soporte sembrada con células.

[0071] En otro aspecto, las presentes modalidades están dirigidas a un cortador de matrices, que incluye: un cuerpo de cilindro elíptico; un orificio interno con forma de estadio alineado en paralelo con el semieje mayor del cuerpo de cilindro elíptico, y alineado longitudinalmente en paralelo con el eje longitudinal del cuerpo de cilindro elíptico; una superficie superior plana del cuerpo de cilindro elíptico; al menos dos muescas de agarre planas en lados exteriores opuestos del cuerpo de cilindro elíptico; y un borde quirúrgicamente afilado alrededor de una circunferencia inferior del cuerpo de cilindro elíptico.

[0072] En algunas modalidades, el cortador de matriz comprende acero inoxidable tipo 17-4PH (630) y/o UNS S17400, según ASTM A564.

[0073] En otro aspecto, las presentes modalidades se refieren a un método para administrar e implantar una matriz de soporte sembrada con células en un sitio de cirugía de cartílago preparado que incluye: detener el flujo de fluido y retirar un subconjunto de sello de redique en un sitio quirúrgico; usar un primer hisopo aplicador para limpiar y secar el sitio quirúrgico donde se cortó y retiró

previamente el cartílago que rodea una lesión o defecto; usar pinzas para recoger un trozo de matriz de soporte sembrada con células previamente cortada agarrando un borde de la matriz; colocar la matriz de soporte sembrada con células a lo largo de una punta de suministro de un dispositivo de suministro de lanzadera de matriz de manera que la matriz se encuentre dentro de un contorno en la punta de suministro y de manera que un lado que contiene células de la matriz esté orientado en dirección opuesta a la punta de suministro; usar un segundo hisopo aplicador para aplicar pegamento de fibrina en el sitio quirúrgico; insertar el dispositivo de suministro de lanzadera de matriz en una cánula en el sitio quirúrgico; presionar un émbolo en el dispositivo lanzadera de matriz para extender al menos una antena desde dentro de la punta de suministro del dispositivo lanzadera de matriz para empujar la matriz de soporte sembrada de células hacia afuera y sobre el sitio quirúrgico; retirar el dispositivo lanzadera de matriz de la cánula; usar un tercer hisopo aplicador para reposicionar la matriz de soporte sembrada de células si es necesario; y usar un cuarto hisopo aplicador para aplicar pegamento de fibrina alrededor de un borde de la matriz de soporte sembrada de células en el sitio quirúrgico.

[0074] En otro aspecto, las presentes modalidades están dirigidas a un dispositivo de suministro de lanzadera de matriz, que incluye: un cuerpo de lanzadera, en donde el cuerpo de lanzadera incluye un cilindro sustancialmente hueco; una punta de suministro en un extremo distal del cuerpo de lanzadera; un émbolo dispuesto longitudinalmente dentro del cuerpo de lanzadera y que sobresale de un extremo proximal del cuerpo de lanzadera; al menos dos alas de despliegue dispuestas dentro de la punta de suministro y unidas al émbolo; y al menos dos orificios en una superficie distal de la punta de suministro; en donde empujar el émbolo longitudinalmente dentro del cuerpo de lanzadera hace que las al menos dos alas de despliegue se extiendan externamente a través de los al menos dos orificios de la punta de suministro.

[0075] En algunas modalidades, el dispositivo lanzadera de matriz comprende además un resorte dispuesto longitudinalmente dentro del cuerpo lanzadera y unido al émbolo. En algunas modalidades, el dispositivo lanzadera de matriz comprende además uno o más agarres para los dedos dispuestos en el extremo proximal del cuerpo de la lanzadera. En algunas modalidades, una o más de las empuñaduras para los dedos comprenden cada una una varilla que está conectada en un extremo a una superficie exterior del cuerpo de la lanzadera y se extiende radialmente hacia afuera alejándose del cuerpo de la lanzadera, en donde el lado distal de cada varilla está curvado para acomodar el dedo de un usuario.

[0076] En algunas modalidades, la punta de suministro incluye: una porción cilíndrica que está conectada al cuerpo de la lanzadera en el extremo proximal de la punta de suministro; una porción cónica que incluye dos lados inclinados que se juntan en una superficie plana en el extremo distal de la punta de suministro; y un reborde de contorno alrededor del extremo distal de la punta de suministro que incluye una forma elíptica u oblonga, en donde una línea central del reborde de contorno es sustancialmente paralela a la superficie plana en el extremo distal de la punta de suministro. En

algunas modalidades, los al menos dos orificios están ubicados cada uno en los dos lados inclinados de la punta de suministro, de modo que cuando las alas de despliegue se extienden, una línea que conecta las puntas redondeadas de las alas de despliegue es sustancialmente perpendicular a la superficie plana en el extremo distal de la punta de suministro. En algunas modalidades, los al menos dos orificios comprenden cada uno un diámetro que es mayor que el diámetro de cada una de las al menos dos alas de despliegue.

[0077] En algunas modalidades, las alas de despliegue incluyen: un cuerpo en forma de U; al menos dos brazos de ala que comprenden varillas cilíndricas que se extienden en paralelo fuera del cuerpo en forma de U y se curvan hacia afuera alejándose del cuerpo en forma de U; al menos dos puntas redondeadas en los extremos distales de los al menos dos brazos de ala; y un orificio circular en la parte inferior proximal del cuerpo en forma de U. En algunas modalidades, las alas de despliegue comprenden al menos un miembro del grupo que consiste en silicona, caucho de monómero de etileno propileno dieno (EPDM), plástico y un material polimérico flexible.

[0078] En algunas modalidades, el émbolo incluye: un cuerpo cilíndrico; una porción de disco plana en el extremo proximal del cuerpo cilíndrico; y una porción rebajada con un pasador saliente en el extremo proximal del cuerpo cilíndrico, en donde el pasador saliente comprende un cilindro pequeño dispuesto perpendicular al eje longitudinal del cuerpo cilíndrico y una perilla redondeada con un diámetro mayor que el del cilindro pequeño. En algunas modalidades, el pasador saliente del émbolo pasa a través del orificio circular en la parte inferior proximal del cuerpo en forma de U de las alas de despliegue.

[0079] En algunas modalidades, el cuerpo del émbolo y de la lanzadera incluye al menos uno de acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) o plástico. En algunas modalidades, el cuerpo de la lanzadera, la punta de suministro y los agarres para los dedos están formados como dos carcasas continuas e idénticas que se unen para formar el dispositivo de suministro de lanzadera de matriz. En algunas modalidades, el resorte hace que las al menos dos alas de despliegue se retraigan dentro de los al menos dos orificios cuando se libera el émbolo.

[0080] En otro aspecto, las presentes modalidades están dirigidas a un dispositivo de suministro de matriz tipo lanzadera, que incluye: un cuerpo de lanzadera, en donde el cuerpo de lanzadera incluye un cilindro sustancialmente hueco; una punta de suministro en el extremo distal del cuerpo de lanzadera, que incluye: una porción cilíndrica que está conectada al cuerpo de lanzadera en el extremo proximal de la punta de suministro; una porción cónica que incluye dos lados inclinados que se unen en una superficie plana en el extremo distal de la punta de suministro; y un reborde de contorno a lo largo del extremo superior y distal de la punta de suministro que incluye una forma elíptica u oblonga; un émbolo dispuesto longitudinalmente dentro del cuerpo de lanzadera y que sobresale del extremo proximal del cuerpo de lanzadera, incluyendo el émbolo: un cuerpo cilíndrico; una porción de disco plana en el extremo proximal del cuerpo cilíndrico; y una porción rebajada con

un pasador saliente en el extremo proximal del cuerpo cilíndrico, en donde el pasador saliente incluye un cilindro pequeño dispuesto perpendicular al eje longitudinal del cuerpo cilíndrico y una perilla redondeada con un diámetro mayor que el del cilindro pequeño.

[0081] En algunas modalidades, el dispositivo de suministro de la lanzadera de matriz incluye

5 además: al menos dos alas de despliegue dispuestas dentro de la punta de suministro y unidas al émbolo, incluyendo las alas de despliegue: un cuerpo en forma de U; al menos dos brazos de ala que incluyen varillas cilíndricas que se extienden en paralelo hacia afuera del cuerpo en forma de U y se curvan hacia afuera alejándose del cuerpo en forma de U; al menos dos puntas redondeadas en los extremos distales de los al menos dos brazos de ala; un orificio circular en la parte inferior proximal
10 del cuerpo en forma de U; y uno o más agarres para los dedos dispuestos en el extremo proximal del cuerpo de la lanzadera, incluyendo además el dispositivo: al menos dos orificios, cada orificio posicionado en uno de los dos lados inclinados de la punta de suministro; y un resorte dispuesto longitudinalmente dentro del cuerpo de la lanzadera y unido al émbolo, en donde empujar el émbolo longitudinalmente dentro del cuerpo de la lanzadera hace que las al menos dos alas de despliegue
15 salgan de los al menos dos orificios de la punta de suministro, y en donde el resorte hace que las al menos dos alas de despliegue se retraigan dentro de los al menos dos orificios cuando se libera el émbolo.

[0082] En otro aspecto, las presentes divulgaciones están dirigidas a un método quirúrgico artroscópico para reparar un defecto de cartílago que incluye: hacer una incisión en una articulación en

20 el cuerpo de un paciente cerca del defecto de cartílago; insertar un conjunto de cánula en la incisión; medir el defecto de cartílago en la articulación utilizando una herramienta de medición artroscópica insertada a través de la cánula; preparar un área de cartílago alrededor del defecto de cartílago; preparar y cortar una porción de composición de matriz sembrada con células utilizando una herramienta de corte de matriz para que coincida con la forma del área de cartílago preparada; colocar
25 la porción de composición de matriz sembrada con células a través de una punta de suministro de un dispositivo de suministro de lanzadera de matriz; insertar el dispositivo de suministro de lanzadera de matriz a través de la cánula; presionar un émbolo en el dispositivo de suministro de lanzadera de matriz para extender al menos dos alas de despliegue desde dentro de la punta de suministro para empujar la porción de composición de matriz sembrada con células fuera de la punta de suministro y
30 sobre el área de cartílago preparada; y retirar el dispositivo de suministro de lanzadera de matriz de la cánula.

[0083] En algunas modalidades, preparar un área de cartílago incluye: definir una región de cartílago que rodea el defecto de cartílago utilizando una primera herramienta de corte; y raspar, cortar, desbridar y/o quitar cartílago utilizando una o más herramientas de corte quirúrgicas

35 adicionales dentro de la región de cartílago definida por la primera herramienta de corte.

- [0084] En algunas modalidades, la composición de matriz sembrada con células incluye condrocitos sembrados en un lado de una matriz bioreabsorbible, y en donde el lado de la matriz con condrocitos está orientado en dirección opuesta a la punta de suministro del dispositivo de suministro de lanzadera de matriz.
- 5 [0085] En algunas modalidades, el método incluye además: aplicar pegamento de fibrina al cartílago preparado antes de la administración de la composición de matriz sembrada con células; aplicar pegamento de fibrina alrededor de un borde de la composición de matriz sembrada con células después de que la composición de matriz sembrada con células se administra al cartílago preparado; retirar la cánula de la incisión; y cerrar quirúrgicamente la incisión.
- 10 [0086] En otro aspecto, las presentes modalidades están dirigidas a una herramienta aplicadora que incluye: una varilla cilíndrica; un hisopo aplicador fijado mediante adhesivo a un extremo de la varilla cilíndrica; y una punta aplicadora fijada mediante adhesivo al otro extremo de la varilla cilíndrica. En algunas modalidades, la varilla cilíndrica está compuesta o incluye un material plástico, el hisopo aplicador incluye algodón, espuma de poliuretano y/u otro material absorbente
- 15 suave similar, y la punta del aplicador incluye silicona suave u otro material flexible similar.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- [0087] Las indicaciones que se describen en la presente memoria se comprenderán mejor a partir de la siguiente descripción de diversas modalidades ilustrativas, al leerse junto con las figuras adjuntas. Debe entenderse que las figuras descritas a continuación se brindan meramente con fines ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de las presentes indicaciones de forma alguna.
- 20 [0088] La figura 1 ilustra un esquema de un método para realizar cirugía artroscópica, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0089] La figura 2A ilustra una vista de un proceso de cirugía artroscópica ejemplar, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- 25 [0090] La Figura 2B ilustra una vista de un proceso de cirugía artroscópica ejemplar, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0091] La Figura 2C ilustra una vista de un proceso de cirugía artroscópica ejemplar, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- 30 [0092] La Figura 2D ilustra una vista de un proceso de cirugía artroscópica ejemplar, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0093] La Figura 2E ilustra una vista de un proceso de cirugía artroscópica ejemplar, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0094] La Figura 2F ilustra una vista de un proceso de cirugía artroscópica ejemplar, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- 35

- [0095] La Figura 3 ilustra un esquema de un método de uso de un conjunto de cánula durante una cirugía artroscópica, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0096] La figura 4 ilustra una vista en perspectiva de un conjunto de cánula, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- 5 [0097] La figura 5 ilustra una manera en la que un obturador y un subconjunto de dique encajan entre sí, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0098] La Figura 6 ilustra una vista en perspectiva de un cuerpo de cánula, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0099] La Figura 7 ilustra una vista lateral de un cuerpo de cánula, de acuerdo con aspectos
10 de las presentes modalidades.
- [0100] La Figura 8 ilustra una vista en perspectiva de un cuerpo de cánula, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0101] La Figura 9 ilustra una vista en perspectiva de un subconjunto de sello de contención, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- 15 [0102] La Figura 10 ilustra una vista en perspectiva en despiece de componentes de un subconjunto de sello de contención, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0103] La Figura 11 ilustra una vista en perspectiva de un sello de contención con ranuras, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0104] La Figura 12 ilustra una vista en perspectiva de un sello de contención con orificio, de
20 acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0105] La figura 13 ilustra una vista en perspectiva de un obturador, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0106] La Figura 14 ilustra una vista en perspectiva de un obturador, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- 25 [0107] La figura 15 ilustra una vista de un subconjunto de obturador y sello de contención ubicado cerca de una cánula insertada en una incisión en una articulación, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0108] La figura 16 ilustra un esquema de un método de uso de una sonda de medición artroscópica, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- 30 [0109] La figura 17 ilustra una vista en perspectiva de un conjunto de sonda de medición artroscópica, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0110] La Figura 18 ilustra una vista en perspectiva en despiece de partes de un conjunto de sonda de medición artroscópica, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0111] La figura 19 ilustra una regla para una sonda de medición artroscópica, de acuerdo
35 con aspectos de las presentes modalidades.

- [0112] La Figura 20 ilustra un tubo para una sonda de medición artroscópica, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0113] La figura 21 ilustra una vista en perspectiva de un conjunto de sonda de medición artroscópica con flechas que indican movimientos y muestran una regla extendida, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0114] La Figura 22 ilustra un esquema de un método para utilizar una herramienta de corte artroscópica articulada durante un procedimiento quirúrgico artroscópico, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0115] La figura 23 ilustra una vista en perspectiva de un conjunto de herramienta de corte artroscópica articulada, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0116] La Figura 24 ilustra una vista en perspectiva del extremo distal del conjunto de herramienta de corte artroscópico articulado según aspectos de las presentes modalidades.
- [0117] La Figura 25 ilustra una vista en perspectiva en despiece de partes de un conjunto de herramienta de corte artroscópica articulada, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0118] La Figura 26 ilustra una vista en perspectiva de un mango para un conjunto de herramienta de corte artroscópico articulado según aspectos de las presentes modalidades.
- [0119] La Figura 27 ilustra una vista en perspectiva de un cuerpo de estator lineal para un conjunto de herramienta de corte artroscópico articulado, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0120] La Figura 28 ilustra una vista en perspectiva del extremo distal del conjunto de herramienta de corte artroscópico articulado según aspectos de las presentes modalidades.
- [0121] La Figura 29 ilustra una vista en perspectiva de una hoja para un conjunto de herramienta de corte artroscópico articulado, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0122] La Figura 30 ilustra un esquema de un método para preparar un sitio quirúrgico utilizando al menos una de una cureta de anillo, una cureta cuadrada o una cureta de rastrillo durante un procedimiento quirúrgico artroscópico, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0123] La figura 31 ilustra un conjunto de cureta de anillo, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0124] La figura 32 ilustra un cuerpo que puede usarse para un conjunto de cureta anular o un conjunto de cureta cuadrada, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0125] La figura 33 ilustra una vista en perspectiva de una hoja de cureta anular, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0126] La figura 34 ilustra un conjunto de mango que puede usarse para una cureta de anillo, una cureta cuadrada o una cureta de rastrillo, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.

- [0127] La Figura 35 ilustra un conjunto de cureta cuadrada, según aspectos de las presentes modalidades.
- [0128] La Figura 36 ilustra una hoja de cureta cuadrada para un conjunto de cureta cuadrada, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- 5 [0129] La Figura 37 ilustra un conjunto de cureta de rastrillo, según aspectos de las presentes modalidades.
- [0130] La Figura 38 ilustra un cuerpo de rastrillo para un conjunto de cureta de rastrillo, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0131] La Figura 39 ilustra una hoja de cabezal de rastrillo para un conjunto de cureta de rastrillo, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- 10 [0132] La Figura 40 ilustra un esquema de un método para preparar una composición de matriz sembrada de células para su uso durante un procedimiento quirúrgico artroscópico, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0133] La figura 41A ilustra una vista que demuestra una preparación de una composición de matriz de soporte sembrada con células, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- 15 [0134] La Figura 41B ilustra una vista que demuestra una preparación de una composición de matriz de soporte sembrada con células, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0135] La Figura 41C ilustra una vista que demuestra una preparación de una composición de matriz de soporte sembrada con células, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- 20 [0136] La figura 42 ilustra una vista en perspectiva de arriba hacia abajo de un cortador de matriz, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0137] La Figura 43 ilustra una vista en perspectiva de abajo hacia arriba de un cortador de matriz, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0138] La figura 44 ilustra un esquema de un método para implantar una composición de matriz sembrada de células, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- 25 [0139] La figura 45 ilustra una vista en perspectiva de un dispositivo de suministro de lanzadera de matriz con alas de despliegue extendidas, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- [0140] La Figura 46 ilustra una vista en perspectiva de un dispositivo de suministro de lanzadera de matriz con alas de despliegue retraídas, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.
- 30 [0141] La figura 47 ilustra una vista lateral de una punta de suministro de un dispositivo de suministro de lanzadera de matriz con una matriz de soporte sembrada con células colocada a través de la punta de suministro, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.

[0142] La figura 48 ilustra una vista lateral de un dispositivo de suministro de lanzadera de matriz con alas de despliegue extendidas y un émbolo presionado para administrar una matriz de soporte sembrada con células, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.

[0143] La figura 49 ilustra una vista en perspectiva despiezada de partes de un dispositivo de suministro de lanzadera de matriz de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.

[0144] La Figura 50 ilustra una vista en perspectiva de alas de despliegue para uso con un dispositivo de suministro de lanzadera de matriz, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.

[0145] La Figura 51 ilustra una vista en perspectiva de una herramienta aplicadora, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.

[0146] La Figura 52 ilustra un esquema de un método quirúrgico artroscópico para reparar un defecto de cartílago, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.

DEFINICIONES

[0147] Aproximadamente: La expresión «aproximadamente», cuando se usa en la presente con respecto a un valor, hace referencia a un valor que es similar, en contexto, al valor de referencia. En general, aquellos expertos en la materia, familiarizados con el contexto, apreciarán el grado relevante de variación que abarca “aproximadamente” en ese contexto. Por ejemplo, en algunas modalidades, la expresión «aproximadamente» puede abarcar un intervalo de valores que se encuentra dentro de 25 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos del valor de referencia.

[0148] Tal como se utiliza en este documento, el término “adulto” se refiere a un ser humano de dieciocho años de edad o más. En algunas modalidades, un ser humano adulto tiene un peso dentro del rango de aproximadamente 90 libras a aproximadamente 250 libras.

[0149] Asociado con: dos entidades están «asociadas» entre sí, como se usa en la presente memoria, si la presencia, el nivel y/o la forma de una está correlacionada con la de la otra. Por ejemplo, se considera que una entidad en particular (p. ej., polipéptido, firma genética, metabolito o microbio) está asociada con una enfermedad, trastorno o afección en particular si existe correlación entre su presencia, nivel y/o forma y la incidencia y/o susceptibilidad a la enfermedad, trastorno o afección (p. ej., en una población determinada). En algunas modalidades, dos o más entidades se encuentran “asociadas” físicamente entre sí si interactúan, de forma directa o indirecta, de modo tal que se encuentren y/o permanezcan en proximidad física entre sí. En algunas modalidades, dos o más entidades que están asociadas físicamente entre sí están unidas covalentemente entre sí; en algunas modalidades, dos o más entidades que están asociadas físicamente entre sí no están unidas covalentemente entre sí, sino que están asociadas no covalentemente, por ejemplo, por medio de

enlaces de hidrógeno, interacción de van der Waals, interacciones hidrófobas, magnetismo y combinaciones de estos.

