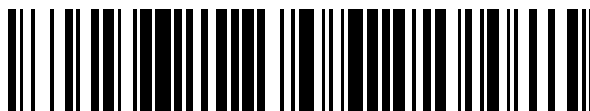


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 875**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/12** (2006.01)

**A61K 35/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07813589 .4**

96 Fecha de presentación: **31.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2068766**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **PRÓTESIS DE MASTOPEXIA Y DE RECONSTRUCCIÓN MAMARIA.**

30 Prioridad:  
**31.07.2006 US 820905 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.03.2012**

73 Titular/es:  
**ORGANOGENESIS, INC.  
150 DAN ROAD  
CANTON, MA 02021, US**

72 Inventor/es:  
**HAMMOND, Dennis C. y  
CODORI-HURFF, Jeanne M.**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 375 875 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Prótesis de mastopexia y de reconstrucción mamaria.

5 *Campo de aplicación de la invención*

Esta invención pertenece al campo de la ingeniería de tejidos. La invención se dirige a las prótesis de injertos de bioingeniería preparadas a partir de material de tejido limpio obtenido de fuentes animales. Las prótesis de injertos de bioingeniería de la invención se preparan usando métodos que preservan la biocompatibilidad, la compatibilidad de las células, la resistencia mecánica, y la biorremodelabilidad de la matriz de tejido procesado. Las prótesis de injertos de bioingeniería se usan para implantación, reparación, o para uso en una anfitriona mamífera.

*Breve descripción de los antecedentes de la invención*

15 El campo de la ingeniería de tejidos combina los métodos de ingeniería con los principios de ciencia de la vida para entender las relaciones estructurales y funcionales en los tejidos mamarios normales y patológicos de los mamíferos. El objetivo de la ingeniería de los tejidos es el desarrollo y aplicación última de sustitutos biológicos para restaurar, mantener, y perfeccionar las funciones de los tejidos.

20 El colágeno es la principal proteína estructural y constituye aproximadamente la tercera parte de las proteínas totales del cuerpo. Comprende la mayor parte de la materia orgánica de la piel, tendones, huesos, y dientes y se presenta como inclusiones fibrosas en la mayoría de las demás estructuras corporales. Algunas de las propiedades del colágeno son su elevada resistencia a la tracción, su baja antigenicidad, debida en parte al enmascaramiento de potenciales determinantes antigénicos por la estructura helicoidal; y su extensibilidad, semipermeabilidad, y solubilidad bajas. Además, el colágeno es una sustancia natural para la adherencia de las células. Los materiales a base de colágeno son biorremodelables, siempre que se procesen mecánica y químicamente de una manera que preserve la biorremodelabilidad en contraste con los materiales sintéticos en los que resulta un inconveniente una falta de biorremodelabilidad. Estas y otras propiedades hacen del colágeno un material adecuado para la ingeniería de los tejidos y la fabricación de sustitutos biocompatibles implantables y de prótesis biorremodelables.

30 Los métodos para la obtención de tejido colágeno y estructuras de tejidos a partir de tejidos de mamíferos explantados y los procesos para construir prótesis del tejido, se han investigado ampliamente para la reparación quirúrgica o para la sustitución de tejidos o de órganos. Constituye un objetivo común de los investigadores el desarrollo de prótesis que se puedan usar satisfactoriamente para reemplazar o reparar el tejido de los mamíferos.

35 Se necesitan materiales y prótesis a base de colágeno para usar en intervenciones que impacten el tejido mamario humano. En años recientes, el ritmo de las intervenciones quirúrgicas plásticas ha aumentado, y muchas mujeres eligen la cirugía para cambiar el tamaño, la forma, o la posición de sus mamas. Como un tema independiente pero relacionado con ello, la tasa de cirugía de reconstrucción mamaria que sigue a las intervenciones de mastectomía ha aumentado a medida que se han perfeccionado los métodos de detección del cáncer y de que muchas mujeres vigilan con más atención la salud de sus mamas.