[0150] Tal como se utiliza en este documento, el término “biocompatible” se refiere a materiales que no causan daño significativo al tejido vivo cuando se colocan en contacto con dicho tejido, por ejemplo, *in vivo*. En ciertas modalidades, los materiales son “biocompatibles” si no son tóxicos para las células. En ciertas modalidades, los materiales son “biocompatibles” si su adición a las células *in vitro* no da como resultado una muerte celular sustancial y/o su administración *in vivo* no induce una inflamación significativa u otros efectos adversos similares.

[0151] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “condrocitos” o “células de cartílago” se refiere a células que son capaces de expresar marcadores bioquímicos característicos de los condrocitos, incluidos, entre otros, colágeno tipo II, agregano, sulfato de condroitina y/o sulfato de queratina. En algunas modalidades, los condrocitos, o células de cartílago, expresan marcadores morfológicos característicos de las células del músculo liso, que incluyen, entre otros, una morfología redondeada *in vitro*. En algunas modalidades, los condrocitos, o células de cartílago, pueden secretar colágeno tipo II *in vitro*. En algunas modalidades, los condrocitos, o células de cartílago, pueden secretar agregano *in vitro*. En algunas modalidades, los condrocitos, o células de cartílago, pueden generar tejido o matrices con propiedades hemodinámicas de cartílago *in vitro*.

[0152] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “*ex vivo*” se refiere a eventos que ocurren en tejido fuera de un organismo multicelular o extraído de él, como un ser humano y un animal no humano. En el contexto de los sistemas basados en células, el término puede utilizarse para referirse a eventos que ocurren dentro de una muestra de tejido aislada extraída de un organismo (a diferencia de, por ejemplo, los sistemas *in vivo*).

[0153] Tal como se utiliza en este documento, el término “extracelular” se refiere a una molécula, sustancia o proceso que está situado o tiene lugar fuera de una célula o grupo de células. En el contexto de los sistemas basados en células, el término puede usarse para referirse a la materia biológica natural que se encuentra adyacente y fuera de una célula o grupo de células (por ejemplo, “matriz extracelular”).

[0154] Tal como se utiliza en este documento, el término “defecto” se refiere a una anomalía o imperfección, por ejemplo, en el tejido de una articulación de un sujeto. En algunas modalidades, un defecto es un defecto cartilaginoso. En algunas modalidades, un defecto es un defecto en el tejido de una articulación, por ejemplo, una articulación de la rodilla. En algunas modalidades, un defecto es un defecto condral. En algunas modalidades, un defecto es un defecto osteocondral. En algunas modalidades, un defecto puede tener un tamaño que varía entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10cm². En algunas modalidades, un defecto puede tener un tamaño mayor a 10 cm².

[0155] Tal como se utiliza en este documento, el término “densidad” se refiere a un número promedio de una sustancia, por ejemplo, células u otro objeto, por unidad de área de volumen. En

algunas modalidades, la densidad es la densidad celular, es decir, el número de células por unidad de área superficial. En algunas modalidades, una densidad promedio se aproxima dividiendo un número de células sembradas por una superficie macroscópica de una superficie en la que se cultivan. En algunas modalidades, una superficie es bidimensional. En algunas modalidades, una superficie es tridimensional.

[0156] *In vitro*: El término «in vitro» tal como se usa en la presente se refiere a eventos que ocurren en un entorno artificial, p. ej., en un tubo de ensayo o recipiente de reacción (p. ej., un biorreactor), en un cultivo celular, etc., en lugar de dentro de un organismo multicelular.

[0157] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “*in vivo*” se refiere a eventos que ocurren dentro de un organismo multicelular, como un ser humano y un animal no humano. En el contexto de los sistemas basados en células, el término puede utilizarse para referirse a eventos que ocurren dentro de una célula viva (a diferencia de, por ejemplo, los sistemas *in vitro*).

[0158] Tal como se utiliza en este documento, el término “medio” se refiere a los componentes que apoyan el crecimiento o el mantenimiento de las células en cultivo. En algunas modalidades, esto puede incluir un medio de cultivo celular líquido tradicional y un factor adicional. En algunas modalidades, los factores adicionales pueden incluir, por ejemplo, suero, antibióticos, factores de crecimiento, agentes farmacológicos, tampones, indicadores de pH y similares. En algunas modalidades, el medio se puede utilizar en un proceso para aislar células (por ejemplo, condrocitos y/o precursores de condrocitos) de una muestra de tejido (por ejemplo, una muestra de cartílago). En algunas modalidades, el tejido se rompe mecánicamente (por ejemplo, se corta, se pica, se mezcla) y luego se combina con el medio. En algunas modalidades, el medio comprende enzimas (por ejemplo, colagenasa, proteasa) para digerir el tejido y liberar células.

[0159] Tal como se utiliza en este documento, el término “medio acondicionado” se refiere a un medio que ha estado en contacto con células para permitir que se modifique la composición del medio, por ejemplo, mediante la absorción o liberación de uno o más metabolitos, nutrientes o factores.

[0160] Paciente: como se usa en el presente documento, el término “paciente” se refiere a cualquier organismo al que se le administra o se puede administrar una composición proporcionada, por ejemplo, con fines experimentales, de diagnóstico, profilácticos, cosméticos y/o terapéuticos. Los pacientes típicos incluyen animales (por ejemplo, mamíferos como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y/o humanos). En algunas modalidades, un paciente es un ser humano. En algunas modalidades, un paciente padece o es susceptible a uno o más trastornos o afecciones. En algunas modalidades, un paciente muestra uno o más síntomas de un trastorno o afección. En algunas modalidades, a un paciente se le ha diagnosticado uno o más trastornos o afecciones. En algunas modalidades, el paciente está recibiendo o ha recibido cierta terapia para diagnosticar y/o tratar una enfermedad, trastorno o afección.

[0161] Tal como se utiliza en este documento, el término "siembra" se refiere a un proceso o paso mediante el cual las células se ponen en contacto con una matriz de soporte y se adhieren (con o sin un adhesivo) a una matriz de soporte (por ejemplo, una membrana de colágeno) durante un período de tiempo. Las células sembradas pueden dividirse y/o diferenciarse en una matriz de soporte. En algunas modalidades, las células se siembran en una matriz de soporte antes de implantarse en un sujeto.

[0162] Sujeto: como se usa en la presente memoria, el término «sujeto» hace referencia a un organismo, típicamente un mamífero (por ejemplo, un ser humano, que en algunas modalidades incluye formas humanas prenatales). En algunas modalidades, un sujeto padece una enfermedad, trastorno o afección relevante. En algunas modalidades, un sujeto es susceptible a una enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, un sujeto presenta uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, un sujeto no presenta ningún síntoma o característica de la enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, un sujeto es alguien con uno o más rasgos característicos de susceptibilidad o riesgo de una enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, un sujeto es un paciente. En algunas modalidades, un sujeto es un individuo a quien se le administra y/o se le ha administrado un tratamiento y/o un diagnóstico. En algunas modalidades, un sujeto es un donante de una muestra biológica, tejido y/o material.

[0163] Sustancialmente: Tal como se utiliza aquí, el término "sustancialmente" se refiere a la condición cualitativa de exhibir la extensión total o casi total o el grado de una característica o propiedad de interés. Una persona con conocimientos en las artes biológicas comprenderá que los fenómenos biológicos y químicos rara vez, o nunca, llegan a su finalización y/o proceden a su completitud o logran o evitan un resultado absoluto. Por lo tanto, en este documento el término "sustancialmente" se usa para capturar la posible falta de integridad inherente a muchos fenómenos biológicos y químicos.

[0164] Como se utiliza en este documento, el término “sustancialmente libre de endotoxina” se refiere a un nivel de endotoxina por dosis de una composición que es menor que el permitido por la FDA para un producto biológico (es decir, endotoxina total de 5 EU/kg de peso corporal por hora, que para una persona promedio de 70 kg es 350 EU por dosis total).

[0165] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “sustancialmente libre de micoplasma y/o contaminación microbiana” se refiere a una lectura negativa de una prueba de contaminación generalmente aceptada y conocida por los expertos en la materia. Por ejemplo, la contaminación por micoplasma se determina subcultivando una muestra de producto en un medio de caldo y distribuyendo el cultivo en placas de agar los días 1, 3, 7 y 14 a 37 °C con controles positivos y negativos apropiados. En algunas modalidades, la contaminación por micoplasma se determina utilizando un método de PCR en tiempo real. La apariencia de la muestra del producto se compara microscópicamente a 100x, con la de un control positivo y negativo. Además, la presencia de

contaminación por micoplasma puede detectarse mediante la inoculación de un cultivo de células indicadoras, que se incuba durante 3 y 5 días y luego se examina a 600 x mediante microscopía de epifluorescencia utilizando un fluorocromo de unión al ADN. La composición se considera satisfactoria si el procedimiento de medio de agar y/o caldo y el procedimiento de cultivo de células indicadoras no muestran evidencia de contaminación por micoplasma. En algunas modalidades, un ensayo que puede utilizarse para evaluar un nivel de contaminación microbiana puede ser o comprender el Método de Transferencia Directa de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Esto implica inocular una muestra en un tubo que contiene medio de caldo de soja tripsídico y medio de tioglicolato fluido. Los tubos se observan periódicamente para detectar una apariencia turbia (turbidez) durante un período específico (por ejemplo, 14 días) de incubación. Una apariencia turbia en cualquier día en cualquiera de los medios indica contaminación, mientras que una apariencia clara (sin crecimiento) indica que una composición puede considerarse sustancialmente libre de contaminación. En algunas modalidades, se utiliza una alternativa aprobada a un método USP para la detección de contaminación microbiana, por ejemplo, una prueba BacT/ALERT que utiliza diferentes formulaciones de medios.

[0166] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “área superficial” se refiere, por ejemplo, al área cuadrada, cm^2 , o al área superficial macroscópica de un sustrato.

[0167] Tratamiento: como se usa en la presente memoria, el término «tratamiento» (también «tratar» o «que trata») hace referencia a toda administración de una terapia que alivie, mejore, aminore, inhiba, retrase la aparición, reduzca la gravedad y/o reduzca la incidencia de forma parcial o completa de uno o más síntomas, características y/o causas de una enfermedad, trastorno y/o afección particular. En algunas modalidades, dicho tratamiento puede ser de un sujeto que no presenta signos de la enfermedad, trastorno y/o afección relevante y/o de un sujeto que presenta solamente signos tempranos de la enfermedad, trastorno y/o afección. Alternativa o adicionalmente, dicho tratamiento puede ser de un sujeto que presenta uno o más signos establecidos de la enfermedad, trastorno y/o afección pertinente. En algunas modalidades, el tratamiento puede ser de un sujeto al que se le diagnosticó que padece la enfermedad, trastorno y/o afección relevante. En algunas modalidades, el tratamiento puede ser de un sujeto que se sabe que tiene uno o más factores de susceptibilidad que se correlacionan de manera estadística con un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad, trastorno y/o afección relevante.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE DETERMINADAS MODALIDADES

[0168] Las lesiones en las articulaciones ocurren con frecuencia debido a la actividad física, por ejemplo, incluyendo, entre otras, movimientos repetitivos y excesivos, estiramientos excesivos y traumatismos físicos. Los tratamientos para las lesiones articulares a menudo incluyen cirugía. El tejido, incluido el cartílago, en el interior de una articulación suele ser de difícil acceso quirúrgico, lo

que presenta desafíos para el tratamiento de pacientes con daño en el cartílago articular. Ciertas estrategias actuales de intervención terapéutica generalmente implican la eliminación de cartílago dañado o desprendido de la articulación. Estos tratamientos suelen proporcionar un alivio temporal de los síntomas de la lesión, pero no tratan el origen de la lesión o el defecto y, en particular, no previenen la degradación progresiva del cartílago.

[0169] La presente divulgación proporciona tecnologías mejoradas útiles para tratar defectos de tejido en las articulaciones. En particular, la presente divulgación proporciona tecnologías mejoradas de implantación de condrocitos autólogos inducidos por matriz (MACI) útiles para reparar un defecto tisular en una articulación en un sujeto humano. Por ejemplo, entre otras cosas, la presente divulgación proporciona tecnologías para la administración artroscópica de implantes MACI, también conocidos como matrices de soporte sembradas con células. En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas se caracterizan porque logran una administración caracterizada por un número de células y una viabilidad comparables a las observadas con una administración no artroscópica. Las ventajas de los métodos proporcionados incluyen, por ejemplo, la administración artroscópica que es mucho menos invasiva que las estrategias quirúrgicas abiertas, por ejemplo, que se han utilizado típicamente para administrar los implantes MACI. Las tecnologías proporcionadas, por tanto, representan y encarnan mejoras adicionales con respecto a las tecnologías MACI para el tratamiento de defectos del cartílago.

Implantación de condrocitos autólogos inducida por matriz (MACI)

[0170] La implantación de condrocitos autólogos inducida por matriz (MACI) es un procedimiento quirúrgico utilizado para tratar lesiones condrales sintomáticas de espesor completo en las articulaciones. MACI® también se refiere a un producto comercial propiedad de Vericel Corporation, conocido como condrocitos autólogos cultivados en membrana de colágeno porcino. MACI es una marca registrada de Vericel Corporation, pero también se utiliza aquí para describir un proceso y, por lo tanto, no siempre se indica con el símbolo de registro. El procedimiento MACI se realiza más comúnmente en la rodilla, pero se puede realizar en otras articulaciones. MACI mejora las limitaciones de los métodos anteriores para tratar defectos condrales utilizando condrocitos implantados, incluido el riesgo de distribución desigual de los condrocitos en el momento de la implantación y la hipertrofia del injerto. Dadas las propiedades flexibles del andamio o matriz sobre la que se siembran los condrocitos antes de su administración a un paciente necesitado, el injerto se puede moldear fácilmente para tratar defectos condrales irregulares y aplicar a superficies articulares con geometría multiplanar (por ejemplo, tróclea) (Jones y Cash, 2019, *Arthroscopy Techniques*, 8(3), 259-266).

[0171] Las opciones de tratamiento restaurador para lesiones condrales y osteocondrales sintomáticas de espesor completo de la rodilla continúan evolucionando con los avances en nuestra comprensión de la biología del cartílago y las técnicas quirúrgicas. Desde la descripción inicial de

Brittberg et al., en 1994, la implantación de condrocitos autólogos (ACI) ha ganado un uso generalizado y su utilización quirúrgica en los Estados Unidos casi se ha duplicado en la última década. Aunque los resultados clínicos a largo plazo de las técnicas de primera generación han demostrado una mejora funcional sostenida, hubo desafíos técnicos significativos y eventos adversos relacionados con el uso necesario de un parche perióstico sobre el defecto. Una gran cantidad de pacientes demostraron artrofibrosis e hipertrofia del injerto, lo que requirió procedimientos quirúrgicos adicionales para abordar estas complicaciones (Jones, KJ y Cash, BM, *Arthrosc Tech*, 2019). Finalmente, el uso de periostio se abandonó en gran medida en favor de una cubierta de membrana de colágeno bioabsorbible en 2007, lo que redujo significativamente la tasa de hipertrofia del injerto y las tasas de reoperación (Jones y Cash, 2019, *Arthroscopy Techniques*, 8(3), 259-266).

[0172] Las técnicas ACI más recientes, incluida MACI, utilizan membranas cargadas de células para evitar complicaciones relacionadas con el injerto y simplificar la técnica quirúrgica. El andamio MACI® (Vericel Corporation, Cambridge, MA) puede utilizar una membrana de colágeno porcino tipo I/III sembrada con condrocitos autólogos a una densidad que varía entre 250.000 y 1 millón de células/cm². En un informe reciente del ensayo de superioridad del implante MACI frente al tratamiento de microfracturas, los resultados clínicos después del tratamiento de defectos condrales (≥ 3 cm²) con MACI® fueron clínicamente superiores a los 5 años en comparación con el tratamiento de microfracturas (Brittberg et al., 2018, *Am. J. Sports Med.*, 46, 1343-1351). Series de casos adicionales han informado resultados similares a mediano y largo plazo (Jones y Cash, 2019, *Arthroscopy Techniques*, 8(3), 259-266).

Células

[0173] En algunas modalidades, la presente divulgación utiliza células de una fuente humana o no humana (xenoinjerto). En algunas modalidades, las células utilizadas son células humanas.

[0174] En algunas modalidades, las células utilizadas son autólogas en el sentido de que se obtienen del mismo sujeto al que se administra una o más composiciones de matriz sembradas con células como se describe en este documento. En algunas modalidades, las células utilizadas son alogénicas en el sentido de que se aíslan del tejido de un primer sujeto, que es un sujeto diferente de aquel en donde se pueden administrar las composiciones de matriz sembradas con células.

[0175] En algunas modalidades, las células pueden obtenerse a partir de tejido extraído de una fuente viva (por ejemplo, un ser humano vivo). En algunas modalidades, las células pueden obtenerse a partir de tejido extraído de un organismo adulto (por ejemplo, un ser humano adulto). En algunas modalidades, las células pueden obtenerse de tejido extraído de un ser humano menor de 18 años de edad. De manera alternativa o adicional, en algunas modalidades, las células pueden obtenerse de tejido extraído de una fuente fallecida (por ejemplo, de un cadáver). En algunas modalidades, las células pueden obtenerse a partir de tejido extraído de un organismo vivo no humano.

[0176] En algunas modalidades, las células utilizadas comprenden condrocitos. En algunas modalidades, las células utilizadas comprenden condrocitos humanos.

[0177] En algunas modalidades, una preparación celular utilizada de acuerdo con la presente divulgación puede caracterizarse, por ejemplo, para confirmar una o más características de identidad celular y/o para excluir uno o más contaminantes o propiedades indeseables, etc. Por ejemplo, en algunas modalidades, una preparación que es o comprende condrocitos puede evaluarse para la expresión de uno o más marcadores de condrocitos (por ejemplo, para determinar si la expresión de dicho marcador está por encima de un umbral predeterminado y/o es comparable a la observada en una preparación de referencia apropiada) y/o uno o más marcadores de fibroblastos (por ejemplo, para determinar si la expresión de dicho marcador está por debajo de un umbral predeterminado y/o es comparable a la observada en una preparación de referencia apropiada). En algunas modalidades, un marcador de condrocitos puede ser o comprender HAPLN1, MGP, EDIL3, WISP3, AGC1, COMP, COL2A1, COL9A1, COL11A1, LECT1, 81008, CRTAC1, SOX9 y NEBL.

[0178] Las células para su uso de acuerdo con las tecnologías de la presente divulgación pueden obtenerse de una muestra biológica, tal como un tejido, un cultivo celular u otro material, que puede o no contener condrocitos.

[0179] En algunas modalidades, se puede desarrollar un cultivo celular a partir de células liberadas de una biopsia de cartílago. Por ejemplo, se pueden cultivar células de cartílago a partir de una biopsia de cartílago de un paciente que recibe un implante. El producto de condrocitos autólogos Carticel® (Vericel Corporation, Cambridge, MA) es un ejemplo de un producto de condrocitos cultivados. En algunas modalidades, un cultivo celular comprende una matriz de colágeno cargada con condrocitos. Estos condrocitos pueden obtenerse a partir de una biopsia de cartílago y cultivarse antes de cargarlos en la matriz, por ejemplo, como se utiliza en el producto de implante MACI®.

[0180] En algunas modalidades, los condrocitos autólogos pueden expandirse en cultivo antes de la implantación en el sujeto del que fueron aislados. En el paso 1, se puede enviar una biopsia de cartílago de un paciente sometido a un implante de condrocitos autólogos para su procesamiento (paso 2). El material de la biopsia se digiere en el paso 3 para liberar y recolectar condrocitos del cartílago. Las células liberadas se siembran en matraces de cultivo de tejidos y pueden expandirse en cultivo primario en el paso 4 y, si es necesario, subcultivarse. Una vez que las células alcanzan un número adecuado, se pueden criopreservar opcionalmente en el paso 5 hasta que el paciente esté listo para recibir un implante. Una vez que un paciente está listo para recibir células, estas pueden descongelarse y sembrarse en matraces de cultivo de tejidos y cultivarse para preparar un cultivo de ensamblaje (paso 6). Para su uso en un implante de condrocitos autólogos, si se obtiene una cantidad suficiente de células en el cultivo de ensamblaje, las células pueden centrifugarse hasta formar un sedimento celular y resuspenderse en un medio de transporte, que es el "producto final", como, por ejemplo, el producto de condrocitos autólogos Carticel® (paso 8). Este "producto final" puede someterse a una serie de

pruebas de control de calidad, incluyendo, por ejemplo, una prueba de esterilidad, una prueba de viabilidad celular, una prueba de endotoxinas, una prueba de micoplasma y/o una prueba de composición del cultivo (paso 9) para garantizar que las células cultivadas contienen una cantidad suficiente de condrocitos. Si las células cultivadas pasan todas las pruebas, pueden enviarse (paso 10) al paciente para su implantación (paso 11).