40 La mastopexia, o levantamiento de los senos, es una intervención diseñada para mejorar el aspecto exterior de senos caídos o ptóticos. El objetivo de la cirugía es mejorar la forma y posición (es decir, la elevación) del seno al mismo tiempo que se minimizan las cicatrices visibles. Para conseguir este resultado final, se han sugerido múltiples intervenciones e incontables modificaciones de la mastopexia.

45 Aunque se pueden ver descripciones de mamoplastias de reducción en épocas tan tempranas como en Paulus de Egina (655-690 antes de J.C.), no fue hasta últimos del siglo 19 cuando se puso énfasis en la corrección de la ptosis del seno. Gran parte de la historia de la mastopexia se desarrolla en paralelo con la reducción de senos, puesto que ambas intentan alterar la forma del seno y de la envoltura de la piel. La mayoría de estas intervenciones implicaban la elevación del montículo de los senos usando técnicas de suspensión.

50 Las técnicas que transponían el complejo areola-pezones (en adelante NAC) como un pedículo vascular fueron descritas por Morestin (1907) y utilizadas por Lexer (1912). A Thorek (1921) se le acreditó la primera comunicación de un injerto libre de pezones. Hollander (1924) fue el primero que comunicó la resección oblicua lateral resultante en una cicatriz en L. Schwarzmann (1937) describió el uso de la desepitelización periareolar para preservar la alimentación neurovascular del NAC. Hacia 1930, se habían desarrollado la mayoría de los elementos técnicos esenciales de la mastopexia.

60 La evolución posterior en la mastopexia resultó en un refinamiento de la técnica y del análisis. Aufricht (1949) abogó por la planificación operativa usando un sistema geométrico y resaltó el concepto de la envoltura de la piel definiendo la forma final del seno. Wise (1956) definió el sistema de marcado geométrico operativo más comúnmente utilizado en la actualidad. González-Ulloa fue el primero que abogó por la mastopexia con aumento

para ptosis con hipoplasia o atrofia. Goulian (1971) describió el uso de la mastopexia dérmica, y Regnault (1976) presentó un sistema de clasificación para ptosis de senos y una descripción de la mamoplastia B.

Johnson (1981) entre otros, ha usado la malla Marlex para levantar el parénquima de senos. Benelli (1990) comunicó el uso de la mamoplastia periareolar en bolsa de tabaco o de la mamoplastia circular. Weis y Ship (1995) y Flowers (1998) han descrito intervenciones para volver a crear la plenitud de los senos usando tejido autógeno o bien primariamente o bien después de una explantación de prótesis de senos. Hall-Findley (1999) usó una modificación a base de pedículo medial del concepto de cicatriz vertical descrito primero por Lassus (1970) como pedículo superior y popularizado por Lwejour (1994) con el uso de la liposucción de senos.

La mastopexia presenta uno de los más grandes desafíos al cirujano de senos, pero las técnicas anteriores tienen inconvenientes. Numerosas técnicas proporcionan un perfeccionamiento en la forma del seno. Las metas estéticas de estas técnicas son la obtención de una apariencia más juvenil, la mejora de la proyección, y la reducción de ptosis, pero la mejora estética viene a costa de cicatrices. Además, aunque los implantes de senos pueden aportar la proyección del polo superior que a menudo desean los pacientes, presentan riesgos y complicaciones específicos.

Aunque la incidencia de la ptosis de senos es difícil de estimar, claramente está aumentando la frecuencia de la mastopexia. La Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos comunicó un incremento del 509% en las intervenciones realizadas desde 1997 hasta 2005.

La etiología es variable y puede deberse a varios componentes, pero parece que la gravedad es un factor común. Las pacientes más jóvenes son más propensas a la ptosis, debido a un excesivo tamaño de los senos o una piel fina, de ahí el entrelazamiento de las intervenciones de reducción de senos y mastopexia. La ptosis en los pacientes de edad mediana se debe usualmente a los cambios post-parto; la piel de los senos se estira durante la lactancia o la congestión mamaria, y posteriormente las glándulas de los senos se atrofian, dejando una piel lacia. Finalmente, en las pacientes postmenopáusicas, además de la atrofia, la gravedad, la pérdida de elasticidad de la piel debida a la edad, y el aumento de peso son factores que intervienen en la creación de ptosis de senos.

A lo largo del tiempo, la relajación de los ligamentos de Cooper y la laxitud dérmica causan el descenso del tejido mamario y del NAC. Los cambios involutivos post-parto exacerban la laxitud de los ligamentos suspensorios y de la envoltura de la piel. Para corregir apropiadamente estos cambios, es necesaria la elevación del parénquima de los senos. Adicionalmente, se debe retirar la envoltura redundante de la piel y transponerse el NAC.

En la mayoría de los casos, la mastopexia de senos no tiene verdaderas indicaciones médicas y se realiza principalmente por razones estéticas. La principal excepción a lo anterior es en la reconstrucción post-mastectomía, cuando a menudo la realización de una mastectomía es esencial para lograr simetría. Otra indicación es a continuación de la retirada de un implante, que puede resultar en ptosis mamaria y en una piel laxa. Sin embargo, hay que tener cuidado en establecer la cantidad de ptosis en los pacientes con implantes de senos que estén contraídos y con localización alta.

Hay cuatro tipos principales de levantamientos de senos, y sus nombres comunes se basan en la forma de la incisión y de la cicatriz resultante. Cuanto más flacidez tenga una paciente, con mayor probabilidad necesitará unas incisiones más extensas y más largas para conseguir un resultado deseable. Con cualquiera de estas técnicas, el complejo de pezón y areola se puede cambiar a cualquiera de los dos lados así como arriba, si es necesario, para lograr la apariencia más estética. Un levantamiento de senos no implica la retirada y sustitución del pezón. El pezón y la areola permanecen fijados al seno, y solamente se retira la piel circundante. A continuación se expone un resumen de técnicas comunes:

Mastopexia de media luna- para pacientes con flacidez suave, piel de senos en exceso en la mitad superior del seno, y una cantidad normal de piel en la mitad inferior, se realiza una incisión semicircular en la parte superior de la areola. Se retira un trozo de piel en forma de media luna, y cuando los bordes de la piel se vuelven a coser juntos, se levantan un poco (de 2,54 cm a 5,08 cm, 1 a 2 pulgadas). Una mastopexia en media luna es óptima para mujeres con una ptosis de senos solamente suave (flacidez)

Mastopexia de rosca – También denominada mastopexia de Benelli o mastopexia circumareolar porque la incisión se realiza alrededor de la areola, en una mastopexia de rosca se retira un anillo de piel de la parte exterior de la areola. Luego se colocan suturas alrededor de la areola y la piel se aprieta como una bolsa de tabaco para levantar el seno. Podrían producirse arrugas en la piel, y usualmente se resuelven por sí solas a los pocos meses. La mastopexia de rosca es útil también para mujeres con un complejo saliente de pezón y areola (a veces denominados senos de forma de torpedo o de misil), y se pueden usar también para reducir el tamaño de la areola al mismo tiempo.

Mastopexia vertical o de chupachús. Como su nombre implica, la incisión para una mastopexia de chupachús se realiza alrededor de la areola y luego hacia abajo hasta el centro del seno hasta el pliegue submamario. Esta

técnica se usa para ptosis de senos de suave a moderada. Como en el caso del levantamiento circumareolar o de rosca, se podría reducir al mismo tiempo el tamaño de la areola.

5 Mastopexia de ancla- A la que se hace referencia también como mastopexia de patrón de Wise ( o a veces de patrón de Weiss), levantamiento total de senos, o incisión en T invertida, la mastopexia de ancla se considera la técnica tradicional para el levantamiento de senos. Las incisiones se realizan alrededor de la areola, hasta el centro de la parte inferior del seno y luego a través del seno en el pliegue submamario. Como en las incisiones de rosca y de chupachús, la areola se puede hacer más pequeña al mismo tiempo. La cicatriz resultante tiene forma de ancla. Aunque la mastopexia de patrón de Wise o de ancla se usa para que sea estándar, actualmente se reserva  
10 solamente para las pacientes que tengan flacidez de moderada a severa.