[0181] Como alternativa, cuando el cultivo de ensamblaje del paso 6 se va a utilizar en un implante MACI®, las células pueden resuspenderse en un medio de cultivo, sembrarse en un armazón de colágeno y cultivarse durante 4 días (paso 7). Al final del período de cultivo, las células pueden enjuagarse con medio de transporte para producir un producto final para implantes MACI®. Este producto también puede estar sujeto a pruebas de control de calidad. En consecuencia, ya sea que el producto final sea una suspensión de condrocitos cultivados, como condrocitos autólogos Carticel®, o que el producto final sea un producto sembrado en andamio para implantes MACI®, la evaluación de la identidad celular puede ser útil como un ensayo de identificación de lote o un ensayo de liberación de lote, para confirmar la composición de un cultivo celular que contiene condrocitos antes del envío del cultivo.

[0182] En algunas modalidades, los niveles de expresión de ARN para genes sobreexpresados por condrocitos (por ejemplo, HAPLN1) pueden medirse en células cultivadas. En algunas modalidades, la expresión de ARN para genes sobreexpresados por sinoviocitos (por ejemplo, MFAP5) se puede medir en células cultivadas. En algunas modalidades, los niveles de expresión de ARN pueden presentarse como una relación entre la expresión de un marcador de condrocitos (por ejemplo, HAPLN1) y la expresión de un marcador de sinoviocitos (MFAP5). En algunas modalidades, los condrocitos cultivados pueden demostrar niveles relativos de expresión de ARN (HAPLN1 vs. MFAP5) de aproximadamente -2, aproximadamente -1, aproximadamente 0, aproximadamente +1, aproximadamente +2, aproximadamente +3, aproximadamente +4, aproximadamente +5, aproximadamente +6, aproximadamente +7, aproximadamente +8, aproximadamente +9, aproximadamente +10 o más en una escala logarítmica. En algunas modalidades, los condrocitos cultivados pueden demostrar niveles de expresión de ARN relativos que varían de aproximadamente -2 a aproximadamente +10, aproximadamente -1 a aproximadamente +9, aproximadamente 1 a aproximadamente 10, aproximadamente +3 a aproximadamente +8, aproximadamente +5 a aproximadamente +7 o rangos entre estos. En algunas modalidades, los sinoviocitos cultivados pueden demostrar niveles relativos de expresión de ARN de aproximadamente menos de -2 en una escala logarítmica. En algunas modalidades, los sinoviocitos cultivados pueden demostrar niveles relativos de expresión de ARN que oscilan entre menos de -2 y -10 en una escala logarítmica.

[0183] En algunas modalidades, los condrocitos preparados a partir de una preparación de células fuente pueden estar presentes en el cultivo a una densidad suficiente para sembrar una matriz

de soporte con al menos 250.000 células/cm². En algunas modalidades, los condrocitos expandidos en cultivo pueden desdiferenciarse cuando están presentes en un cultivo de monocapa. En algunas modalidades, los condrocitos desdiferenciados pueden exhibir un fenotipo fibroblástico. En algunas modalidades, los condrocitos desdiferenciados pueden regular negativamente la expresión de un gen que codifica una proteína de la matriz extracelular (ECM), por ejemplo, ACAN y/o COL2A1. En algunas modalidades, los condrocitos desdiferenciados pueden producir y/o secretar una cantidad menor de proteína ECM, por ejemplo, colágeno (por ejemplo, colágeno tipo II) y/o agregano (también conocido como proteína del núcleo del proteoglicano específico del cartílago o proteoglicano 1 de sulfato de condroitina). Sin querer limitarnos a la teoría, la desdiferenciación puede ocurrir después de la eliminación de los condrocitos de la matriz de cartílago tridimensional y se observa durante la expansión de células en un cultivo de monocapa.

[0184] En algunas modalidades, las preparaciones de condrocitos utilizadas en este documento comprenden una cantidad suficiente de células para sembrar una matriz de soporte. En algunas modalidades, las preparaciones de condrocitos comprenden al menos aproximadamente 3 x 10⁶, 4 x 10⁶, 5 x 10⁶, 6 x 10⁶, 7 x 10⁶, 8 x 10⁶, 9 x 10⁶ o más células después de un segundo paso. En algunas modalidades, las preparaciones de condrocitos comprenden al menos aproximadamente 3 x 10⁶ células después de un segundo paso. En algunas modalidades, las preparaciones de condrocitos divulgadas en este documento comprenden al menos aproximadamente 1 x 10⁷, 2 x 10⁷, 3 x 10⁷, 4 x 10⁷, 5 x 10⁷, 6 x 10⁷, 7 x 10⁷, 8 x 10⁷, 9 x 10⁷ o más células en un paso final. En algunas modalidades, las preparaciones de condrocitos utilizadas en este documento comprenden al menos 1 x 10⁷ células en un paso final.

[0185] En algunas modalidades, los cultivos de condrocitos son aproximadamente 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% o más confluentes. En algunas modalidades, los cultivos de condrocitos son aproximadamente 100% confluentes. En algunas modalidades, los cultivos de condrocitos son aproximadamente 50 % a 90 % confluentes.

[0186] En algunas modalidades, los condrocitos se siembran en una matriz de soporte a una densidad de al menos 250.000 células/cm², 300.000 células/cm², 400.000 células/cm², 500.000 células/cm², 600.000 células/cm², 700.000 células/cm², 800.000 células/cm², 900.000 células/cm², 1.000.000 células/cm² o más.

[0187] Entre otras cosas, la presente divulgación utiliza preparaciones celulares en las que un porcentaje significativo de células son viables; dichas preparaciones celulares de alta viabilidad pueden mejorar materialmente, y pueden ser necesarias para, el tratamiento exitoso de una lesión o defecto particular. En algunas modalidades, al menos el 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o más de las células presentes en una preparación son viables. En algunas modalidades, al menos el 90% de los condrocitos en una preparación son viables.

[0188] En algunas modalidades, una composición de la divulgación utilizada en este documento puede estar sustancialmente libre de componentes utilizados durante la preparación de una preparación de células fuente y durante la expansión de condrocitos (por ejemplo, albúmina de suero bovino fetal, suero bovino fetal y/o suero de caballo). Por ejemplo, en algunas modalidades, una composición utilizada en este documento comprende menos de 10 µg/ml, 5 µg/ml, 4 µg/ml, 3 µg/ml, 2 µg/ml, 1 µg/ml, 0,05 µg/ml de albúmina de suero bovino fetal. En algunas modalidades, una preparación celular puede estar sustancialmente libre de contaminación por micoplasma, endotoxina y/o microbios (por ejemplo, microbios aeróbicos, microbios anaeróbicos y/o hongos). En algunas modalidades, una preparación de células puede dar resultados negativos para micoplasma, endotoxina y/o contaminación microbiana.

Matriz de soporte

[0189] Una matriz de soporte para su uso de acuerdo con la presente divulgación puede estar hecha de un material al que se adhieren las células utilizadas relevantes. En algunas modalidades, una matriz de soporte comprende y/o está recubierta con un agente adhesivo que facilita y/o permite la adherencia celular.

[0190] En algunas modalidades, una matriz de soporte favorece la proliferación celular.

[0191] En algunas modalidades, una matriz de soporte es bioreabsorbible. En algunas de estas modalidades, una matriz bioreabsorbible puede degradarse en un período de horas, días, semanas o meses. Por ejemplo, una matriz bioreabsorbible puede degradarse en al menos 24 horas, al menos 7 días, al menos 30 días o al menos 6 meses. En algunas modalidades, una matriz de soporte puede actuar como una barrera hemostática que inhibe la penetración de células y tejidos adyacentes en un área particular del cuerpo, por ejemplo, un área que requiere tratamiento (por ejemplo, una articulación).

[0192] En algunas modalidades, una matriz de soporte puede ser un gel, un sólido o un semisólido. En algunas modalidades, una matriz de soporte puede ser impermeable, permeable o semipermeable (por ejemplo, que comprende poros). En algunas modalidades, una matriz de soporte puede estar compuesta de un material sintético, un material natural o una combinación de ellos.

[0193] En algunas modalidades, una matriz de soporte puede tener una estructura que comprende una membrana, microperlas, vellón, hilo, gel o una combinación de los mismos.

[0194] En algunas modalidades, una matriz de soporte puede ser o comprender material biológico generado por células; en algunas de dichas modalidades, un material biológico puede ser generado por células en cultivo. Alternativamente, en algunas de dichas modalidades, un material biológico puede ser generado por células en el tejido (por ejemplo, *in vivo*). En algunas modalidades, dicho material biológico puede ser generado por células que son alogénicas de un sujeto que recibirá tratamiento como se describe en este documento.

[0195] En algunas modalidades, una matriz de soporte puede ser o comprender colágeno. Por ejemplo, una matriz de soporte puede ser o comprender colágeno tipo I, colágeno tipo II, colágeno tipo III o una combinación de los mismos (por ejemplo, puede incluir una combinación de colágeno tipo I y colágeno tipo II, o puede incluir una combinación de colágeno tipo I y colágeno tipo III). En algunas modalidades, una matriz de soporte se compone principalmente de colágeno tipo I en un primer lado y colágeno tipo III en un segundo lado. En algunas modalidades, un primer lado de una matriz de soporte que comprende colágeno tipo I es una superficie lisa. En algunas modalidades, una segunda cara de una matriz de soporte que comprende colágeno de tipo III es una superficie rugosa. En algunas modalidades, una superficie rugosa de una matriz de soporte es adecuada para la siembra de células. En algunas modalidades, una superficie lisa de una matriz de soporte es adecuada para entrar en contacto con una superficie de unión.

[0196] En algunas modalidades, parte o la totalidad del colágeno en una matriz de soporte para su uso de acuerdo con la presente divulgación puede estar reticulado; en algunas modalidades, puede no estar reticulado.

[0197] En algunas modalidades, el colágeno utilizado de acuerdo con la presente divulgación puede derivar de un animal tal como un cerdo. En algunas modalidades, el colágeno puede derivarse del peritoneo de un cerdo.

[0198] En algunas modalidades particulares como se describe en este documento, una matriz de soporte comprende una combinación de colágeno porcino tipo I y tipo III.

[0199] En algunas modalidades, las células (por ejemplo, condrocitos) sembradas y/o cultivadas en una matriz de soporte como se describe en este documento pueden producir una o más proteínas de la matriz extracelular (por ejemplo, colágeno) que interactúan con y/o se incorporan a una matriz de soporte.

[0200] En algunas modalidades, una matriz de soporte puede incluir proteínas, polipéptidos, ácido hialurónico) y/o polímeros (por ejemplo, elastina, fibrina, laminina, fibronectina). En algunas modalidades, una matriz de soporte puede estar libre de células.

[0201] En algunas modalidades, una matriz de soporte puede tener un área de superficie, tamaño, forma y/o dimensión apropiados para el tratamiento de un defecto, lesión o daño condral u osteocondral particular. En algunas modalidades, una matriz de soporte puede proporcionarse en una forma (por ejemplo, una forma de lámina) que se puede moldear fácilmente (por ejemplo, cortando, recortando, etc.) para su administración a un defecto condral u osteocondral particular.

[0202] En algunas modalidades, un área de superficie de una matriz de soporte puede ser como máximo de aproximadamente 10 cm², 5cm², 4cm², 3cm², 2cm², 1cm² o menor. En algunas modalidades, una matriz de soporte puede tener un área de superficie de aproximadamente 2 cm². En algunas modalidades, una matriz de soporte puede tener un área de superficie de aproximadamente 3 cm². En algunas modalidades, una matriz de soporte puede tener un área de superficie de

aproximadamente 4 cm². Una dimensión de una matriz de soporte puede ser cualquier dimensión necesaria para lograr un área de superficie deseada adecuada para tratar un defecto condral y/o osteocondral. Por ejemplo, las dimensiones de una matriz de soporte de 5cm² pueden ser de aproximadamente 1 cm x 5 cm, 2 cm x 2,5 cm, 3 cm x 1,7 cm o 4 cm x 1,3 cm. En algunas

- 5 modalidades, un área de superficie de una matriz de soporte (por ejemplo, membrana de colágeno) puede ser de aproximadamente 5cm² con dimensiones de aproximadamente 1 cm x 5 cm. En algunas modalidades, un área de superficie de una matriz de soporte (por ejemplo, membrana de colágeno) puede ser de aproximadamente 2 cm² con dimensiones de aproximadamente 2 x 1 cm². En algunas modalidades, la dimensión más grande de una matriz de soporte no excede aproximadamente 5 cm en su longitud máxima. En algunas modalidades, la dimensión más grande de una matriz de soporte no excede aproximadamente 10 cm en su longitud máxima. En algunas modalidades, la matriz de soporte tiene una forma irregular.

Células sembradas en matriz de soporte

- 15 **[0203]** Entre otras cosas, la presente divulgación utiliza composiciones que comprenden células cultivadas (por ejemplo, condrocitos) sembradas sobre una matriz de soporte (por ejemplo, membrana de colágeno).

- [0204]** Normalmente, las células que han sido cultivadas durante un período de tiempo (por ejemplo, de 3 días a 5 semanas) pueden estar presentes sobre o dentro de una matriz de soporte. En 20 algunas modalidades, las células sembradas en una matriz de soporte pueden ser adherentes. En algunas modalidades, las células pueden adherirse a una matriz de soporte hasta un punto tal que no se desprendan de una matriz durante los pasos de cultivo celular posteriores, no se desplacen de una matriz durante el transporte y/o no se desplacen de una matriz durante un procedimiento quirúrgico para implantar una matriz.

- 25 **[0205]** Entre otras cosas, en algunas modalidades, la presente divulgación utiliza matrices de soporte sembradas con células en las que un porcentaje significativo de células son viables; dicha alta viabilidad de las células presentes en una matriz sembrada con células puede mejorar materialmente, y puede ser necesaria para, el tratamiento exitoso de una lesión o defecto en particular. En algunas modalidades, al menos el 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o más de las células presentes 30 en una matriz sembrada de células son viables. En algunas modalidades, al menos el 90% de los condrocitos presentes en una matriz de semillas celulares son viables.

- [0206]** En algunas modalidades, las células sembradas en una matriz de soporte sembrada de células son viables durante al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 2 semanas, 3 semanas o más. En algunas 35 modalidades, las células sembradas en una matriz de soporte se dividen. En algunas modalidades, una

matriz de soporte sembrada con células se almacena a aproximadamente 4 °C a aproximadamente 37 °C.

[0207] En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada de células comprende al menos 250 000 células/cm², 300 000 células/cm², 400 000 células/cm², 500 000 células/cm², 600 000 células/cm², 700 000 células/cm², 800 000 células/cm², 900 000 células/cm², 1 000 000 células/cm², o más. En algunas modalidades, una matriz sembrada de células que comprende más de 250.000 células/cm², 300.000 células/cm², 400.000 células/cm², 500.000 células/cm², 600.000 células/cm², 700.000 células/cm², 800.000 células/cm², 900.000 células/cm², 1.000.000 células/cm² es adecuada para implantar en un sujeto.

[0208] En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada con células comprende al menos 5×10^6 , $7,5 \times 10^6$, $1,0 \times 10^7$, $1,5 \times 10^7$, $2,0 \times 10^7$, $2,5 \times 10^7$, $3,0 \times 10^7$ o más células. En algunas modalidades, una membrana de colágeno porcino tipo I y tipo III de 20 cm² comprende aproximadamente $1,0 \times 10^7$ condrocitos a aproximadamente $2,0 \times 10^7$ condrocitos. En algunas modalidades, una membrana de colágeno porcino tipo I y tipo III de 14,5 cm² comprende aproximadamente $7,5 \times 10^6$ condrocitos a aproximadamente $1,5 \times 10^7$ condrocitos.

[0209] En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada con células puede comprender medio (por ejemplo, DMEM) y suplementos (por ejemplo, suero bovino fetal, antibiótico). En algunas modalidades, el medio comprende aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11% de suero bovino fetal. En algunas modalidades, el medio puede complementarse con 8,9 % +/- 0,2 % de suero bovino fetal y gentamicina.

[0210] En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada de células puede tener una superficie de, como máximo, aproximadamente 20 cm², 10 cm², 5 cm², 4 cm², 3 cm², 2 cm², 1 cm² o menor. En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada de células puede tener una superficie de aproximadamente 2 cm². En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada de células puede tener una superficie de aproximadamente 3 cm². En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada de células puede tener una superficie de aproximadamente 4 cm². En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada con células puede tener un área de superficie de aproximadamente 5 cm². En algunas modalidades, la dimensión más grande de una matriz de soporte sembrada de células no excede aproximadamente 5 cm en su longitud máxima. En algunas modalidades, la dimensión más grande de una matriz de soporte sembrada de células no excede aproximadamente 10 cm en su longitud máxima. En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada de células se puede recortar, dar forma, cortar, moldear o formar y corresponder a una forma de un defecto, lesión y/o lesión que necesita tratamiento. En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada de células tiene una forma irregular.

[0211] En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada de células puede estar sustancialmente libre de componentes utilizados durante la preparación de una preparación de células fuente o durante la expansión de condrocitos (por ejemplo, albúmina de suero bovino fetal, suero bovino fetal y/o suero de caballo). Por ejemplo, en algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada con células utilizada en este documento comprende menos de 10 µg/ml, 5 µg/ml, 4 µg/ml, 3 µg/ml, 2 µg/ml, 1 µg/ml, 0,05 µg/ml de albúmina de suero bovino fetal. En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada de células puede estar sustancialmente libre de contaminación por micoplasma, endotoxina y/o microbios (por ejemplo, microbios aeróbicos, microbios anaeróbicos y/o hongos).

10 **[0212]** En algunas modalidades, una composición de matriz de soporte sembrada con células, preparada y/o utilizada de acuerdo con la presente divulgación, comprende un adhesivo o pegamento biocompatible. En algunas modalidades, al menos una porción de una matriz sembrada de células puede recubrirse con un adhesivo o pegamento biocompatible. En algunas modalidades, un adhesivo o pegamento biocompatible puede formar una capa sobre las células en una matriz de soporte. En
15 algunas modalidades, un adhesivo o pegamento biocompatible puede formar una capa bajo las células en una matriz de soporte. En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada de células comprende múltiples capas de adhesivo o pegamento biocompatible y células. En algunas modalidades, un adhesivo o pegamento biocompatible puede impregnarse dentro de una matriz de soporte.

20 **[0213]** En algunas modalidades, la presente divulgación utiliza células y pegamento, y/o adhesivo, combinados juntos en una mezcla de una o más capas alternas de células y pegamento, y/o adhesivo, sobre una superficie o borde de una matriz de soporte.

[0214] En algunas modalidades, los adhesivos o pegamentos biocompatibles utilizados en las composiciones de la divulgación pueden incluir un pegamento de fibrina orgánico (por ejemplo, Tisseel®, adhesivo a base de fibrina disponible en Baxter, Austria) o un pegamento de fibrina
25 preparado durante la cirugía utilizando sangre autóloga.

Láminas de células

[0215] Entre otras cosas, la presente divulgación utiliza composiciones que comprenden
30 células cultivadas (por ejemplo, condrocitos) formadas en una lámina (es decir, una lámina de células).

[0216] En algunas modalidades, una lámina de células comprende células en su matriz extracelular (ECM) natural. En algunas modalidades, una lámina de células comprende condrocitos en su ECM natural. En algunas modalidades, un ECM natural comprende colágeno, proteoglicanos, ácido hialurónico y/o sulfato de condroitina.

35 **[0217]** En algunas modalidades, una lámina de células comprende una monocapa de células confluentes, estando las células confluentes en su matriz extracelular natural.

Lesiones y sitios

[0218] En algunas modalidades, la presente divulgación contempla el uso de células (por ejemplo, condrocitos) sembradas y cultivadas en una matriz de soporte (por ejemplo, membrana de colágeno) para tratar/reparar defectos, lesiones y/o heridas de cartílago en un sujeto. En algunas modalidades, los defectos, lesiones y/o lesiones del cartílago pueden estar ubicados en una articulación (por ejemplo, rodilla, tobillo, codo, hombro, cadera o muñeca) de un sujeto. En algunas modalidades, un defecto en un cóndilo femoral medial, un cóndilo femoral lateral, una rótula o una tróclea de un sujeto puede tratarse utilizando tecnologías de la presente divulgación.