15 La reconstrucción de senos es la re-creación de senos después de una mastectomía. La mastectomía es el tratamiento más común de un cáncer de mama localizado, pero podría impactar negativamente a la paciente desde un punto de vista emocional, dejando sus sentimientos deformados y mutilados, que conducen a ira, depresión o ansiedad. Aunque la reconstrucción de senos se puede realizar en el momento de la mastectomía, los mejores candidatos son los que han confirmado la eliminación del cáncer puesto que a veces los materiales de los implantes y la reconstrucción interferirán con la detección de una recaída. La reconstrucción usualmente implica un proceso en dos partes, en el que en la primera serie de intervenciones quirúrgicas, se inserta un dilatador de tejido debajo de la piel y del músculo pectoral. El dilatador es un globo de aire o lleno de una solución salina que se inyecta  
20 periódicamente durante un número de meses con solución salina adicional con el fin de estirar gradualmente la piel y el músculo. Cuando la piel y el músculo se han alargado lo suficiente, se inserta un implante (solución salina o silicona) para recapitular la estructura nativa de los senos. Sin embargo, con el fin de retener adecuadamente el implante, se debe usar una sección adicional de tejido de la paciente, un autotrasplante, a lo largo del costado lateral del seno, usualmente el músculo dorsal ancho, o el músculo recto del abdomen. El tejido del autotrasplante soporta un riesgo de morbilidad del tejido, y la cobertura y el soporte totales del implante o del dilatador con el tejido muscular en la cavidad de la mastectomía constituyen un reto. Sin una cobertura apropiada, el implante podría quedar expuesto y reducir el resultado cosmético. Para estas pacientes, se necesita una prótesis lista para usar de fabricación normalizada y construida de un material compatible con las células y el tejido tanto para cubrir como para soportar el implante o el dilatador en el polo inferior del seno.  
25

30 Hasta la fecha, los materiales para mastopexia y reconstrucción de senos y las prótesis fabricadas de materiales biosintéticos y los métodos para su implantación tienen inconvenientes en el sentido de que interfieren con la formación de imágenes mamográficas que es necesaria para detectar anomalías en el tejido de los senos, incluyendo tumores cancerosos. La razón de su interferencia está en que estas prótesis se fabrican de materiales que no se encuentran en tejidos humanos o animales, y por tanto se evidencian en la mamografía y obscurecen las imágenes del tejido mamario. Como estos dispositivos de mastopexia copan una parte significativa de la redondez del seno, los métodos de implante de la técnica anterior interrumpen excesivamente el tejido mamario mediante la separación de los estratos de tejido y causan una respuesta lenta a la cicatrización y crean un riesgo potencial para la morbilidad del tejido. Los materiales obtenidos de tejido de cadáveres humanos, usualmente de la piel, ofrecen también inconvenientes en el sentido de que su suministro es limitado y las comunicaciones han demostrado que su abastecimiento se ha satisfecho con retos éticos y problemas de seguridad.  
35

40 Se necesitan materiales a base de colágeno y prótesis que sean delgadas pero resistentes, con el fin de realizar una función de soporte del tejido a lo largo del tiempo y de tal manera que no interfieran con otras estructuras de tejidos o con el resultado cosmético cuando se implanten en tejido blando. Se necesita también un material biorremodelable a base de colágeno que, cuando se implante en el cuerpo, experimente una biodegradación controlada que ocurra concomitantemente con la remodelación y el reemplazo por las propias células y la matriz de tejido de la paciente, al mismo tiempo que proporcione el soporte y la forma requeridos que exigen el reemplazo o la reparación. Existe una necesidad adicional de un material a base de colágeno que se adquiera de una fuente localizable y se purifique con el fin de mitigar los problemas éticos y de seguridad que se plantean en los materiales obtenidos de cadáveres. Hay aún otra necesidad de materiales y prótesis en intervenciones de mastopexia y en la reconstrucción de senos que no interfieran con la mamografía y la monitorización de la salud de los senos.  
45

50 El documento US 2002/0103542 divulga unas prótesis de ingeniería de tejidos fabricadas de matrices de tejido procesado obtenidas de tejidos naturales que son biocompatibles con la paciente o anfitriona en la que se hayan implantado.  
55

60 El documento US 4.840.629 describe una prótesis mamaria que incluye una lámina perforada fabricada de un material especificado inerte y flexible.

Pope (Cirugía Plástica y Reconstructiva, Clínica Veterinaria de Norteamérica, Práctica con pequeños animales, Volumen 20, N° 1, enero 1990) describe injertos de malla de piel.

La presente invención soluciona estos inconvenientes y necesidades no satisfechas para el avance de la normativas de tratamiento para tratamiento de mastopexia y la reconstrucción de senos con una novedosa prótesis de mastopexia y un novedoso método de implantación y una prótesis para la reconstrucción de senos.

## 5 SUMARIO DE LA INVENCION

La invención se refiere al asunto de las reivindicaciones 1 a 8 que se adjuntan como apéndice.

10 Muchos investigadores han propuesto materiales de colágeno obtenidos biológicamente tales como la submucosa intestinal para uso en la reparación o reemplazo de tejidos. Se divulgan métodos para el tratamiento mecánico y químico del yeyuno porcino proximal para generar un único estrato celular de colágeno intestinal (en adelante ICL) que se pueda usar para formar estratificados para aplicaciones bioprotésicas. El procesamiento retira las células y desechos celulares al mismo tiempo que mantiene la estructura natural del colágeno. La lámina resultante de matriz  
15 de tejido procesado se usa para fabricar construcciones laminadas de múltiples estratos con las especificaciones previstas. Se ha investigado la eficacia de los parches laminados para la reparación de tejido blando así como el uso de ICL entubado como componente de un injerto vascular. Este material provee el soporte físico necesario, al mismo tiempo que genera mínimas adherencias y es capaz de integrarse en el tejido natural circundante y en convertirse en infiltrado con células anfitrionas. La remodelación *in vivo* no compromete la integridad mecánica. Las propiedades intrínsecas y funcionales de los implantes fabricados de ICL, tales como el módulo de elasticidad, la retención de  
20 sutura y la resistencia máxima a la tracción, son parámetros importantes que se pueden manipular en cuanto a requerimientos específicos mediante la variación del número de estratos de ICL y de las condiciones de reticulación.

25 Un objeto de la invención es proveer una prótesis para intervenciones de mastopexia o de reconstrucción de senos que comprende un material de tejido procesado que, cuando se implante en una paciente mamífera, experimente una biodegradación controlada que ocurre con una adecuada sustitución de células vivas de tal manera que la prótesis implantada original se remodele mediante las células vivas de la paciente; en el que el material de tejido procesado se obtiene del intestino o de la dermis; en el que la prótesis tiene una forma arqueada o de media luna; y en el que la prótesis no interfiere con la formación de imágenes radiográficas.

30 Otro objeto de la invención es proveer una prótesis para intervenciones de mastopexia y cirugía de reconstrucción de senos que comprende dos o más estratos superpuestos, químicamente vinculados, de material colágeno que, cuando se implantan en una paciente mamífera, experimenta una biodegradación controlada que ocurre con un reemplazo adecuado de células vivas de tal manera que la prótesis implantada original se remodela mediante las células vivas de la paciente. El material colágeno podría ser un material de tejido procesado obtenido del intestino,  
35 de la dermis, de la fascia profunda del muslo (fascia lata), del pericardio o de la duramadre; sin embargo, cuando se obtiene a partir de la submucosa del intestino delgado, el material de colágeno ofrece delgadez, resistencia mecánica, y es sustancialmente un material de colágeno purificado que es fácilmente manipulable para la preparación de prótesis de múltiples estratos.