[0219] Los tipos de lesiones que pueden provocar un defecto de cartílago tratable utilizando las tecnologías de la presente divulgación pueden incluir, entre otros, aquellos causados por acciones crónicas y/o repetitivas, actividad física extenuante prolongada y trauma. Algunos ejemplos de movimientos crónicos y/o repetitivos incluyen, entre otros, caminar, correr, andar en bicicleta, escalar y otros movimientos realizados durante el ejercicio. Algunos ejemplos de actividad extenuante prolongada incluyen, entre otros, levantar objetos pesados y otras formas de trabajo físico. Algunos ejemplos de trauma incluyen, entre otros, caídas, colisiones y lesiones relacionadas con el deporte.

[0220] En algunas modalidades, el sujeto que se trata es un ser humano. En algunas modalidades, un sujeto que puede ser tratado es menor de 18 años. En algunas modalidades, un sujeto que puede ser tratado es un humano entre 10 y 17 años de edad; en algunas de dichas modalidades, un sujeto no tiene una placa de crecimiento abierta. En algunas modalidades, un sujeto muestra síntomas de un defecto de cartílago. En algunas modalidades, los síntomas de un defecto del cartílago pueden incluir dolor en las articulaciones, hinchazón de las articulaciones y/o cambios en la flexibilidad y/o el movimiento de las articulaciones. En algunas modalidades, un sujeto puede ser asintomático.

Métodos

[0221] La presente divulgación proporciona tecnologías para la administración de composiciones a un sitio quirúrgico, comprendiendo las composiciones células, composiciones que pueden ser útiles, por ejemplo, para el tratamiento de lesiones condrales y/o osteocondrales (por ejemplo, por ejemplo, lesiones focales en la región de soporte de carga del cartílago articular de una rodilla).

[0222] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona tecnologías que permiten y/o logran el tratamiento de lesiones, defectos, lesiones y/o traumatismos condrales y/o osteocondrales clínicamente significativos. En algunas modalidades, el tratamiento comprende la reparación y/o regeneración de tejidos.

[0223] En algunas modalidades, las composiciones que comprenden condrocitos pueden implantarse en un sujeto en o cerca de un sitio de una lesión, defecto, lesión y/o trauma, por ejemplo, en o cerca de una superficie articular, utilizando métodos artroscópicos. Las superficies articulares

que pueden tratarse utilizando los métodos y composiciones de la presente divulgación incluyen superficies articulares de, por ejemplo, una rodilla, un tobillo, una muñeca, una cadera, un codo y/o un hombro.

Administración

- 5 **[0224]** Tradicionalmente, los procedimientos que implican la implantación de una matriz de soporte sembrada de células en el sitio de un defecto, lesión y/o lesión, se han realizado bajo condiciones quirúrgicas abiertas que requieren una gran incisión adyacente al sitio. La implantación de una matriz de soporte sembrada de células se ha realizado tradicionalmente a través de una artrotomía adyacente al sitio en condiciones estériles. En muchos de estos procedimientos se utiliza
- 10 una miniartrotomía. La miniartrotomía para reparar defectos de la rodilla (por ejemplo, lesiones en el cóndilo y la rótula) generalmente requiere una incisión con una longitud que varía entre aproximadamente 6 cm y aproximadamente 10 cm. Los procedimientos quirúrgicos abiertos, como la artrotomía, se utilizan normalmente porque proporcionan a los cirujanos la capacidad de visualizar y medir defectos, así como de manipular físicamente el implante cerca del defecto con relativa facilidad.
- 15 **[0225]** La presente divulgación aprecia varias desventajas de los métodos quirúrgicos abiertos, incluidos los tradicionalmente utilizados en el procedimiento MACI, en comparación con los métodos mínimamente invasivos como la artroscopia. Por ejemplo, las incisiones relativamente grandes necesarias para realizar muchas técnicas quirúrgicas abiertas, incluidas las tradicionalmente utilizadas en el procedimiento MACI, presentan un mayor riesgo de infección, un mayor riesgo de
- 20 cicatrices significativas, tiempos de recuperación más prolongados y una mayor severidad del dolor, en relación con las mismas métricas después de procedimientos mínimamente invasivos como la implantación artroscópica.
- [0226]** En estos procedimientos quirúrgicos abiertos, normalmente se puede realizar una incisión para permitir el acceso a una articulación que se va a tratar quirúrgicamente, de modo que la
- 25 articulación y su tejido interno (por ejemplo, cartílago) queden expuestos y sean visibles para un médico que realiza el procedimiento. Normalmente, la preparación del sitio quirúrgico puede incluir lavar el sitio y retirar el cartílago dañado del sitio. Normalmente, se coloca una matriz de soporte sembrada de células con las células orientadas (por ejemplo, en contacto con) una superficie a tratar. En algunos de estos procedimientos, se implanta una matriz de soporte sembrada de células en y/o
- 30 sobre un sitio de una lesión, defecto y/o lesión. Se puede proporcionar una matriz de soporte sembrada de células en una forma (por ejemplo, una forma de lámina) que se pueda moldear fácilmente (por ejemplo, mediante plegado, corte, recorte, etc.) para su administración a un defecto condral u osteocondral. En algunos procedimientos, una matriz de soporte sembrada de células se moldea hasta lograr una forma que se ajuste o se adhiera de manera única a un defecto condral u
- 35 osteocondral de un sujeto. La matriz de soporte sembrada de células normalmente se fija en el sitio

utilizando un método de fijación, por ejemplo, fijación con pegamento de fibrina. Luego se puede cerrar el sitio, dejando la matriz sembrada de células en el sitio.

Parto artroscópico

5 **[0227]** La artroscopia (también llamada cirugía artroscópica o cirugía de ojo de cerradura) es un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo en una articulación en donde se realiza un examen y/o tratamiento del daño utilizando un artroscopio, que es un endoscopio que se inserta en la articulación a través de una pequeña incisión. Los procedimientos artroscópicos se pueden realizar en numerosos escenarios quirúrgicos, incluidos, entre otros, la reconstrucción del ligamento cruzado anterior (LCA), la reconstrucción del menisco y la reparación del cartílago.

10 **[0228]** La cirugía artroscópica se ha convertido en un método quirúrgico preferido debido, al menos en parte, a su impacto positivo en los resultados de salud del paciente, que incluyen, entre otros, un trauma mínimo de tejidos blandos, un dolor posoperatorio bajo, tiempos de curación rápidos y bajas tasas de infección. Muchas de las reparaciones quirúrgicas que se benefician del MACI se realizan en sitios a los que se puede acceder mediante métodos quirúrgicos artroscópicos. La presente divulgación proporciona tecnologías que permiten el procedimiento MACI a través de un método de suministro artroscópico.

15 **[0229]** Una ventaja fundamental de la cirugía artroscópica sobre la cirugía abierta tradicional es que no es necesario abrir ni exponer completamente la articulación durante el procedimiento quirúrgico. En algunos procedimientos artroscópicos realizados en la rodilla, solo se realizan alrededor de dos pequeñas incisiones: una para el artroscopio y al menos otra para los instrumentos quirúrgicos que se utilizarán en la cavidad de la rodilla. Esto puede reducir el tiempo de recuperación y puede aumentar la tasa de éxito debido al menor trauma al tejido conectivo, en comparación con los procedimientos quirúrgicos abiertos tradicionales. En los últimos años, la artroscopia ha ganado popularidad debido, al menos en parte, a la evidencia de tiempos de recuperación más rápidos con menos cicatrices, debido al menos en parte a incisiones más pequeñas. Se puede utilizar líquido de irrigación (generalmente solución salina normal) para distender la articulación y crear un espacio quirúrgico.

20 **[0230]** En los procedimientos artroscópicos típicos, los instrumentos quirúrgicos utilizados son más pequeños que los instrumentos quirúrgicos tradicionales. Los cirujanos observan el área de la articulación en un monitor de video y pueden diagnosticar y reparar defectos en el tejido articular. Es posible realizar un examen artroscópico de casi todas las articulaciones. Los procedimientos artroscópicos se realizan con mayor frecuencia en la rodilla, el hombro, el codo, la muñeca, el tobillo, el pie y la cadera.

[0231] La presente divulgación aprecia el origen de un desafío encontrado en la administración de composiciones de matriz sembradas con células a través de procedimientos artroscópicos. Por ejemplo, entre otras cosas, la presente divulgación identifica que, en ausencia de las tecnologías descritas en este documento, puede ser difícil o imposible mantener niveles apropiados (por ejemplo, suficientes) de viabilidad celular. La presente descripción proporciona, entre otras cosas, proteínas de fusión. Por ejemplo, la presente divulgación proporciona tecnologías que se demuestran en este documento para lograr la administración artroscópica mientras se mantiene la viabilidad celular (por ejemplo, según se evalúa mediante uno o más parámetros descritos en este documento) razonablemente comparables a las que se encuentran con ciertos métodos quirúrgicos abiertos. La presente divulgación describe ciertos resultados sorprendentes e inesperados que las tecnologías proporcionadas pueden lograr (por ejemplo, véase el Ejemplo 5 en este documento), incluidos niveles de viabilidad celular que pueden superar los obtenidos mediante ciertos métodos de suministro quirúrgica abierta.

[0232] En algunas modalidades, se pueden realizar al menos dos incisiones adyacentes a la ubicación de un defecto que se va a tratar artroscópicamente. En algunas modalidades, las incisiones pueden tener una longitud en un rango de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 3 cm. En algunas modalidades, se puede realizar al menos una incisión para acomodar la inserción de un artroscopio. En algunas modalidades, se puede realizar al menos una incisión para acomodar la inserción de una cánula. En algunas modalidades, se pueden realizar al menos 2, al menos 3 o al menos 4 incisiones. En algunas modalidades, se pueden realizar al menos 2 incisiones, cada una para acomodar la inserción de una cánula.

[0233] En algunas modalidades, el tamaño y/o la forma de un defecto se pueden determinar antes de la implantación artroscópica de una matriz sembrada de células en un defecto. En algunas modalidades, el tamaño y/o la forma de un defecto se pueden determinar utilizando un dispositivo de medición quirúrgica. En la presente divulgación, el dispositivo de medición quirúrgica puede ser una sonda artroscópica y una regla con marcas con espaciamientos en escala milimétrica.

[0234] En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada de células se puede cortar utilizando un cortador de matrices para formar una forma regular (por ejemplo, un óvalo, un círculo, un rectángulo, un cuadrado, etc.).

[0235] En algunas modalidades, se puede implantar una matriz de soporte sembrada de células en un sitio de un defecto, lesión y/o lesión utilizando una técnica artroscópica. En algunas modalidades, cuando se implanta una matriz de soporte sembrada de células en un sitio de un defecto, lesión y/o lesión utilizando una técnica artroscópica, se puede colocar una matriz con células orientadas hacia (por ejemplo, en contacto con) una superficie a tratar. En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada de células se puede implantar artroscópicamente en y/o sobre un sitio de una lesión, defecto y/o lesión. En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada de células se

puede proporcionar en una forma (por ejemplo, una forma de lámina) que se puede moldear fácilmente (por ejemplo, mediante corte, recorte, etc.) para la administración artroscópica a un defecto condral u osteocondral. En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada de células se puede cortar o moldear en una forma que se ajuste o se adhiera de manera única al defecto condral u osteocondral de un sujeto, antes de la implantación artroscópica.

[0236] En algunas modalidades, una región de cartílago que rodea un defecto o lesión se define presionando una herramienta de corte afilada (por ejemplo, una herramienta de corte artroscópica articulada) en el cartílago, y luego se retira utilizando una o más herramientas de corte (por ejemplo, una cureta de anillo, una cureta cuadrada o una cureta de rastrillo) para formar una región de hueso expuesto de una forma particular (por ejemplo, un óvalo, una elipse, un círculo, un cuadrado, un rectángulo, etc.).

[0237] En algunas modalidades, se puede utilizar una única matriz para tratar múltiples defectos mediante artroscopia. En algunas modalidades, se pueden tratar una pluralidad de defectos, cada uno con una matriz diferente, al menos algunas de las cuales se administran mediante artroscopia. En algunas modalidades, uno o más defectos pueden tratarse con una pluralidad de matrices individuales mediante artroscopia.

[0238] En algunas modalidades, después del tratamiento que comprende la administración artroscópica de una composición de la presente divulgación, una región tratada (por ejemplo, una articulación articular) puede evaluarse utilizando un método de detección (por ejemplo, imágenes por resonancia magnética). En algunas modalidades, se puede evaluar una región tratada para rellenar, reparar y/o curar un defecto, lesión y/o herida.

[0239] En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada de células se puede implantar artroscópicamente en un sitio de un defecto, lesión y/o lesión utilizando al menos una herramienta seleccionada entre un conjunto de cánula, una herramienta de corte artroscópica articulada, una cureta de anillo, una cureta cuadrada, una cureta de rastrillo, un dispositivo de suministro de lanzadera de matriz y una herramienta aplicadora.

[0240] En algunas modalidades, una cánula puede tener un diámetro interno de aproximadamente al menos 5 mm, al menos 6 mm, al menos 7 mm, al menos 8 mm, al menos 9 mm o al menos 10 mm. En algunas modalidades, una cánula puede tener un diámetro interno de aproximadamente 8 mm a aproximadamente 9 mm. En algunas modalidades, una cánula puede tener un diámetro interno mayor a 10 mm. En algunas modalidades, una cánula puede tener un diámetro interno de aproximadamente 15 mm a aproximadamente 20 mm. En algunas modalidades, la cánula puede tener una longitud de aproximadamente 2 cm, aproximadamente 3 cm, aproximadamente 4 cm, aproximadamente 5 cm, aproximadamente 6 cm, aproximadamente 7 cm, aproximadamente 8 cm, aproximadamente 9 cm o aproximadamente 10 cm o más. En algunas modalidades, una cánula puede tener una longitud que varía entre aproximadamente 2 cm y aproximadamente 10 cm. En algunas

modalidades, una cánula tiene una longitud de aproximadamente 4,5 cm. En algunas modalidades, la longitud de una cánula puede depender de la ubicación del sitio del defecto a tratar. Por ejemplo, una cánula utilizada para tratar un defecto de cadera puede tener una longitud de entre aproximadamente 12 cm y aproximadamente 20 cm. En algunas modalidades, una cánula utilizada para tratar un defecto de cadera puede tener una longitud de aproximadamente 16,5 cm. En algunas modalidades, una cánula utilizada para tratar un defecto del hombro puede tener una longitud de aproximadamente 12 cm a aproximadamente 20 cm. En algunas modalidades, una cánula utilizada para tratar un defecto del hombro puede tener una longitud de aproximadamente 16,5 cm. Como ejemplo adicional, una cánula utilizada para tratar un defecto de rodilla puede tener una longitud que varíe entre aproximadamente 2 cm y aproximadamente 7 cm. En algunas modalidades, una cánula utilizada para tratar un defecto de rodilla puede tener una longitud de aproximadamente 4,5 cm. En algunas modalidades, una cánula puede estar compuesta de un material que comprende plástico. En algunas modalidades, una cánula puede estar compuesta de un material que comprende metal. En algunas modalidades, una cánula puede estar compuesta de un material seleccionado del grupo que consiste en plásticos, metales, caucho, silicona, fibra de vidrio y combinaciones de los mismos (por ejemplo, materiales compuestos).

[0241] En algunas modalidades, un extremo de una cánula puede estar truncado en una forma curva alrededor de una circunferencia de la cánula y puede formar un borde de evaluación curvo que puede facilitar la inspección visual de un cóndilo curvo u otra superficie en un hueso.

[0242] En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada con células se puede administrar artroscópicamente a un sitio quirúrgico mediante el uso de pinzas u otra herramienta para colocar una porción previamente cortada o moldeada de una matriz de soporte sembrada con células sobre un dispositivo lanzadera de matriz, empujando el dispositivo lanzadera dentro de una cánula posicionada en un sitio quirúrgico, presionando un émbolo en el dispositivo lanzadera de matriz para empujar las alas de despliegue que pueden administrar la matriz de soporte sembrada con células sobre un sitio quirúrgico. En algunas modalidades, una matriz de soporte sembrada de células puede atravesar toda la longitud de una cánula.

[0243] En algunas modalidades, después de implantar una matriz de soporte sembrada de células en un defecto, lesión y/o lesión, se puede asegurar un parche de cobertura utilizando, por ejemplo, un adhesivo biocompatible, un sellador o una sutura. En algunas modalidades, un parche de cobertura puede servir para cubrir un área para evitar la infiltración de células y/o factores biológicos indeseables (por ejemplo, fibroblastos, macrófagos) del tejido circundante en un área a tratar. En algunas modalidades, un parche de cobertura comprende cualquier matriz de soporte descrita en este documento y/o puede incluir ácido hialurónico, fibrina y/o ácido poliláctico. En algunas modalidades, un parche de cobertura puede estar libre de células y ser reabsorbible. En algunas modalidades, un parche de cobertura puede ser semipermeable.

[0244] En algunas modalidades, los adhesivos o pegamentos biocompatibles utilizados para asegurar un parche de cobertura pueden incluir un pegamento o sellador de fibrina orgánico (por ejemplo, Tisseel®, adhesivo a base de fibrina disponible en Baxter, Austria) o un pegamento de fibrina preparado durante la cirugía utilizando sangre autóloga.

5 [0245] En algunas modalidades, se puede aplicar un adhesivo o pegamento biocompatible a un defecto antes de colocar una matriz de soporte sembrada con células sobre o dentro de un defecto. En algunas modalidades, se puede aplicar un adhesivo o pegamento biocompatible a una matriz de soporte sembrada de células antes de colocarla sobre o dentro de un defecto. En algunas modalidades, se puede aplicar un adhesivo o pegamento biocompatible a una periferia de una matriz de soporte
10 sembrada con células implantada.

[0246] La Figura 1 ilustra un esquema de un método 10 para realizar cirugía artroscópica, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. El método 10 puede incluir generalmente los pasos de hacer una incisión en un paciente en una articulación afectada (por ejemplo, rodilla, hombro, codo, etc.) (paso 12); instalar una cánula en la incisión (paso 14), utilizando una sonda de medición
15 artroscópica para medir un defecto en el cartílago en la articulación (paso 16); utilizar una herramienta de corte artroscópica articulada para delinear y marcar el cartílago que rodea el defecto en una forma particular (por ejemplo, ovalada, circular, cuadrada, rectangular, oblonga, etc.) (paso 18); utilizar una herramienta de corte (por ejemplo, cureta de rastrillo, cureta de anillo, cureta cuadrada, etc.) para cortar, retirar y desbridar el cartílago dentro de la forma delineada (paso 20); secar el sitio quirúrgico
20 donde se retiró el cartílago deteniendo un flujo de fluidos, drenando, succionando y secando utilizando una herramienta aplicadora (paso 22); aplicar pegamento de fibrina en el sitio quirúrgico (paso 23); utilizando un cortador de matriz para cortar una porción de una matriz de soporte sembrada con células (o injerto MACI o implante MACI) (paso 24); utilizando un dispositivo de suministro de lanzadera de matriz para suministrar e implantar la matriz de soporte sembrada con células en el sitio
25 quirúrgico preparado (paso 26); y aplicando pegamento de fibrina (u otro material adecuado) en el sitio del defecto utilizando una herramienta aplicadora (paso 28).

[0247] La figura 2 ilustra vistas de un proceso de cirugía artroscópica ejemplar, según aspectos de las presentes modalidades. La figura 2A corresponde al paso 16 del método 10, y muestra una articulación cubierta de cartílago 42. En algunas modalidades, esta articulación puede ser un
30 cóndilo femoral medial, un cóndilo femoral lateral, una rótula o una tróclea, u otra articulación de un sujeto o un paciente. La figura 2A también muestra una regla flexible 44 extendida desde una herramienta de medición. La figura 2B corresponde al paso 18 del método 10, y muestra una cuchilla afilada 46 unida a un brazo articulado 48 que corta el cartílago 42. La figura 2C corresponde al paso 20 del método 10, y muestra una cureta de anillo 50 que retira porciones del cartílago 42. La figura
35 2D corresponde al paso 22 del método 10, y muestra un aplicador de matriz 56 que seca el hueso expuesto 54 en la articulación, con un contorno 52 definido al cortar el cartílago 42. La figura 2E

corresponde al paso 26 del método 10, y muestra un dispositivo de lanzadera 58 que entrega una porción de matriz de soporte precortada con células 60 que coincide con la forma del área preparada 52, dentro del cartílago 42. **La figura 2F** corresponde al paso 28 del método 10, y muestra una herramienta aplicadora 62 que ajusta la posición de la matriz de soporte con células. 60 y aplicando pegamento de fibrina, dentro de la región cortada 52 del cartílago 42.