40 Las prestaciones de los dispositivos de mastopexia y de reconstrucción de senos se mejoran cuando se emplean materiales colágenos purificados, por tanto, un colágeno sustancialmente purificado es un material preferido para estos dispositivos. Una ventaja de las prótesis de mastopexia o de reconstrucción de senos fabricadas de material colágeno es que las prótesis no interfieren con la formación de imágenes radiográficas, tal como en las técnicas de mamografía para formar una imagen del tejido mamario. Estas prótesis se preparan para que tengan una forma de  
45 arco alargado o de media luna y están provistas de una malla, que es una disposición de una pluralidad de rendijas que discurren en paralelo a través de las prótesis en la dirección longitudinal, cuyas rendijas se encuentran también en una disposición escalonada con el fin de permitir que las prótesis se estiren en la dirección perpendicular a la dirección de la rendija con objeto de abrir las rendijas de la malla pero no en la dirección de las rendijas de tal manera que se preserve la resistencia mecánica de la prótesis en esa dirección.

## 50 DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es un dispositivo de mastopexia.

La Figura 2 muestra el dispositivo de mastopexia de la invención con las rendijas de malla cerradas.

55 La Figura 3 muestra el dispositivo de mastopexia de la invención con las rendijas de malla cerradas en la región central del dispositivo.

La Figura 4 muestra el dispositivo de mastopexia de la invención con las rendijas de malla cerradas en la región central apical del dispositivo.

60 La Figura 5 muestra el dispositivo de mastopexia de la invención con las rendijas de malla cerradas a lo largo de todo el dispositivo excepto en el límite del dispositivo.

La Figura 6 muestra el dispositivo de mastopexia de la invención con las rendijas de malla cerradas a lo largo de todo el dispositivo excepto en el límite y en la región d la base del dispositivo.

La Figura 7 muestra una prótesis para la reconstrucción de senos.

65 La Figura 8 muestra la prótesis para la reconstrucción de senos de la invención con las rejillas de malla cerradas a lo largo de todo el dispositivo.

La Figura 9 muestra la prótesis para la reconstrucción de senos de la invención con las rejillas de malla cerradas a lo largo de todo el dispositivo excepto en el límite del dispositivo.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

5 Esta invención está dirigida a las prótesis de ingeniería de tejidos fabricadas de matrices de tejido procesado obtenido de tejidos naturales que sean biocompatibles con la paciente o anfitriona en la que se implanten. Cuando se implantan en una anfitriona mamífera, estas prótesis pueden servir para la reparación funcional, aumento o reemplazo de una parte de cuerpo o una estructura de tejido.

10 Las prótesis de la invención son biorremodelables y experimentarán una biodegradación controlada que ocurra concomitantemente con la remodelación y el reemplazo por las células de la anfitriona. Las prótesis de esta invención, cuando se usen como un tejido de reemplazo, tienen así dos propiedades. En primer lugar, funcionan como una parte de cuerpo sustitutiva, y en segundo lugar, mientras que todavía funcionan como una parte de cuerpo sustitutiva, funcionan como una plantilla de remodelación para el crecimiento hacia dentro de las células anfitrionas. Para hacerlo, el material protésico de la invención es una matriz de tejido tratado desarrollada a partir de tejido de colágeno obtenido de mamífero que es capaz de unirse a sí mismo o a otra matriz de tejido tratado para formar una prótesis para injertarla a una paciente.

20 La invención está dirigida hacia métodos para fabricar prótesis de ingeniería de tejidos a partir de material limpio de tejido en donde los métodos no requieren adhesivos, suturas, o grapas para unir juntos a los estratos al mismo tiempo que mantienen la biorremodelabilidad de la prótesis. Los términos "matriz de tejido tratado" o "material de tejido tratado" significan tejido natural, normalmente celular, que se ha adquirido de un origen animal, preferiblemente un mamífero, y mecánicamente limpios de tejidos concomitantes y químicamente limpios de células, desechos celulares, y que se han hecho sustancialmente libres de componentes no colágenos, y componentes de matrices extracelulares. La matriz de tejido tratado, aunque sustancialmente libre de componentes no colágenos, mantiene gran parte de su estructura de matriz natural, resistencia mecánica, y forma. Las composiciones preferidas para preparar los injertos de bioingeniería de la invención son tejidos animales que comprenden colágeno, fuentes de tejido colágeno incluyendo, sin carácter limitativo, el intestino, la dermis, la fascia lata, el pericardio, la duramadre, y otros tejidos estructurales lisos o planos que comprendan una matriz de tejido de colágeno. La estructura de estas matrices de tejido les hace capaces de limpiarse, manipularse y ensamblarse fácilmente de una manera destinada a preparar las prótesis de bioingeniería de la invención. Los expertos en la técnica podrían identificar, adquirir y procesar otras fuentes adecuadas con la misma composición de matriz y estructura lisa en otras fuentes de origen animal según la invención.

35 Una composición más preferida para preparar los injertos de bioingeniería de la invención es un estrato de colágeno intestinal obtenido de la túnica submucosa del intestino delgado. La submucosa del intestino delgado es una fuente preferida porque produce un material de colágeno sustancialmente puro que es delgado, fuerte, y fácilmente manipulable para preparar las prótesis de múltiples estratos de la invención. Son fuentes adecuadas para el intestino delgado los organismos de mamíferos tales como el humano, la vaca, el cerdo, la oveja, el perro, la cabra, o el caballo, aunque la fuente preferida es el intestino delgado del cerdo.

40 La composición más preferida para preparar las prótesis de la invención es un estrato de colágeno intestinal procesado obtenido de la túnica submucosa del intestino delgado porcino. Para obtener el ICL procesado, se recoge el intestino delgado de un cerdo y los tejidos concomitantes mesentéricos se diseccionan *a grosso modo* del intestino. La túnica submucosa preferiblemente se separa, o deslaminada, de los otros estratos del intestino delgado aplastando mecánicamente el material intestinal bruto entre rodillos opuestos para retirar los estratos musculares (tunica muscularis) y la mucosa (tunica mucosa). La túnica submucosa del intestino delgado es más dura y más rígida que el tejido circundante, y los rodillos aplastan los componentes más blandos de la submucosa, resultando en una matriz de tejido químicamente limpia. En los ejemplos que siguen, el intestino delgado porcino se limpió mecánicamente usando una máquina Bitterling de limpieza de intestino y luego se limpiaron químicamente para obtener una matriz de tejido procesada. A este estrato de colágeno intestinal mecánica y químicamente limpio se hará referencia en la presente memoria como "ICL". El ICL es la matriz de tejido procesado más preferida para preparar las prótesis de la invención.

55 El ICL es un colágeno telopéptido Tipo I esencialmente acelular, aproximadamente en un 93% en peso en seco, con menos de alrededor del 5% en peso en seco de glicoproteínas, glicosaminoglicanos, proteoglicanos, lípidos, proteínas no colágenas y ácidos nucleicos como el DNA y el RNA, y está sustancialmente exento de células y desechos celulares. El ICL procesado retiene gran parte de su estructura matricial y de su resistencia mecánica. Importantly, la bio-compatibilidad y la biorremodelabilidad de la matriz de tejido se preservan en parte por el proceso de limpieza, porque está libre de residuos de detergente vinculados que afectarían perjudicialmente a la biorremodelabilidad del colágeno. Adicionalmente, las moléculas de colágeno han retenido sus regiones de telopéptido, porque el tejido no ha experimentado un tratamiento con enzimas durante el proceso de limpieza. Las prótesis fabricadas de ICL retienen también estas características.

65

La matriz de tejido procesado se usa como una prótesis de injerto de un solo estrato, o se forma en una prótesis vinculada con múltiples estratos. Los estratos de matriz de tejido procesado del dispositivo protésico vinculado de múltiples estratos de la invención podrían ser del mismo material de colágeno, tal como dos o tres estratos de ICL, o de diferentes materiales de colágeno, tal como uno o dos estratos de ICL y uno o más estratos de fascia profunda del muslo (en adelante fascia lata).

Las matrices de tejido procesado se podrían tratar o modificar, física o químicamente, antes o después de la fabricación de una prótesis de injerto vinculada con múltiples estratos. Las modificaciones físicas tales como conformación, acondicionamiento por estiramiento y relajación, o perforación de la matrices de tejido limpias, se podrían realizar así como modificaciones químicas tales como vinculación de factores de crecimiento, componentes de matriz extracelular seleccionados, material genético, y otros agentes que afectarían a la biorremodelación y reparación de la parte de cuerpo que se está tratando, reparando, o reemplazando.