Sistemas/Herramientas/Dispositivos

[0248] Se proporcionan aquí sistemas, herramientas, dispositivos y sistemas de instrumentos útiles para practicar los métodos de la invención, que permitirán la práctica conveniente de los métodos de la invención en un entorno quirúrgico.

[0249] En algunas modalidades, se puede utilizar al menos un dispositivo o herramienta personalizado para realizar los métodos descritos en este documento.

[0250] **La Figura 3** ilustra un esquema de un método 70 de utilización de un conjunto de cánula durante una cirugía artroscópica, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. El método 70 puede incluir generalmente los pasos de insertar un conjunto de cánula en una incisión en una articulación de un paciente (paso 72), donde el conjunto de cánula puede incluir un obturador y un subconjunto de sello de contención. Una vez insertado el conjunto de cánula, el método 70 puede incluir empujar y girar el cuerpo de la cánula en el sentido de las agujas del reloj para asegurarlo en el sitio de la incisión (paso 74); retraer el obturador y retirarlo del conjunto de cánula (paso 76), para dejar atrás el cuerpo de la cánula y el subconjunto del sello de contención para realizar uno o más procedimientos de cirugía artroscópica (paso 78). Si se desea, el subconjunto del sello de contención se puede quitar del cuerpo de la cánula presionando las pestañas en los costados del cuerpo de dique para liberarlo (paso 80). Una vez finalizados los procedimientos de cirugía artroscópica, se puede retirar el cuerpo de la cánula del sitio de la incisión girándolo en sentido antihorario (paso 82).

[0251] **La Figura 4** ilustra una vista en perspectiva de un conjunto de cánula 90, según aspectos de las presentes modalidades. Generalmente, el conjunto de cánula 90 puede incluir un obturador 92, un subconjunto de sello de contención 94 y un cuerpo de cánula 96. El subconjunto del sello de contención se puede acoplar a través de clips de liberación de dique 114 (mostrados en la **Figura 5**) que se pueden unir de manera liberable a las pestañas 128 en el cuerpo de la cánula 96, de modo que el subconjunto del sello de contención 94 y el cuerpo de la cánula 96 estén acoplados entre sí. El obturador 92 puede insertarse coaxialmente a través del cuerpo de la cánula 96 y del subconjunto del sello de contención 94. En general, en algunas modalidades, el obturador puede servir como un mango utilizado para empujar y girar el conjunto de cánula en el sitio de la incisión. Una pluralidad de láminas 102 en una porción de mango proximal 100 del obturador pueden ayudar a sostener y

manipular manualmente el obturador durante la inserción del conjunto de cánula, y pueden mejorar ciertos aspectos de la fabricación del obturador.

[0252] La **Figura 5** ilustra una manera en la que un obturador 92 y un subconjunto de sello de contención 94 encajan entre sí, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades.

5 Generalmente, el obturador puede tener dos o más pestañas de rotación salientes 110 en una superficie inferior de la porción de mango proximal 100 que encajan en dos o más hendiduras correspondientes 112 en una porción superior del subconjunto del sello de contención 94. Durante la inserción del conjunto de cánula, las pestañas de rotación 110 y las hendiduras 112 pueden ayudar en el movimiento combinado del conjunto de cánula para mejorar el movimiento de rotación del conjunto de cánula sin restringir el movimiento axial del obturador 92 en relación con el subconjunto de dique 94.

10 Generalmente, el obturador comprende una porción de mango proximal 100 con forma de cúpula para adaptarse a la mano de un operador, una punta cónica distal 106 para ayudar a empujar el conjunto de cánula dentro de una incisión quirúrgica y una porción de cuerpo 104 que conecta la porción de mango 100 y la porción puntiaguda 106. En algunas modalidades, una pluralidad de láminas 102 en una porción de mango proximal 100 del obturador pueden ayudar a sostener y manipular manualmente el obturador durante la inserción del conjunto de cánula, y pueden mejorar ciertos aspectos de la fabricación del obturador. Pueden estar presentes una o más porciones cóncavas 180 en la porción de mango 100 y pueden mejorar la sujeción y manipulación manual del obturador durante ciertos métodos. Ciertos aspectos del obturador 92 también se ilustran en la **Figura 13** y se describen a continuación.

[0253] La **Fig. 6** y la **Fig. 8** ilustran dos vistas en perspectiva diferentes y la **Fig. 7** ilustra una vista lateral de un cuerpo de cánula 96, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. El cuerpo de la cánula 96 puede incluir generalmente un cilindro hueco 120 envuelto en una rosca helicoidal 126 a lo largo de toda la longitud del cilindro hueco 120. En algunas modalidades de la presente divulgación y los presentes métodos quirúrgicos artroscópicos, la rosca alrededor del cuerpo de la cánula puede ayudar a sujetar el sitio de la incisión y permitir que el cirujano expanda el volumen interno en el sitio quirúrgico. El cuerpo de la cánula 120 también puede incluir una porción de labio circular 122 cerca del extremo proximal del cilindro hueco 120, en donde se colocan dos pestañas 128 opuestas entre sí. En algunas modalidades de la presente divulgación, estas pestañas pueden interconectarse de manera liberable con dos clips de liberación de dique correspondientes 114 en el subconjunto del sello de contención de modo que el subconjunto del sello de contención pueda retirarse o fijarse al cuerpo de la cánula.

[0254] Haciendo referencia todavía a la **Fig. 6** y la **Fig. 7**, el extremo distal del cilindro hueco 120 puede terminar en una circunferencia 130 que está curvada con respecto al plano perpendicular al eje central del cilindro hueco 120. Esta circunferencia curva 130 puede delinearse además con una línea oscurecida para que pueda actuar como guía visual para evaluar la curvatura del sitio quirúrgico.

Dependiendo del diámetro del cilindro hueco 120, el grado de curvatura de la circunferencia curvada puede cambiar. Además, se pueden aplicar al menos dos marcas visuales adicionales 132 a lo largo de la línea oscurecida de la circunferencia en ubicaciones opuestas y pueden ayudar como marcadores visuales. En algunas modalidades, las marcas visuales 132 pueden extenderse proximalmente desde la circunferencia curva 130 en el extremo distal del cilindro hueco 120 desde aproximadamente 0,1 mm hasta aproximadamente 10 mm, o desde aproximadamente 0,1 mm hasta aproximadamente 0,5 mm, o desde aproximadamente 0,1 mm hasta aproximadamente 1,0 mm, o desde aproximadamente 0,1 mm hasta aproximadamente 0,8 mm, o desde aproximadamente 0,1 mm hasta aproximadamente 0,5 mm, o desde aproximadamente 0,2 mm hasta aproximadamente 1,0 mm, o desde aproximadamente 0,2 mm hasta aproximadamente 0,8 mm, y/o desde aproximadamente 0,2 mm hasta aproximadamente 0,5 mm.

[0255] En algunas modalidades, el cuerpo de la cánula 96 puede comprender un material de policarbonato translúcido. El material translúcido puede mejorar la visualización óptica de un sitio quirúrgico a través del cuerpo de la cánula 96 durante un procedimiento quirúrgico. En algunas modalidades, el cuerpo de la cánula 96 puede comprender o estar compuesto de un plástico, polímero, metal o material compuesto o híbrido.

[0256] La Figura 9 ilustra una vista en perspectiva de un subconjunto de sello de contención, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, el subconjunto del sello de contención puede incluir uno o más sellos de dique 154, 156, 158 (mostrados en las Figuras 10-12) encerrados dentro de una o más piezas externas 148, 150, y pueden servir para formar una interfaz flexible a través de la cual varias herramientas de cirugía artroscópica pueden ingresar en la cánula e interactuar en el sitio quirúrgico, y que pueden servir para retener líquidos, fluidos, tejidos u otros materiales. Las piezas exteriores 148, 150 pueden incluir una pieza superior de dique 148 y una pieza inferior de dique 150, que se muestran con más detalle en la Figura 10 y se describen a continuación. La pieza superior 148 puede comprender una superficie superior plana 146 y un orificio circular 144, y hendiduras 112 dispuestas en posiciones opuestas en la circunferencia del orificio circular 144 (por ejemplo, aproximadamente a 180 grados de distancia). Las hendiduras 112 pueden acoplarse con pestañas de rotación 110 en el obturador 92 (mostradas arriba en la Figura 5).

[0257] La Figura 10 ilustra una vista en perspectiva en despiece de componentes de un subconjunto de sello de contención 94, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. El subconjunto del sello de contención 94 puede incluir generalmente una pieza superior de dique 148, al menos una pieza de sello de contención 158, 154, 156 y una pieza inferior de dique 150. En algunas modalidades, todos los componentes ilustrados en la Figura 10 encajan entre sí coaxialmente, o están alineados longitudinal o axialmente, y apilados paralelos entre sí. En general, la pieza superior de la dique 148 y la pieza inferior de la dique 150 pueden encerrar las piezas de sello de la dique 158, 154, 156 para formar un conjunto de sello de contención flexible que puede permitir que varias herramientas quirúrgicas artroscópicas se inserten en la cánula para realizar procedimientos

quirúrgicos mientras se mantiene el fluido (por ejemplo, solución salina estéril, fluido estéril y otros materiales dentro del sitio quirúrgico).

[0258] En algunas modalidades, la pieza superior de la dique 148 y la pieza inferior de la dique 150 pueden comprender acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) u otros materiales poliméricos o plásticos similares.

[0259] Haciendo referencia todavía a la **Figura 10**, la pieza de sello de contención superior 148 comprende una porción circular plana 151 con un orificio circular en el centro 154. La pieza de sello de contención superior 148 puede incluir además múltiples patas 152 que sobresalen perpendicularmente hacia abajo desde una superficie inferior de la pieza de sello de contención superior 148. Las patas 152 comprenden varillas cilíndricas cónicas. En algunas modalidades, las patas 152 están distribuidas uniformemente alrededor de la circunferencia de la pieza de sello de contención superior 148 (por ejemplo, 6 patas espaciadas aproximadamente 60 grados entre sí o 4 patas espaciadas aproximadamente 90 grados entre sí). La pieza de sellado de la dique superior puede incluir además dos o más hendiduras 112 posicionadas en el borde del orificio central circular 154 en ubicaciones opuestas (por ejemplo, espaciadas 180 grados entre sí), y pueden acoplarse con pestañas de rotación correspondientes 110 en el obturador 92.

[0260] La **figura 11** ilustra una vista en perspectiva de un sello de contención con ranuras 156, 158, y la **figura 12** ilustra una vista en perspectiva de un sello de contención con orificio 154, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, uno o más sellos de dique se apilan coaxialmente para formar un sello de contención flexible. En algunas modalidades, los sellos de dique comprenden caucho de silicona o de monómero de etileno propileno dieno (caucho EPDM), u otro material polimérico flexible. Tanto el sello de contención con ranuras 156, 158 como el sello de contención con orificio 154 también pueden incluir múltiples orificios circulares pequeños 170, 174 dispuestos cerca de la circunferencia de los discos que corresponden a las patas 152 de la pieza de sello de contención superior 148. En algunas modalidades, las patas 152 pueden pasar a través de los orificios 170, 174 cuando las piezas del sello de contención están apiladas coaxialmente.

[0261] Con referencia a la **Fig. 11**, el sello de contención con ranuras 156, 158 mostrado en la Fig. 11 puede comprender un disco circular, y puede presentar tres o más ranuras cortadas en el disco que van desde el centro hacia el borde exterior y en ángulos iguales entre sí. En algunas modalidades, puede haber tres ranuras 172 separadas por aproximadamente 120 grados. Haciendo referencia a la **Fig. 12**, el sello de contención con orificio 154 que se muestra en la Fig. 12 puede comprender un disco circular y puede presentar un pequeño orificio circular en el centro del disco.

[0262] Haciendo referencia todavía a las **figuras 9 a 12**, cada una de las piezas de sello de contención 154, 156, 158 puede incluir una o más ranuras 172 o cero a un orificio central 176 dispuesto a través de las mismas para permitir que el obturador 92 sea empujado a través del centro de cada una de las piezas de sello de contención 154, 156, 158. Las ranuras 172 se doblan hacia abajo (es

decir, distalmente) a medida que se empuja el obturador 92. A medida que se retira el obturador del conjunto de dique 94, cada una de las ranuras 172 vuelve a su posición original (es decir, coplanar con el resto de la respectiva pieza de sello de contención 154, 156, 158). En la realización ilustrada en la Fig. 10, dos de las tres piezas de sello de contención 156, 158 incluyen tres ranuras 172 cada una, estando orientadas las tres ranuras aproximadamente 120 grados entre sí y estando las ranuras 172 de una de las piezas de sello de contención 156 giradas aproximadamente 60 grados con respecto a las ranuras 172 de otra pieza de sello de contención 158, para minimizar las fugas a través del conjunto de dique cuando se retira el obturador 92. La tercera pieza de sello de contención 154 puede incluir un orificio 176 dispuesto a través de la misma para ayudar a mantener el obturador 92 centrado dentro del conjunto de dique 94. Cada una de las piezas de sello de contención 154, 156, 158 puede estar compuesta de un material polimérico que tenga suficiente flexibilidad y elasticidad, y que también incluya un grado de memoria de forma.

[0263] La figura 13 ilustra una vista en perspectiva y la figura 14 ilustra una vista lateral de un obturador, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. Generalmente, el obturador comprende una porción de mango proximal 100 con forma de cúpula para adaptarse a la mano de un operador, una punta cónica distal 106 para ayudar a empujar el conjunto de cánula dentro de una incisión quirúrgica y una porción de cuerpo 104 que conecta la porción de mango 100 y la porción puntiaguda 106. En algunas modalidades, una pluralidad de láminas 102 en una porción de mango proximal 100 del obturador pueden ayudar a sostener y manipular manualmente el obturador durante la inserción del conjunto de cánula, y pueden mejorar ciertos aspectos de la fabricación del obturador. Por ejemplo, cada una de las láminas 102 y los miembros verticales que unen los espacios entre las láminas 102 pueden tener espesores consistentes de modo que puedan producirse a través de un proceso de moldeo (es decir, un proceso de moldeo por inyección que utiliza perforación) donde los procesos de calentamiento y enfriamiento durante la fabricación dan como resultado propiedades térmicas y/o de tratamiento térmico consistentes en todo el obturador 92 (reduciendo así la variación de las propiedades del material en la pieza resultante).

[0264] La Figura 15 ilustra una vista de un obturador 100 y un subconjunto de sello de contención 94 posicionado cerca de un cuerpo de cánula 96 insertado en una incisión 190 en una articulación, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. El obturador 100 se inserta a través del subconjunto del sello de contención 94 de manera que puedan manipularse juntos como un objeto combinado. El extremo distal cónico 106 del obturador apunta hacia la abertura del cuerpo de la cánula 96. Los clips de liberación de la dique 164 se pueden utilizar para acoplarse de manera liberable con las pestañas correspondientes en el cuerpo de la cánula 96. En la figura 15 se muestra **que el cuerpo de la cánula 96** está hecho de un material polimérico transparente para facilitar una mejor visibilidad dentro del sitio quirúrgico.

[0265] En algunas modalidades, se utiliza un dispositivo de medición artroscópica ajustable o una sonda de medición artroscópica para evaluar las dimensiones y formas de al menos una lesión o defecto en el cartílago en un sitio quirúrgico.

[0266] La Figura 16 ilustra un esquema de un método 200 de utilización de una sonda de medición artroscópica 210, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. El método 200 puede incluir generalmente la inserción de la sonda de medición 210 en un subconjunto de sello de contención 94 y un cuerpo de cánula 96 (paso 202). Se puede extender una regla flexible 218 desde la sonda de medición cerca de la lesión o defecto (paso 204). Las dimensiones y la forma de la lesión o defecto se pueden medir mediante comparación visual con marcas regulares en la regla 218 (paso 206). La naturaleza ajustable de la sonda de medición 210 puede permitir que la regla 218 gire y se extienda o retraiga para alinear mejor la regla 218 con diversas características de la lesión o defecto. Una vez completada la medición, la regla 218 se puede retraer dentro de la sonda de medición 210, se puede retirar del sitio quirúrgico y se puede retraer fuera del subconjunto del sello de contención y del cuerpo de la cánula (paso 208).

[0267] Las Figuras 17 y 18 ilustran vistas en perspectiva de un conjunto de sonda de medición artroscópica 210, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. Generalmente, la sonda de medición 210 puede incluir un mango 212, una perilla de ajuste 214, un tapón giratorio 222, un pasador 224, un brazo de carrera 226, un tubo medidor 216 y una regla flexible 218. En algunas modalidades, el tapón giratorio 222, la perilla de ajuste 214, el brazo de carrera 226, el tubo calibrador 216 y la regla flexible 218 están todos conectados coaxialmente de manera que la perilla de ajuste 214 se puede utilizar para extender la regla 218 y girar el tubo calibrador 216, y la regla flexible 218 se puede disponer a través del interior del tubo calibrador 216. En algunas modalidades, el extremo distal 220 del tubo calibrador 216 puede estar doblado de manera que pueda haber una curva en un ángulo de 90 grados, o de 85 a 95 grados, o de 75 a 105 grados. En algunas modalidades, el radio de curvatura de la curvatura en el extremo distal 220 del tubo calibrador 216 puede tener un radio de curvatura de aproximadamente 0,11 pulgadas, o de aproximadamente 0,05 a 0,2 pulgadas.

[0268] La Figura 18 ilustra una vista en perspectiva en despiece de partes de un conjunto de sonda de medición artroscópica, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. Generalmente, el mango 212 puede comprender dos piezas: una pieza de carcasa superior 211 y una pieza de carcasa inferior 213. Una perilla de ajuste 214 puede estar conectada a un brazo de carrera 226 mediante un pasador 224 que puede pasar a través de una ranura 236 dispuesta en el tubo calibrador 216. También se puede conectar un pasador 222 en el extremo proximal del brazo de carrera 226 y la perilla de ajuste 214. En algunas modalidades, la disposición y conexión de estos componentes pueden permitir empujar la perilla de ajuste 214 a lo largo del eje longitudinal del dispositivo de sonda de medición 210 para extender y retraer la regla flexible 218, y girar la perilla de ajuste 214 para girar el tubo medidor 216. El efecto general de estos movimientos combinados es que la regla flexible 218 se puede

desplegar en una variedad de ángulos y posiciones dentro del sitio quirúrgico para facilitar la medición de las lesiones o defectos.

[0269] En algunas modalidades, la pieza de la carcasa superior 211 y la pieza de la carcasa inferior 213 del mango 212 comprenden acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) u otro material plástico o polimérico similar, y pueden mantenerse juntas a través de pasadores de aplastamiento (por ejemplo, características de desplazamiento coincidentes tales como una protuberancia cilíndrica en la pieza de la carcasa superior 211 que interactúa con un manguito octagonal correspondiente en la pieza de la carcasa inferior 213, o viceversa) manteniendo así juntas las dos piezas 211, 213 a través de la fricción.

[0270] La Figura 19 ilustra una regla flexible 218 para una sonda de medición artroscópica 210, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. Generalmente, la regla flexible 218 comprende una varilla cilíndrica 230 que comprende un material flexible que puede doblarse y mantener una forma. En algunas modalidades, la varilla cilíndrica 230 puede comprender o estar compuesta de uno de poliéter éter cetona (PEEK) o un alambre de metal o un material polimérico o una combinación de materiales poliméricos y metálicos. El material o los materiales que comprenden la varilla cilíndrica 230 pueden permitir una regla flexible 218 que puede doblarse a través de la abertura doblada 220 del tubo medidor 216 y mantener una porción sustancialmente recta cuando se extiende para facilitar la medición. La regla flexible 218 también puede tener múltiples marcas 232 distribuidas a lo largo de una superficie exterior de la varilla cilíndrica 230 cerca del extremo distal de la varilla. Las marcas 232 comprenden líneas finas perpendiculares al eje longitudinal de la varilla cilíndrica 230 y pueden estar separadas por espaciamientos de 2,5 mm y 5,0 mm. En algunas modalidades, las marcas 232 pueden imprimirse en la regla 218 mediante uno o más métodos que incluyen grabado láser, grabado físico, serigrafía y/o marcado con tinta.

[0271] La Figura 20 ilustra un tubo medidor 216 para una sonda de medición artroscópica 210, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. Generalmente, el tubo medidor 216 comprende un tubo cilíndrico hueco 234 que tiene dos ranuras 236 dispuestas en su extremo proximal en ubicaciones opuestas. El tubo medidor 216 también puede incluir una curva 238 en el extremo distal del tubo de modo que la abertura del tubo 240 apunte en un ángulo alejado del eje longitudinal del tubo (para permitir la medición de superficies que son aproximadamente ortogonales a la dirección axial o longitudinal). En algunas modalidades, este ángulo puede ser de aproximadamente 90 grados. En algunas modalidades, este ángulo puede ser de aproximadamente 75 grados a aproximadamente 105 grados. En algunas modalidades, el radio de curvatura de la curva 238 puede ser de aproximadamente 0,11 pulgadas. En algunas modalidades, el radio de curvatura de la curva 238 puede ser de aproximadamente 0,05 pulgadas a aproximadamente 0,25 pulgadas. En algunas modalidades, el tubo medidor 216 puede comprender al menos uno de acero inoxidable T304, acero inoxidable T316 o un tubo hipodérmico fraccionado.

[0272] La Figura 21 ilustra una vista en perspectiva de un conjunto de sonda de medición artroscópica 210 con flechas que indican movimientos y muestran una regla extendida 218, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. Se muestran el mango 212, la perilla de ajuste 214, el tubo medidor 216 y la regla flexible 218, y son como se describieron anteriormente. La perilla de ajuste 214 se muestra aquí en su posición más extendida, más cerca del extremo distal del mango. En consecuencia, la regla 218 se muestra completamente extendida fuera del tubo calibrador. La flecha recta de doble punta indica la capacidad de la regla 218 de extenderse y retraerse. Las flechas curvas indican la capacidad del tubo calibrador 216 de girar a lo largo de su eje longitudinal, de modo que la regla extendida 218 pueda apuntar en diferentes direcciones.

[0273] En la presente divulgación se describen múltiples herramientas de corte. Cada una de las herramientas puede tener uno o más bordes cortantes quirúrgicamente afilados, que pueden estar mecanizados o fabricados para tener un borde de ruptura lo suficientemente afilado para realizar fácilmente cortes afilados en materiales biológicos que pueden incluir piel, cartílago y/o hueso. Por ejemplo, en algunas modalidades, los bordes de corte pueden incluir un borde de ruptura de 0,002 pulgadas, 0,001 pulgadas o menos de 0,001 pulgadas, así como varios subrangos entre ellos.

[0274] La Figura 22 ilustra un esquema de un método 250 para utilizar una herramienta de corte artroscópica articulada 270 durante un procedimiento quirúrgico artroscópico, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, el método 250 incluye elegir un tamaño de herramienta de corte artroscópica articulada 270 basándose en mediciones tomadas utilizando el método 200 anterior para medir dimensiones de defectos o lesiones en el cartílago (paso 252); retirar un subconjunto de sello de contención de una cánula, detener el flujo de fluido y secar un sitio de defecto (paso 253); insertar una herramienta de corte artroscópica articulada 270 en una cánula 96 y un subconjunto de sello de contención 94 en un sitio quirúrgico (paso 254); utilizar un deslizador de pulgar 274 en un mango 286 de la herramienta de corte artroscópica articulada 270 para inclinar una cuchilla 278 en la herramienta de corte a un ángulo apropiado y bloquear el ángulo en su lugar; presionar la cuchilla 278 en el cartílago 42 en un sitio quirúrgico que rodea defectos o lesiones (paso 258); y retirar la herramienta de corte artroscópica articulada 270 de la cánula 96 y del subconjunto del sello de contención 94 (paso 260). Una vez insertada en la cánula, la herramienta de corte artroscópica articulada 270 se puede girar de cero a 360 grados (y subrangos entre ellos) dentro de la cánula 96 (por ejemplo, con el cuerpo 276 dispuesto concéntricamente dentro de la cánula). En algunas modalidades, después de que se completa el método 250, puede quedar al menos un contorno ovalado 52 (mostrado en la Fig. 2D) definido en el cartílago correspondiente a la forma de la hoja 278. Otros métodos que pueden tener lugar después del método 250 se describen en el método 330 y se ilustran en la figura 30.

[0275] La Figura 23 ilustra una vista en perspectiva de un conjunto de herramienta de corte artroscópico articulado 270, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, el

conjunto de herramienta de corte artroscópica articulada 270 incluye un mango 272, un deslizador de pulgar 274, un cuerpo de estator lineal 276, una hoja ovalada curva 278 conectada por una unión articulada 280 al cuerpo de estator lineal 276, un cuerpo de transmisión lineal 292 conectado al deslizador de pulgar 274 y una pieza de enlace 282 conectada tanto al cuerpo de transmisión lineal 292 como a la hoja ovalada curva 278. En algunas modalidades, la pieza de enlace 282 está conectada a la hoja ovalada curva 278 en una unión 284. En algunas modalidades, el movimiento del deslizador del pulgar 274 a lo largo del cuerpo longitudinal del mango hace que la hoja ovalada curva 278 se incline alrededor de la articulación 280 con respecto al cuerpo del estator lineal y con respecto al cuerpo longitudinal de la herramienta de corte artroscópica articulada 270. En algunas modalidades, la curvatura de la hoja ovalada 278 puede permitirle seguir una superficie curva de una articulación tal como un cóndilo femoral medial, un cóndilo femoral lateral, una rótula o una tróclea de un sujeto o un paciente.

[0276] La Figura 24 ilustra una vista en perspectiva del extremo distal del conjunto de herramienta de corte artroscópico articulado 270 de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, debido a que la pieza de enlace 282 está conectada tanto al cuerpo de transmisión lineal 292 como a la hoja ovalada curva 278, el movimiento del deslizador del pulgar 274 hace que la hoja ovalada curva 278 se incline sobre el cuerpo en la articulación 280, de modo que el ángulo de la hoja ovalada curva 278 cambia con respecto al cuerpo longitudinal del conjunto de herramienta de corte artroscópico articulado 270.

[0277] La Figura 25 ilustra una vista en perspectiva en despiece de partes de un conjunto de herramienta de corte artroscópico articulado 270, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, el mango comprende una carcasa superior 286 y una carcasa inferior 288, que se unen para formar el mango. En algunas modalidades, la carcasa superior 286 comprende un semicilindro estriado con una abertura rectangular 290 que corre longitudinalmente a lo largo del semicilindro estriado, mientras que la carcasa inferior 288 comprende un semicilindro estriado. En algunas modalidades, cuando las dos carcasas 286, 288 se cierran juntas para formar un cilindro completo, puede haber una pequeña abertura circular 298 en el extremo distal del mango. En algunas modalidades, las crestas en el mango de las carcasas superior e inferior 286, 288 corren longitudinalmente a lo largo de la longitud de las carcasas y pueden proporcionar un mejor agarre por parte de un usuario u operador para la herramienta de corte artroscópica articulada 270.

[0278] Siguiendo con referencia a la Fig. 25, el conjunto de herramienta de corte artroscópico articulado también puede incluir un deslizador de pulgar que comprende un botón deslizador 274, una pieza de abrazadera deslizador 296 y un resorte 294 dispuesto perpendicularmente entre el botón deslizador 274 y la pieza de abrazadera deslizador 296. El botón deslizante 274 puede comprender una superficie superior elevada como extremo distal del botón y una superficie superior estriada en el extremo proximal del botón. La superficie interior (es decir, la parte inferior) de la carcasa superior

286 puede comprender una pluralidad de muescas (no visibles en la vista de la figura 25) dispuestas a cada lado de la abertura rectangular 290 que pueden interactuar con un pasador cilíndrico 275 cerca del botón deslizante 274 de modo que el botón deslizante 274 pueda bloquearse en diferentes posiciones a lo largo de la abertura rectangular 290 (es decir, empujando hacia abajo el botón deslizante 274 (comprimiendo así el resorte 294), deslizando el botón deslizante 274 a la posición deseada y soltando el botón deslizante 274 de modo que el pasador 275 se acople con las muescas en la carcasa superior 286). Este mecanismo de bloqueo de posición puede permitir que la hoja ovalada curva 278 se bloquee en diferentes ángulos de inclinación con respecto al eje longitudinal de la herramienta de corte artroscópica articulada 270.

10 **[0279]** La Figura 26 ilustra una vista en perspectiva de un mango 272 para un conjunto de herramienta de corte artroscópico articulado según aspectos de las presentes modalidades. En general, el botón del pulgar 274 sobresale ligeramente de la abertura rectangular 290 en la cubierta superior del mango 286. El orificio circular 298 formado por las piezas de carcasa superior e inferior 286, 288 del mango 272 puede permitir que el cuerpo del estator lineal 276 se instale en el mango 272.

15 **[0280]** La Figura 27 ilustra una vista en perspectiva de un cuerpo de estator lineal 276 para un conjunto de herramienta de corte artroscópico articulado, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, el cuerpo del estator lineal 276 comprende una varilla cilíndrica 300, una ranura rectangular 302 cortada longitudinalmente a lo largo de la varilla cilíndrica 300, una porción de diámetro reducido 304 a lo largo de la varilla cilíndrica 300 cerca del extremo proximal de la varilla
20 cilíndrica 300, y un anillo circular 306 que sobresale perpendicularmente del extremo distal de la varilla cilíndrica 300. En algunas modalidades, la porción de diámetro reducido 304 puede facilitar la sujeción en el mango 272 (que puede incluir muescas internas correspondientes para interactuar con el diámetro reducido 304, evitando así el movimiento distal, proximal o circunferencial del eje del estator lineal 276 con respecto al mango 272). En algunas modalidades, el anillo circular 306 puede formar
25 parte de una bisagra o accesorio para la hoja ovalada curva 278.

[0281] La Figura 28 ilustra una vista en perspectiva del extremo distal de un conjunto de herramienta de corte artroscópico articulado 270, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, el cuerpo del estator lineal 276 puede estar conectado a la cuchilla ovalada curva 278 en una bisagra formada por el anillo circular 306 del cuerpo del estator lineal 276 unido a
30 dos anillos circulares 320 que se extienden desde la cuchilla ovalada curva 278.

[0282] La Figura 29 ilustra una vista en perspectiva de una hoja ovalada curva 278 para un conjunto de herramienta de corte artroscópico articulado 270, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, la hoja ovalada curva 278 puede incluir un anillo ovalado 310 y al menos tres piezas transversales 312, 314, 316 que se extienden a lo largo de una superficie superior del anillo ovalado 310. En algunas modalidades, un anillo circular 318 puede extenderse perpendicularmente
35 desde la primera pieza de barra transversal 312, mientras que dos anillos circulares 320 pueden

extenderse perpendicularmente desde la segunda pieza de barra transversal 314. El borde superior del anillo 310 puede ser curvado mientras que el borde inferior del anillo puede comprender una superficie de corte curva que comprende un borde quirúrgicamente afilado 322. En algunas modalidades, el anillo ovalado 310 puede ser más grueso en los extremos estrechos del anillo ovalado.

- 5 **[0283]** En algunas modalidades, un cirujano o usuario puede hacer uso de componentes estériles adicionales adecuados para un uso fácil en el entorno quirúrgico, que pueden incluir una barrera hemostática adecuada, un parche de cobertura adecuado y/o pegamento orgánico.
- [0284]** En algunas modalidades, un cirujano o usuario puede hacer uso de un material de matriz libre de células adecuado para soportar condrocitos autólogos o condrocitos alogénicos, por
- 10 ejemplo, que pueden ser adecuados para implantar en un defecto de la superficie de la articulación.
- [0285]** En algunas modalidades, un cirujano o usuario puede hacer uso de una barrera hemostática adecuada, que puede ser o incluir, por ejemplo, una barrera hemostática Surgicel®.
- [0286]** En algunas modalidades, un cirujano o usuario puede hacer uso de un parche de cobertura adecuado, que puede ser o incluir un parche de cobertura Bio-Gide®.
- 15 **[0287]** En algunas modalidades, una barrera hemostática (por ejemplo, una barrera hemostática Surgicel®) y/o un parche de cobertura (por ejemplo, un parche de cobertura ACI-Maix®) pueden incluir un pegamento, por ejemplo, un pegamento tisular, que, en algunas modalidades, puede ser un pegamento orgánico (por ejemplo, un pegamento orgánico Tisseel®). En algunas modalidades, se puede aplicar pegamento (por ejemplo, como cubierta) para aumentar el tiempo de reabsorción.
- 20 **[0288]** En algunas modalidades, una barrera hemostática (por ejemplo, una barrera hemostática Surgicel®) y/o un parche de cobertura (por ejemplo, un parche de cobertura Bio-Gide®), y en particular uno tratado con un pegamento (por ejemplo, puede incluir un pegamento orgánico Tisseel®) pueden complementarse con aprotinina (por ejemplo, de una manera y/o en una medida que se aumenta el tiempo de reabsorción).
- 25 **[0289]** En algunas modalidades, una barrera hemostática y un parche de cobertura pueden ser ambos una matriz de colágeno semipermeable, que se trata para extender el tiempo hasta la reabsorción del material.
- [0290]** En algunas modalidades, un sistema de instrumentos puede incluir un instrumento quirúrgico o múltiples instrumentos quirúrgicos. En algunas modalidades, un sistema de instrumentos
- 30 puede incluir una o más cánulas (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 10 o más cánulas). En algunas modalidades, un sistema de instrumentos puede incluir una cánula o múltiples cánulas que tienen diámetros internos dentro de un rango de aproximadamente 5 mm a aproximadamente 20 mm, aproximadamente 6 mm a aproximadamente 12 mm, aproximadamente 7 mm a aproximadamente 11 mm, aproximadamente 8 a aproximadamente 9 mm, o aproximadamente 10 a 25 mm. En algunas
- 35 modalidades, las cánulas pueden estar compuestas de un material seleccionado del grupo que consiste

en plásticos, metales, caucho, silicona, fibra de vidrio y combinaciones de los mismos (por ejemplo, materiales compuestos).

[0291] La Figura 30 ilustra un esquema de un método 330 para preparar un sitio quirúrgico utilizando al menos una de una cureta de anillo 350, una cureta cuadrada 400 o una cureta de rastrillo 430 (por ejemplo, una cureta de rastrillo 430 de 3,6 mm) durante un procedimiento quirúrgico artroscópico, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. Generalmente, el método 330 continúa después de que se haya completado el método 250. Generalmente, los pasos pueden incluir instalar un subconjunto de sello de contención 94 en una cánula 96 y reiniciar el flujo de fluido (paso 331); insertar una herramienta de corte, que puede incluir una cureta de anillo 350, una cureta cuadrada 400 o una cureta de rastrillo 430, en una cánula 96 y un subconjunto de sello de contención 94 (paso 332); usar la herramienta de corte para raspar, cortar, desbridar y/o quitar cartílago 42 dentro de una región ovalada 52 definida anteriormente por una hoja ovalada curva 278 en una herramienta de corte artroscópica articulada 270 (paso 334); quitar la herramienta de corte de la cánula y el subconjunto de sello de contención 94 (paso 336); y repetir los pasos 332 a 336 según sea necesario hasta que el cartílago en la región cortada del cartílago se haya quitado completamente (paso 338).

[0292] La Figura 31 ilustra un conjunto de cureta de anillo 350, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, el conjunto de cureta de anillo 350 incluye un mango 352, un cuerpo 354 acoplado al extremo distal del mango 352 y una hoja de cureta de anillo 356 acoplada al extremo distal del cuerpo 354. En algunas modalidades, el cuerpo 354 puede comprender una varilla cilíndrica con al menos dos curvas 362, 364, de modo que el extremo distal del cuerpo tiene un cuerpo que es paralelo y excéntrico con respecto a un cuerpo longitudinal primario del cuerpo. En algunas modalidades, la hoja de cureta anular 356 puede comprender al menos un borde quirúrgicamente afilado 374.

[0293] La Figura 32 ilustra un cuerpo 354 que puede usarse para un conjunto de cureta anular 350 o un conjunto de cureta cuadrada 400, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, el cuerpo 354 comprende una varilla cilíndrica 358; una porción plana 360 en el extremo proximal de la varilla cilíndrica 358 que puede usarse para facilitar la fijación dentro del mango 352; una primera curva 362 en la varilla cilíndrica 358 cerca del extremo distal de la varilla de modo que el eje de la varilla esté en ángulo alejándose de un eje longitudinal primario de la varilla cilíndrica; una segunda curva 364 en la varilla cilíndrica más hacia el extremo distal de la varilla de modo que el eje de la varilla esté en ángulo paralelo y posicionado excéntricamente con respecto al eje longitudinal primario de la varilla cilíndrica; una porción cilíndrica con diámetro reducido 366 cerca del extremo distal de la varilla; y una abertura rebajada 368 en el extremo distal del cuerpo con superficies interiores planas.

[0294] La Figura 33 ilustra una vista en perspectiva de una hoja de cureta anular 356, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, la hoja de cureta de anillo 356 puede

comprender un anillo 372 en forma de un tronco cónico circular recto hueco; un borde redondeado 370 alrededor de la circunferencia más grande del anillo 372; un borde quirúrgicamente afilado 374 alrededor de la circunferencia más grande del anillo 372; un cuerpo de conexión cilíndrico 376 dispuesto apuntando radialmente hacia afuera en una pared exterior del anillo 372; y un cuerpo de soldadura cilíndrico 378 dispuesto coaxialmente con el cuerpo de conexión 376. En algunas modalidades, el cuerpo de soldadura cilíndrico 378 puede tener un diámetro más pequeño que el cuerpo de conexión cilíndrico 376, que está equipado con la abertura empotrada 368 de manera que el borde de destilación del cuerpo 354 interactúa con el borde proximal del cuerpo de soldadura cilíndrico 378, permitiendo así que las dos superficies se unan mediante soldadura (por cuerpomplo, soldadura láser).

[0295] Haciendo referencia aún a **la Fig. 32** y **la Fig. 33**, en algunas modalidades el cuerpo 354 y la hoja de cureta anular 356 pueden comprender o estar compuestos de acero inoxidable tipo 17-4PH (630) o equivalente, UNS S17400, según ASTM A564. En algunas modalidades, el cuerpo 354 y la hoja de cureta anular 356 pueden comprender o estar compuestos de uno de los siguientes materiales: un metal, una aleación metálica, titanio, acero al carbono, acero inoxidable, acero para herramientas, acero cromado o cerámica. En algunas modalidades, el cuerpo de soldadura 378 de la hoja de cureta anular 356 puede estar dispuesto dentro de la abertura empotrada 368 en el extremo distal del cuerpo 354, y puede unirse mediante soldadura láser.

[0296] **La Figura 34** ilustra un conjunto de mango 352 que puede usarse para una cureta de anillo 350, una cureta cuadrada 400 o una cureta de rastrillo 430, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, el conjunto de mango 352 puede comprender un cuerpo cilíndrico 390; una pluralidad de crestas 392 en superficies laterales exteriores e inferiores del cuerpo cilíndrico 390 dispuestas perpendicularmente al eje longitudinal del cuerpo cilíndrico 390; una superficie plana 394 a lo largo de una superficie superior del cuerpo cilíndrico; y una abertura circular 396 en el extremo distal del cuerpo cilíndrico 390. En algunas modalidades, el conjunto de mango 352 puede comprender o estar compuesto de acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) u otros materiales plásticos o poliméricos o equivalentes.

[0297] **La Figura 35** ilustra un conjunto de cureta cuadrada 400, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, el conjunto de cureta cuadrada 400 puede comprender un mango 402; un cuerpo 404 acoplado al extremo distal del mango 402; y una hoja de cureta cuadrada 406 acoplada al extremo distal del cuerpo 404. En algunas modalidades, el cuerpo 404 puede comprender una varilla cilíndrica con al menos dos curvas 408, 410, de modo que el extremo del cuerpo tiene un eje que es paralelo y excéntrico con respecto a un cuerpo longitudinal primario del cuerpo. En algunas modalidades, el cuerpo 404 puede comprender la misma estructura que el cuerpo 354 ilustrado en la Figura 32. En algunas modalidades, la hoja de cureta cuadrada 406 comprende al

menos dos bordes quirúrgicamente afilados 412, 414 en el extremo distal de la hoja de cureta cuadrada (como se muestra en la **Figura 36**).

[0298] La **Figura 36** ilustra una hoja de cureta cuadrada 406 para un conjunto de cureta cuadrada 400, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, la hoja de cureta cuadrada 406 puede comprender un anillo 416 en forma de un prisma rectangular hueco y redondeado; al menos dos bordes quirúrgicamente afilados 412, 414 en un borde superior y un borde inferior del anillo en el lado distal del prisma rectangular; un cuerpo de conexión cilíndrico 422 dispuesto apuntando hacia afuera en una pared exterior del anillo en una posición en el anillo que es opuesta a la ubicación de los dos bordes quirúrgicamente afilados; y un cuerpo de soldadura cilíndrico 424 dispuesto coaxialmente con el cuerpo de conexión 422. En algunas modalidades, el cuerpo de soldadura cilíndrico 424 tiene un diámetro menor que el cuerpo de conexión 422, y puede conectarse al cuerpo 404 a través de soldadura láser similar a la realización ilustrada en la **Figura 33**.

[0299] Haciendo referencia aún a la **Figura 35** y **Figura 36**, en algunas modalidades el cuerpo 404 y la hoja de cureta cuadrada 406 pueden comprender o estar compuestos de acero inoxidable tipo 17-4PH (630) o equivalente, UNS S17400, según ASTM A564. En algunas modalidades, el cuerpo 404 y la hoja de cureta anular 406 pueden comprender o estar compuestos de uno de los siguientes materiales: un metal, una aleación metálica, titanio, acero al carbono, acero inoxidable, acero para herramientas, acero cromado o cerámica. En algunas modalidades, el cuerpo de soldadura 424 de la hoja de cureta anular 406 puede estar dispuesto dentro de la abertura empotrada 368 en el extremo distal del cuerpo 354, y puede unirse mediante soldadura láser.

[0300] La **Figura 37** ilustra un conjunto de cureta de rastrillo 430, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, un conjunto de cureta de rastrillo 430 puede comprender un mango 423; un cuerpo 434 acoplado al extremo distal del mango 432; y una cuchilla de cabezal de rastrillo 436 acoplada al extremo distal del cuerpo 434. En algunas modalidades, el cuerpo puede comprender una varilla cilíndrica que se estrecha hasta un diámetro más pequeño cerca del extremo distal del cuerpo 434. En algunas modalidades, la hoja del cabezal del rastrillo 436 puede comprender una cuña cónica con al menos un borde quirúrgicamente afilado 454. En algunas modalidades, la hoja del cabezal del rastrillo 436 puede estar dispuesta de manera que apunte perpendicularmente y radialmente lejos del cuerpo longitudinal del cuerpo 434, y de manera que el borde quirúrgicamente afilado 454 esté dispuesto perpendicularmente al cuerpo longitudinal del cuerpo 434, y como tal, la cureta del rastrillo comprende una herramienta similar a una azuela en lugar de una herramienta similar a un hacha.

[0301] La **Figura 38** ilustra un cuerpo de rastrillo 434 para un conjunto de cureta de rastrillo 430, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. El cuerpo del rastrillo 434 comprende una varilla cilíndrica 440; una porción plana 442 en el extremo proximal del cuerpo para su fijación dentro del mango 432; una porción cónica 444 donde un diámetro de la varilla cilíndrica 440 disminuye

gradualmente hacia el extremo distal del cuerpo; y un cuerpo de soldadura cilíndrico 446 dispuesto coaxialmente dentro de la porción cónica 444 del cuerpo 434, con un diámetro aún más reducido.

[0302] La Figura 39 ilustra una hoja de cabezal de rastrillo 436 para un conjunto de cureta de rastrillo 430, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, la hoja de cabezal de rastrillo 436 puede comprender un cuerpo en forma de cuña 450 que disminuye en espesor a medida que aumenta en profundidad; una porción superior redondeada 456 con una abertura cilíndrica 452 para soldadura láser, y un borde quirúrgicamente afilado 454 en el extremo del cuerpo en forma de cuña.

[0303] Haciendo referencia aún a la Figura 38 y la Figura 39, en algunas modalidades el cuerpo 434 y la hoja de cureta anular 436 pueden comprender o estar compuestos de acero inoxidable tipo 17-4PH (630) o equivalente, UNS S17400, según ASTM A564. En algunas modalidades, el cuerpo 434 y la cuchilla del cabezal del rastrillo 436 pueden comprender o estar compuestos de uno de los siguientes materiales: un metal, una aleación metálica, titanio, acero al carbono, acero inoxidable, acero para herramientas, acero cromado o cerámica. En algunas modalidades, el cuerpo de soldadura cilíndrico 446 del cuerpo 434 se puede insertar en la abertura cilíndrica 452 de la cuchilla del cabezal de rastrillo 436 y se puede unir mediante soldadura láser.

[0304] La Figura 40 ilustra un esquema de un método 460 para preparar una composición de matriz sembrada de células para su uso durante un procedimiento quirúrgico artroscópico, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, el método 460 puede comprender seleccionar un tamaño de cortador de matriz para que coincida con un sitio quirúrgico preparado cortando y limpiando el cartílago que rodea un defecto o lesión utilizando herramientas de corte quirúrgico en el método anterior 330 (paso 462); colocar una matriz de soporte sembrada con células sobre una estera de corte, con las células en la matriz mirando hacia arriba (paso 464); colocar el cortador de matriz seleccionado sobre la matriz de soporte sembrada con células, con un borde quirúrgicamente afilado mirando hacia abajo (paso 466); aplicar fuerza hacia abajo en un lado superior del cortador de matriz utilizando al menos una de las siguientes herramientas: una mano, un mazo, un martillo y/u otra herramienta (paso 468); y retirar el cortador de matriz y retirar una porción sin cortar de la matriz de soporte sembrada con células (paso 470). En algunas modalidades, la porción cortada restante de la matriz de soporte sembrada con células puede comprender una forma ovalada u otra forma que coincida con la forma del cortador de matriz.

[0305] La Figura 41A ilustra una vista que demuestra una preparación de una composición de matriz de soporte sembrada de células, según aspectos de las presentes modalidades. En esta vista, una porción de la matriz de soporte sembrada con células 482 se coloca con el lado sembrado con células hacia arriba sobre una estera de corte 480; un cortador de matriz 484 se coloca con el lado de la cuchilla hacia abajo sobre la parte superior de la matriz de soporte sembrada con células 462; y un operador sostiene un mazo 486.

[0306] La Figura 41B ilustra una vista que demuestra una preparación de una composición de matriz de soporte sembrada de células, según aspectos de las presentes modalidades. En esta vista, el mazo y el cortador de matriz 484 están en contacto en la ubicación 488, se aplica una fuerza hacia abajo a través del mazo 486 y se ve un par de pinzas 490 cerca.

5 **[0307]** La Figura 41C ilustra una vista que demuestra una preparación de una composición de matriz de soporte sembrada con células, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En esta vista, una porción sin cortar de la matriz de soporte sembrada de células 482 se retira de la estera de corte 480, y la porción cortada de la matriz 492 permanece, con una forma que coincide con el cortador de matriz 484. Las pinzas 490 se pueden utilizar para manipular las piezas de matriz de
10 soporte sembradas con células 482, 492.

[0308] La Figura 42 ilustra una vista en perspectiva descendente de una cortadora de matriz 500, según aspectos de las presentes modalidades. En general, el cortador de matriz 500 puede comprender un cuerpo de cilindro elíptico 502; un orificio interno 504 con forma de estadio alineado en paralelo con el semieje mayor del cuerpo de cilindro elíptico 502, y alineado longitudinalmente en
15 paralelo con el eje longitudinal del cuerpo de cilindro elíptico 502; una superficie superior plana 506 del cuerpo de cilindro elíptico; al menos dos muescas de agarre planas 508 en lados exteriores opuestos del cuerpo de cilindro elíptico; y un borde quirúrgicamente afilado 510 alrededor de una circunferencia inferior del cuerpo de cilindro elíptico 502. En algunas modalidades, el cortador de matriz 500 puede comprender o estar compuesto de acero inoxidable tipo 17-4PH (630), UNS S17400,
20 según ASTM A564. En algunas modalidades, la matriz de corte 500 puede comprender o estar compuesta por un metal, una aleación metálica, titanio, acero al carbono, acero inoxidable, acero para herramientas, acero al cromo o cerámica. En algunas modalidades, las dimensiones u otra información se pueden grabar o imprimir en la superficie superior plana 506. El orificio interno 504 también puede tener forma oblonga u ovalada.

25 **[0309]** La Figura 43 ilustra una vista en perspectiva de abajo hacia arriba de una cortadora de matriz 500, según aspectos de las presentes modalidades. El borde afilado quirúrgicamente 510 es visible a lo largo de una circunferencia inferior del cuerpo de corte 502. En algunas modalidades, las muescas de agarre planas 508 se pueden utilizar para recoger o manipular el cortador de matriz 500.

[0310] La Figura 44 ilustra un esquema de un método 520 para implantar una composición de
30 matriz sembrada con células, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, el método 520 puede comprender detener el flujo de fluido, retirar un subconjunto de sello de contención (paso 521), secar el sitio quirúrgico donde se cortó previamente el cartílago y se retiró por succión, drenar y usar un primer hisopo aplicador para limpiar y secar un sitio quirúrgico (paso 522); usar pinzas para recoger un trozo de matriz de soporte sembrada con células previamente cortada agarrando
35 un borde de la matriz (paso 524); colocar la matriz de soporte sembrada con células a lo largo de una punta de suministro de un dispositivo de lanzadera de matriz de manera que la matriz se encuentre

dentro de un contorno en la punta de suministro y de manera que un lado que contiene células de la matriz esté orientado en dirección opuesta a la punta de suministro (paso 526); aplicar pegamento de fibrina en el sitio quirúrgico usando una herramienta aplicadora (paso 527); insertar el dispositivo de lanzadera de matriz en una cánula en un sitio quirúrgico (paso 528); presionar un émbolo en el dispositivo lanzadera de matriz para extender al menos una antena desde dentro de la punta de suministro del dispositivo lanzadera de matriz para empujar la matriz de soporte sembrada con células hacia afuera y sobre el sitio quirúrgico (paso 530); retirar el dispositivo lanzadera de matriz de la cánula (paso 532); usar un segundo hisopo aplicador para reposicionar la matriz de soporte sembrada con células si es necesario, y usar el segundo hisopo aplicador para aplicar pegamento de fibrina alrededor de un borde de la matriz de soporte sembrada con células en el sitio quirúrgico (paso 534).

[0311] La figura 45 ilustra una vista en perspectiva de un dispositivo lanzadera de matriz 540 con alas de despliegue 548 extendidas, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. La figura 46 ilustra una vista en perspectiva de un dispositivo lanzadera de matriz 540 con alas de despliegue 548 retraídas, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. Con referencia tanto a la Fig. 45 como a la Fig. 46, en general el dispositivo de lanzadera de matriz 540 comprende un cuerpo de lanzadera 542; una punta de suministro 544 en el extremo distal del cuerpo de lanzadera 542; un émbolo 554 dispuesto longitudinalmente dentro del cuerpo de lanzadera 542 y que sobresale del extremo proximal del cuerpo de lanzadera 542 con una porción de disco plana 556 (por ejemplo, un apoyo para el pulgar o una brida) en el extremo proximal del émbolo 554; al menos dos alas de despliegue 548 dispuestas dentro de la punta de suministro 544 y unidas al émbolo 554; al menos dos orificios 550 en una superficie distal de la punta de suministro 544; un resorte 558 (ilustrado en Fig. 49) dispuesto longitudinalmente dentro del cuerpo de lanzadera 542 y unido al émbolo 554; y una o más empuñaduras para los dedos 552 dispuestas en el extremo proximal del cuerpo de la lanzadera 542. En algunas modalidades, empujar el émbolo 554 longitudinalmente dentro del cuerpo de la lanzadera 542 hace que las al menos dos alas de despliegue 548 se extiendan externamente a través de los al menos dos orificios 550 de la punta de suministro. En algunas modalidades, un extremo proximal del resorte 558 puede estar posicionado o presionado contra una porción intermedia del émbolo 554 (por ejemplo, posicionado de manera que esté en contacto con el cuerpo cilíndrico 560). En algunas modalidades, un extremo distal del resorte 558 puede posicionarse o presionarse contra una superficie interior del cuerpo de la lanzadera (por ejemplo, superficies internas de las carcasas 562, 564). Al empujar y soltar el émbolo 554 se comprime y expande respectivamente el resorte 558 a lo largo de una dirección longitudinal. En algunas modalidades, el resorte hace que las al menos dos alas de despliegue se retraigan dentro de los al menos dos orificios cuando se libera el émbolo.

[0312] En algunas modalidades, el resorte 558 puede estar formado de acero inoxidable o acero inoxidable tipo 302 y/u otro metal. En algunas modalidades, el resorte 558 puede tener aproximadamente 1,25 pulgadas de largo (o entre aproximadamente 1 pulgada y 2 pulgadas, o entre

aproximadamente 1 pulgada y 1,5 pulgadas, o entre aproximadamente 1,1 y 1,3 pulgadas, o entre aproximadamente 1,2 y 1,4 pulgadas de largo). En algunas modalidades, el resorte puede tener un diámetro exterior (OD) de aproximadamente 0,36 pulgadas (o entre aproximadamente 0,3 y 0,4 pulgadas, o entre aproximadamente 0,25 y 0,5 pulgadas) y puede tener un diámetro interior de aproximadamente 0,298 pulgadas (o entre aproximadamente 0,2 pulgadas y 0,3 pulgadas, o entre aproximadamente 0,2 pulgadas y 0,4 pulgadas, donde el diámetro interior es menor que el diámetro interior del resorte).

[0313] La Figura 47 ilustra una vista lateral de una punta de suministro 544 de un dispositivo de lanzadera de matriz 540 con una matriz de soporte sembrada con células 492 colocada a través de la punta de suministro 544, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En algunas modalidades, la matriz de soporte sembrada de células 492 se puede cortar utilizando un cortador de matriz siguiendo el método 460 y se le puede dar forma ovalada u otra forma. La flecha indica la colocación de la matriz de soporte sembrada de células 492 a través de la punta de suministro 544. En algunas modalidades, la punta de suministro 544 puede comprender además una porción cilíndrica 543 que está conectada al cuerpo de la lanzadera 542 en el extremo proximal de la punta de suministro 544; una porción cónica 545 que termina en un borde plano 549 en el extremo distal de la punta de suministro 544; y un reborde de contorno 547 a lo largo del extremo superior y distal de la punta de suministro 544 que comprende una forma elíptica u oblonga.

[0314] La Figura 48 ilustra una vista lateral de un dispositivo lanzadera de matriz 540 con alas de despliegue 548 extendidas y un émbolo 554 presionado para administrar una matriz de soporte sembrada con células 492, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. La flecha cerca del émbolo 554 indica el empuje del émbolo 554 dentro del cuerpo del dispositivo lanzadera de matriz 542. En algunas modalidades, el operador puede usar un pulgar para empujar el émbolo 554 y la porción de disco plana 556 mientras usa uno o más dedos para tirar de las empuñaduras para los dedos 552. Cuando se empuja el émbolo 554, en algunas modalidades puede provocar que las alas de despliegue 548 se extiendan fuera de los orificios 550 en el extremo distal de la punta de suministro 544. La extensión de las alas de despliegue 548, en algunas modalidades, puede empujar la matriz de soporte sembrada con células 492 fuera de la punta de suministro 544.

[0315] Con referencia a la Fig. 47 y la Fig. 48, en algunas modalidades, los movimientos descritos anteriormente pueden permitir que la matriz de soporte sembrada con células se entregue a un sitio quirúrgico como se describe en el paso 530 del método 520, donde el sitio quirúrgico puede prepararse mediante el método 330. La forma de la porción cónica 545 en el extremo distal del dispositivo lanzadera de matriz 540 permite minimizar el área de superficie para reducir la probabilidad de que la matriz de soporte sembrada con células 492 se adhiera al dispositivo lanzadera de matriz 540 y posiblemente se dañe en el proceso de ser entregada desde el dispositivo lanzadera de matriz 540.

[0316] **La Figura 49** ilustra una vista en perspectiva en despiece de partes de un dispositivo lanzadera de matriz 540 de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. Además de las partes descritas anteriormente, en algunas modalidades el cuerpo de la lanzadera puede comprender dos carcassas 562, 564. En algunas modalidades, el émbolo 554 comprende: un cuerpo cilíndrico 560; una porción de disco plana 556 en el extremo proximal del cuerpo cilíndrico 560; y una porción rebajada con un pasador saliente 568 en el extremo proximal del cuerpo cilíndrico 560. En algunas modalidades, el pasador saliente 568 comprende un cilindro pequeño dispuesto perpendicular al eje longitudinal del cuerpo cilíndrico 560 y una perilla redondeada con un diámetro mayor que el del cilindro pequeño. En algunas modalidades, el pasador saliente 568 con la perilla redondeada se puede insertar en un orificio circular 572 de las alas de despliegue 548 (mostradas en la **Figura 50**) para unir las alas de despliegue 548 al émbolo 554 de manera que el movimiento del émbolo pueda hacer que las alas de despliegue 548 se accionen.

[0317] Haciendo referencia todavía a **las figuras 45 a 49**, el cuerpo de la lanzadera de matriz 542 y el émbolo 554 pueden comprender o estar compuestos de acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) u otro material polimérico o plástico o equivalente.

[0318] **La Figura 50** ilustra una vista en perspectiva de las alas de despliegue 548 para su uso con un dispositivo de transporte de matriz 540, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, las alas de despliegue comprenden un cuerpo en forma de U (570); al menos dos brazos de ala (574) que comprenden varillas cilíndricas que se extienden en paralelo fuera del cuerpo en forma de U (570) y se curvan hacia afuera alejándose del cuerpo en forma de U (570); al menos dos puntas redondeadas (576) en los extremos distales de los al menos dos brazos de ala (574); y un orificio circular en la parte inferior proximal del cuerpo en forma de U (572). En algunas modalidades, las alas de despliegue 548 pueden comprender o estar compuestas de caucho de silicona o de monómero de etileno propileno dieno (EPDM) u otro material polimérico, plástico o equivalente. Las dos puntas redondeadas 576 ayudan a evitar daños a la matriz de soporte sembrada con células 492 (y/o a las células dispuestas sobre ella) cuando los dos brazos de las alas 574 se están desplegando (o extendiendo) para empujar la matriz de soporte sembrada con células 492 fuera del dispositivo de transporte de matriz 540.

[0319] Como se muestra en **las figuras 49 y 50**, cada una de las puntas redondeadas 576 se inclina hacia afuera en un ángulo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 grados (por ejemplo, aproximadamente 5-10 grados, aproximadamente 3-20 grados, aproximadamente 5-18 grados, aproximadamente 6-12 grados, aproximadamente 15-20 grados, aproximadamente 10-15 grados, aproximadamente 2-6 grados, aproximadamente 3-30 grados, entre 1-45 grados y otros subrangos intermedios) desde una línea central 577 de las alas de despliegue 548. En algunas modalidades, cuando las alas de despliegue 548 se almacenan dentro del cuerpo del transbordador, las puntas redondeadas 576 son comprimidas radialmente hacia adentro por las superficies interiores de las

carcasas 562, 564. Cuando las alas de despliegue 548 se despliegan externamente, la elasticidad inherente en las alas de despliegue 548 empuja las puntas redondeadas radialmente hacia afuera (por ejemplo, como lo muestran las flechas en la Fig. 48) empujando así la matriz de soporte 492 fuera de la porción de punta de suministro distal 544 del dispositivo de suministro de lanzadera de matriz 540.

5 Dicho de otro modo, cuando las puntas redondeadas 576 no están comprimidas hacia adentro por las superficies interiores del dispositivo lanzadera 540 (es decir, cuando están en una posición desplegada), se expanden hacia afuera hasta su forma no comprimida (es decir, la forma que se muestra en la Figura 50). Al empujar el émbolo 554 distalmente, las puntas redondeadas 576 se despliegan tanto distalmente como radialmente hacia afuera, facilitando así la liberación de la matriz de soporte 492 de la porción cónica 545. Además, la acción radialmente hacia afuera de las puntas redondeadas 576 (es decir, además del movimiento distal de las puntas redondeadas 576) ayuda a extender la matriz de soporte 492 antes de la aplicación en el sitio objetivo.

[0320] La Figura 51 ilustra una vista en perspectiva de una herramienta aplicadora 580, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, la herramienta aplicadora 580 puede comprender una varilla cilíndrica 582; un hisopo aplicador 584 fijado mediante adhesivo a un extremo de la varilla cilíndrica 582; y una punta aplicadora 586 fijada mediante adhesivo al otro extremo de la varilla cilíndrica 582. En algunas modalidades, el hisopo aplicador 584 puede estar hecho de algodón o espuma de poliuretano u otro material absorbente suave similar. En algunas modalidades, la punta del aplicador 586 puede estar hecha de silicona suave u otro material flexible similar. En algunas modalidades, la varilla cilíndrica 582 puede estar hecha de un material plástico. En algunas modalidades, el adhesivo puede incluir pegamento Loctite 4011.

[0321] La Figura 52 ilustra un esquema de un método quirúrgico artroscópico 600 para reparar un defecto de cartílago, de acuerdo con aspectos de las presentes modalidades. En general, el método 600 puede incluir hacer una incisión en una articulación del cuerpo de un paciente cerca del defecto del cartílago (paso 602); insertar un conjunto de cánula en la incisión (paso 604); medir el defecto del cartílago en la articulación utilizando una herramienta de medición artroscópica insertada a través de la cánula (paso 606); preparar un área de cartílago alrededor del defecto del cartílago (paso 608); preparar y cortar una porción de la composición de matriz sembrada con células utilizando una herramienta de corte de matriz para que coincida con la forma del área de cartílago preparada (paso 610); colocar la porción de la composición de matriz sembrada con células a través de una punta de suministro de un dispositivo de suministro de lanzadera de matriz (paso 612); insertar el dispositivo de suministro de lanzadera de matriz a través de la cánula (paso 614); presionando un émbolo en el dispositivo de suministro de lanzadera de matriz para extender al menos dos alas de despliegue desde dentro de la punta de suministro para empujar la porción de composición de matriz sembrada con células fuera de la punta de suministro y sobre el área de cartílago preparada (paso 616); y retirando el dispositivo de suministro de lanzadera de matriz de la cánula (paso 618).

[0322] En algunas modalidades, el paso 608 puede incluir definir una región de cartílago que rodea el defecto de cartílago utilizando una primera herramienta de corte; y raspar, cortar, desbridar y/o eliminar cartílago utilizando una o más herramientas de corte quirúrgicas adicionales dentro de la región de cartílago definida por la primera herramienta de corte. En algunas modalidades, la

5 composición de matriz sembrada con células del paso 610 puede incluir condrocitos sembrados en un lado de una matriz bioreabsorbible. En algunas modalidades, en el paso 610, el lado de la composición de matriz sembrada de células con condrocitos está orientado en dirección opuesta a la punta de suministro del dispositivo de suministro de lanzadera de matriz. En algunas modalidades, el método 600 puede incluir pasos adicionales de aplicación de pegamento de fibrina al cartílago preparado antes
10 de la administración de la composición de matriz sembrada con células; aplicación de pegamento de fibrina alrededor de un borde de la composición de matriz sembrada con células después de que la composición de matriz sembrada con células se administra al cartílago preparado; extracción de la cánula de la incisión; y cierre quirúrgico de la incisión.

[0323] En algunas modalidades, un sistema de instrumentos puede incluir células sembradas
15 en una superficie de una matriz. En algunas modalidades, las células pueden incluir células de condrocitos alogénicos. En algunas modalidades, las células pueden incluir células obtenidas de una fuente no humana.

[0324] En algunas modalidades, un sistema de instrumentos puede incluir una o más herramientas para medir un defecto de cartílago, cortar cartílago y preparar un sitio quirúrgico, cortar
20 una matriz de soporte sembrada con células y administrar e implantar una matriz de soporte sembrada con células. En algunas modalidades, un sistema de instrumentos puede incluir cortadores personalizados (incluyendo, por ejemplo, herramientas de corte artroscópico articuladas, curetas de anillo, curetas cuadradas y curetas de rastrillo), cortadores de matriz, una herramienta de medición y/o bloques de corte. Las herramientas y materiales adicionales que un cirujano o usuario puede utilizar
25 durante la cirugía pueden incluir tijeras, hojas de afeitar, bisturís, mazos quirúrgicos y/o agujas de corte.

[0325] En algunas modalidades, un sistema de instrumentos puede incluir un dispositivo que es o comprende un conjunto de cánula personalizado. En algunas modalidades, un conjunto de cánula personalizado proporcionado en un kit puede tener un diámetro interior en un rango de
30 aproximadamente 15 mm a aproximadamente 20 mm. El conjunto de cánula personalizado puede comprender un obturador, un subconjunto de sello de contención y/o un cuerpo de cánula.

[0326] En algunas modalidades, un sistema de instrumentos puede incluir una o más herramientas para asegurar una composición implantada en un sitio quirúrgico. En algunas modalidades, las herramientas para asegurar una composición implantada pueden incluir una o más
35 sondas. En algunas modalidades, las herramientas para asegurar una composición implantada pueden incluir una herramienta aplicadora.

[0327] En algunas modalidades, los materiales y herramientas adicionales que un cirujano o usuario puede usar para realizar los métodos de esta divulgación pueden incluir fórceps, pinzas, fórceps Adson, empanadas neuroquirúrgicas, suturas, platos estériles, matraces estériles, soluciones estériles, epinefrina y/o solución salina estéril.

5 **[0328]** Las personas expertas en la materia apreciarán que se pueden realizar numerosas variaciones y/o modificaciones a la invención mostrada en las modalidades específicas sin alejarse del espíritu y alcance de la invención tal como se describe ampliamente.

[0329] Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan mediante referencia en su totalidad. Además, los materiales, métodos y ejemplos son meramente ilustrativos y no se pretende que sean limitativos. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que entiende normalmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente descripción. Si bien pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento para llevar a la práctica o someter a prueba la presente descripción, en este documento se describen métodos y materiales adecuados.

10

15

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de defectos

[0330] El presente ejemplo (Ejemplo 1) describe la preparación de un defecto de cartílago de rodilla en el sitio quirúrgico que se tratará utilizando las tecnologías proporcionadas en la presente divulgación. En primer lugar, se puede enjuagar y lavar el sitio quirúrgico con solución salina isotónica. Un defecto de cartílago y el cartílago que rodea el defecto se pueden evaluar física y visualmente a través de un dispositivo artroscópico (por ejemplo, una cámara artroscópica) insertado en el primer sitio quirúrgico adyacente al defecto a través de una cánula 96 colocada en el sitio. Se debe prestar atención a la decoloración, áreas superficiales irregulares, ausencia de elasticidad normal, adelgazamiento del cartílago y/o cartílago inestable y socavado. Después de la inspección, se debe medir el tamaño del defecto utilizando una sonda de medición artroscópica 210, que es una herramienta con una regla extensible y giratoria 218 en su extremo distal que se inserta en una cánula 96 dispuesta en el sitio quirúrgico. El cirujano u operador debe utilizar las marcas 232 de la regla 218 para medir las dimensiones del defecto con el fin de seleccionar las herramientas de corte adecuadas en el siguiente paso.

20

25

30

[0331] Después de medir el defecto, se puede delinear y esculpir un área del cartílago que rodea el defecto utilizando, por ejemplo, sin limitación, un conjunto de herramientas de corte quirúrgicas que se insertan en una cánula 92 en un segundo sitio quirúrgico. La primera herramienta es una herramienta de corte artroscópica articulada 270 que tiene una hoja ovalada curva 278 en el

35

extremo distal. El tamaño de la cuchilla 278 debe seleccionarse en función de las medidas para que la cuchilla pueda rodear completamente el defecto. El operador o cirujano puede utilizar un control deslizante para el pulgar 274 en la herramienta de corte 270 para ajustar el ángulo de inclinación de la hoja 278 y luego presionar la hoja en el cartílago para formar un contorno claro 52 en el cartílago.

- 5 **[0332]** A continuación, se debe desbridar el defecto hasta el hueso subcondral y periféricamente hasta que las paredes verticales de cartílago sano y estable 52 rodeen el sitio del defecto. El desbridamiento puede realizarse con una segunda, tercera y/o cuarta herramienta de corte quirúrgica. Estas herramientas pueden incluir una cureta de anillo 350, una cureta cuadrada 400 y/o una cureta de rastrillo 430. Cada una de estas herramientas puede insertarse a través de una cánula 92,
- 10 tener al menos un borde cortante o cuchilla quirúrgicamente afilada montada en el extremo de un cuerpo y un mango que sobresale fuera de la cánula. Estas herramientas de corte pueden ser manipuladas por el usuario u operador para posicionar los bordes cortantes quirúrgicamente afilados en el sitio del defecto para cortar o raspar el cartílago. Se debe eliminar todo el tejido dañado y fibroso en el lecho del defecto. Se debe tener cuidado de que la extracción de cartílago sano sea mínima fuera
- 15 del contorno formado por la forma definida por la herramienta de corte artroscópica articulada 270. También se debe tener cuidado de evitar penetrar el hueso subcondral. La región expuesta resultante del hueso subcondral 54 y el cartílago estable circundante 42 pueden formar una forma claramente definida 52, tal como un óvalo, que coincida con la forma de la hoja curva de la herramienta de corte artroscópica articulada. Se puede drenar el líquido de una articulación de la rodilla a través de una
- 20 incisión o mediante succión, como preparación para la colocación de un implante en un defecto en un sitio quirúrgico. El exceso de líquido alrededor del defecto también se puede secar utilizando kitners (“maníes”), lo que en efecto absorbe el exceso de líquido del defecto del cartílago. En caso de sangrado puntiforme del hueso subcondral, se puede lograr la hemostasia mediante presión con compresas neuroquirúrgicas empapadas en epinefrina diluida (por ejemplo, 1 cc de epinefrina 1:1.000
- 25 diluida con 20 cc de solución salina estéril, etc.) o mediante la aplicación de sellador de fibrina en el punto de sangrado.

Ejemplo 2: Preparación de la matriz de soporte sembrada con células

- 30 **[0333]** La matriz de soporte sembrada de células debe prepararse antes de la administración y la implantación en el sitio quirúrgico cortándola a un tamaño y forma adecuados. En el Ejemplo 1 anterior, se preparó un sitio de defecto formando una forma claramente definida 52 de una región expuesta de hueso subcondral con cartílago estable circundante. El siguiente paso es preparar una porción de matriz de soporte sembrada con células que coincida con la forma del sitio del defecto preparado para que pueda administrarse para cubrir el hueso subcondral con espacios o superposiciones mínimas. Se puede elegir un cortador de matriz 500 con una dimensión y forma que
- 35 coincida con el sitio preparado. Se puede colocar un trozo de matriz de soporte sembrada con células 482 sobre una estera de corte 480 con las células hacia arriba. La alfombrilla de corte 480 puede estar

compuesta por un material blando o flexible, como silicona o caucho. Las celdas deben estar orientadas hacia arriba y el contacto con la superficie sembrada de células debe minimizarse para evitar dañarlas. Luego, el cortador de matriz 500 se coloca con el lado de la cuchilla 510 hacia abajo sobre la matriz de soporte sembrada con células 482. Luego, se aplica una fuerza hacia abajo a la superficie superior 506 del cortador de matriz 500 utilizando al menos una mano, un martillo, un mazo 486 y/u otra herramienta por parte del usuario u operador. La fuerza hacia abajo hace que la cuchilla 510 del cortador de matriz 500 corte la matriz de soporte sembrada de células 482 de una manera similar a un cortador de galletas que corta una galleta de una hoja de masa. Luego se retira el cortador de matriz 500, y una porción de la matriz de soporte sembrada de células cortada con la misma forma 492 que el cortador de matriz 500 queda disponible para ser recuperada con pinzas 490 y/u otra herramienta de manipulación. La manipulación de la matriz de soporte sembrada de células debe realizarse principalmente en los bordes cortados para minimizar el daño a las células.

Ejemplo 3: Entrega de matriz de soporte sembrada con células utilizando un dispositivo de suministro de lanzadera de matriz

[0334] Después de la preparación de la matriz de soporte sembrada con células 492 utilizando la herramienta de corte de matriz 500 presentada en el Ejemplo 2 cortándola utilizando un cortador de matriz 500, la matriz de soporte sembrada con células 492 puede ser entregada al sitio del defecto quirúrgico preparado en el Ejemplo 1. El usuario u operador puede tomar la matriz de soporte sembrada con células 492 preparada utilizando pinzas para agarrar suavemente uno o más bordes de la matriz de soporte sembrada con células 492, teniendo cuidado de minimizar el contacto con el interior de la matriz y de manipular la matriz con cuidado, a fin de minimizar el daño a las células. Luego, la matriz de soporte sembrada con células 492 se puede colocar cuidadosamente a través de una porción de punta de suministro distal 544 de un dispositivo de suministro de lanzadera de matriz 540, con el lado sembrado con células hacia arriba. La porción de la punta de suministro 544 tiene un contorno 547 impreso como una depresión para que se adapte a la forma y tamaño de la matriz de soporte sembrada de células preparada. Hay disponibles distintos tamaños de dispositivos de suministro de lanzadera de matriz para adaptarse a distintos tamaños de piezas de matriz de soporte sembradas con células. La porción de la punta de suministro también tiene una región de punta plana estrecha 549 en su extremo distal más alejado para minimizar el área de contacto entre el dispositivo y la matriz de soporte sembrada de células 492. La matriz de soporte sembrada de células 492 permanece en contacto con el dispositivo de suministro de lanzadera de matriz 540 mediante fuerzas capilares debido a la humedad entre la lanzadera y la matriz, y no se necesita ningún mecanismo adicional para su fijación.

[0335] Luego, el dispositivo de suministro de lanzadera de matriz 540 con la matriz de soporte sembrada con células 492 colocada en la punta de suministro 544 se inserta en una cánula 92 en un sitio quirúrgico. A continuación, el usuario u operador debe posicionar la punta de suministro 544 moviendo y girando el dispositivo de suministro de lanzadera de matriz 540 de manera que la

matriz de soporte sembrada con células 492 se alinee estrechamente con el sitio del defecto preparado 52. Luego, el usuario u operador empuja un émbolo 556 en el dispositivo de suministro de lanzadera de matriz 540 dentro del cuerpo del dispositivo de suministro de lanzadera de matriz 540, mientras utiliza las empuñaduras de los dedos para proporcionar una fuerza opuesta. Al empujar el émbolo 556, al menos dos alas de despliegue 548 dentro de la punta de suministro 544 sobresalen hacia afuera desde al menos dos orificios 550 y empujan contra el lado inferior sin células de la matriz de soporte sembrada con células 492. Las puntas 576 de las alas de despliegue 548 son redondeadas y de radio pequeño para minimizar el área de contacto con la matriz de soporte sembrada de células 492. Luego, la matriz de soporte sembrada con células 492 se empuja desde la punta de suministro 544 del dispositivo de suministro de lanzadera de matriz 540 hacia el sitio del defecto preparado 52. El lado sembrado de células de la matriz debe estar en contacto con el hueso subcondral expuesto en el sitio del defecto preparado. El usuario u operador puede utilizar una herramienta aplicadora 580 para reposicionar suavemente la matriz de soporte sembrada de células 492 de modo que quede bien alineada dentro del sitio del defecto preparado 52.

Ejemplo 4: Fijación de una matriz de soporte sembrada de células en un defecto de cartílago

[0336] El presente ejemplo (Ejemplo 4) describe un método para asegurar una matriz de soporte sembrada de células 492 en un defecto en un sitio quirúrgico. Una matriz de soporte sembrada con células 492 se puede asegurar utilizando un paso de fijación con pegamento de fibrina que se puede realizar después de la administración artroscópica de una matriz de soporte sembrada con células 492 a un defecto en un paciente. Después de insertar la matriz de soporte sembrada con células 492 en el defecto, con el lado sembrado con células del implante orientado hacia el defecto, se puede aplicar un sellador de fibrina (como Tisseel®, adhesivo a base de fibrina disponible en Baxter, Austria) al borde (es decir, la periferia) del implante. Luego se puede aplicar una ligera presión utilizando una herramienta aplicadora 580 u otra herramienta.

[0337] La seguridad del implante debe comprobarse flexionando y extendiendo completamente la rodilla varias veces y luego inspeccionando el implante para asegurarse de que haya permanecido en su lugar. Luego se puede irrigar la articulación para eliminar cualquier partícula libre de hueso o cartílago que quede en el sitio. Se debe tener cuidado para garantizar que el implante esté protegido y no se desplace durante la irrigación. La herida puede luego cerrarse utilizando técnicas estándar conocidas por aquellos expertos en la materia.

[0338] En general, los ejemplos anteriores describen cómo se puede realizar una cirugía artroscópica en una articulación de la rodilla para reparar un defecto de cartílago utilizando las presentes modalidades. El sitio del defecto se mide utilizando una herramienta de medición artroscópica 210. Se selecciona una herramienta de corte 270 de tamaño adecuado y se utiliza para cortar un contorno alrededor del defecto. El sitio del defecto se prepara utilizando una o más herramientas de corte quirúrgico para eliminar el cartílago dañado y formar una región bien definida

52 de hueso subcondral expuesto rodeado de cartílago sano. Se prepara una porción de la matriz de soporte sembrada con células 492 cortándola con un cortador de matriz 500 para que coincida con el tamaño y la forma del sitio del defecto preparado 52. La matriz de soporte sembrada con células 492 se entrega al sitio del defecto utilizando un dispositivo de transporte de matriz 540 para minimizar el contacto o daño a las células. Luego se fija la matriz de soporte sembrada de células 492 usando pegamento de fibrina, se limpia e irriga la articulación y se cierra el sitio de la herida.

Ejemplo 5: Prueba de viabilidad celular en banco

[0339] En el presente Ejemplo (Ejemplo 5), los métodos de suministro descritos en los Ejemplos 3, 4 y 5 se comparan sobre la base de su impacto en el número y la viabilidad de células después de una administración simulada a un defecto en un sitio quirúrgico en el tejido de la articulación de la rodilla. Los presentes experimentos se realizaron utilizando un modelo de rodilla de cadáver humano. Los controles positivos incluyen una condición en la que no se administró una matriz sembrada de células a un sitio mediante ningún método, así como una condición en la que se administró una matriz sembrada de células a un sitio utilizando una técnica quirúrgica abierta tradicional.

[0340] La administración de implantes de matriz de soporte sembrados con células a través de los métodos, herramientas y dispositivos de la presente divulgación produjo resultados inesperados y sorprendentes de mejores números de células y valores de viabilidad celular en comparación con los métodos quirúrgicos tradicionales, medidos cualitativamente.

[0341] Como medida visual cualitativa de la viabilidad celular, se determinó la actividad metabólica celular tiñendo las células en una matriz con bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) y examinando visualmente las células positivas para formazán insoluble, un producto de conversión de color oscuro que marca las células que respiran activamente. En comparación con los otros métodos probados, las matrices administradas utilizando los métodos y herramientas actuales conservaron la mayor cantidad de células metabólicamente activas, acercándose a la de las matrices de control positivo no administradas. Los ensayos MTT también mostraron la importancia de minimizar el contacto y la manipulación de las matrices de soporte sembradas con células para lograr las mayores viabilidades celulares en todas las matrices de soporte sembradas con células.

[0342] Los métodos convencionales para implantar MACI (y/o matrices de soporte sembradas con células 492) han dado como resultado una viabilidad celular inferior al 4 % utilizando métodos artroscópicos, y una viabilidad celular inferior al 40 % utilizando técnicas abiertas. (Ver *Biant et al.* (Biant, LC, Simons, M., Gillespie, T. y McNicholas, MJ, 2017. Viabilidad celular en el implante artroscópico versus abierto de condrocitos autólogos. *Revista Americana de Medicina del Deporte*, 45(1), págs. 77-81.)).

Condición de prueba	MCN (RFU)	Viabilidad (%)
Control	21762,9	98,7 %
Presión del pulgar (30 segundos)	21652,5	98,4 %
Dispositivo de suministro de lanzadera	16202,3	96,8 %
Manipulación con punta de silicona	29537,1	96,1 %
Manipulación con punta esponjosa	26451,4	94,4 %
Criterios de aceptación	>5.000	≥80 %

Tabla 1 – Resultados de las pruebas de banco

[0343] La Tabla 1 incluye resultados de pruebas de banco utilizando los dispositivos y metodologías descritos en este documento. La tabla incluye un resumen de los resultados del número mínimo de células (MCN) y de la viabilidad celular de varios pasos ejemplares que incluyen la administración de la matriz sembrada de células 492 a través del dispositivo de suministro lanzadera 540, la manipulación de la matriz sembrada de células 492 con una punta de silicona 586 (también mostrada en algunas modalidades como una punta aplicadora) y la manipulación de la matriz sembrada de células 492 con una punta esponjosa 584 (también mostrada en algunas modalidades como un hisopo aplicador). También se informó la viabilidad celular y de MCN para experimentos de control, aplicando presión con el pulgar a la matriz sembrada de células 492 a varias presiones (por ejemplo, desde aproximadamente 370 gramos hasta aproximadamente 1.635 gramos) durante 30 segundos. En cada caso, tanto el número mínimo de células (MCN, medido en unidades de fluorescencia relativa, RFU) como la viabilidad celular (medida en porcentaje y evaluada como un promedio general) cumplieron con los criterios de aceptación pertinentes (es decir, mayor a 5.000 RFU y mayor o igual al 80% de viabilidad celular, respectivamente). Cabe señalar que todos los valores de viabilidad celular estuvieron dentro de un rango entre el 94% y el 99%.

EQUIVALENTES

[0344] Los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar, solamente mediante el uso de experimentos de rutina, muchos equivalentes de las modalidades específicas de la invención que se describe en la presente memoria. No se pretende que el alcance de la presente invención se limite a la descripción que antecede, sino que es tal como se establece en las siguientes reivindicaciones.