Una modificación física preferida es la adición de perforaciones, fenestraciones o agujeros taladrados con láser. La tela de reparación de tejido se puede taladrar con láser para crear unos poros con varias micras de diámetro a través de la prótesis completada para ayudar en el crecimiento interno usando un láser de excímeros (por ejemplo, en longitudes de onda de KrF o de ArF). El tamaño de los poros puede variar desde 10 hasta 500 micras, pero preferiblemente es desde alrededor de 50 hasta 50 micras, y el espaciamiento puede variar, pero se prefieren alrededor de 500 micras en el centro. La tela de reparación de tejido se puede taladrar con láser en cualquier momento durante el proceso para fabricar la prótesis, pero preferiblemente se hace antes de la descontaminación o de la esterilización. Para algunas indicaciones, se prefiere que las perforaciones o los agujeros taladrados con láser se comuniquen a través de todos los estratos de la prótesis para ayudar en el paso de células o en el drenaje de fluido. Para otras indicaciones, se prefiere que no pasen todo el camino a través de los estratos, para que los agujeros provean acceso al interior de una construcción de múltiples estratos o para ayudar en la neovascularización de la construcción.

Una modificación química preferida es el entrecruzamiento químico usando un agente de entrecruzamiento. Aunque el entrecruzamiento químico se usa para vincular juntos a múltiples estratos de matriz de tejido procesado, el grado de entrecruzamiento químico se podría variar para modular ritmos de biorremodelación, es decir, los ritmos en los que una prótesis es tanto reabsorbida como reemplazada por células anfitrionas y tejido. En otras palabras, cuanto mayor sea el grado de entrecruzamiento que se imparte a las prótesis de la invención, menor será el ritmo de biorremodelación que experimenten las prótesis; cuanto menor sea el grado de entrecruzamiento, más rápido será el ritmo de biorremodelación. Las indicaciones quirúrgicas dictan la extensión de biorremodelación requerida por la prótesis.

Como el ICL es el material de partida preferido para la producción de las prótesis de injertos de bioingeniería de la invención, los métodos descritos más adelante son los métodos preferidos para producir prótesis de injertos de bioingeniería que comprendan ICL.

En la realización más preferida, se usa la túnica submucosa del intestino delgado porcino como un material de partida para las prótesis de injertos de bioingeniería de la invención. El intestino delgado de un cerdo se recoge, se retiran sus tejidos concomitantes y luego se limpia mecánicamente usando una máquina limpiadora de intestino que retira a la fuerza la grasa, el músculo y los estratos mucosos de la túnica submucosa usando una combinación de una acción mecánica y un lavado con agua. La acción mecánica se puede describir como una serie de rodillos que comprimen y desnudan separándolos los estratos sucesivos de la túnica submucosa cuando se hace corre entre ellos el intestino intacto. La túnica submucosa del intestino delgado es comparativamente más dura y más rígida que el tejido circundante, y los rodillos aplastan a los componentes más blandos de la submucosa. El resultado de la limpieza con máquina fue tal que solamente quedó el estrato de submucosa del intestino, como un intestino mecánicamente limpio.

Después de la limpieza mecánica, se empleó un tratamiento de limpieza química para retirar los componentes de células y de matriz del intestino mecánicamente limpio, preferiblemente realizado en condiciones asépticas a temperatura ambiente. El intestino mecánicamente limpio se cortó en dirección longitudinal hacia abajo en la luz y luego se cortó en tramos de aproximadamente 15 cm de longitud. El material se pesó y colocó en recipientes en una relación de 100:1 en volumen de solución al material intestinal. En el tratamiento de limpieza química más preferido, tal como el método divulgado en la patente de EE.UU. N° 5.993.844 concedida a Abraham, el tejido colágeno se pone en contacto con una cantidad efectiva de agente quelante, tal como sal trasódica de ácido etilendiaminotetraacético (en adelante EDTA) en condiciones alcalinas, preferiblemente mediante la adición de hidróxido sódico (NaOH); seguida por el contacto con una cantidad efectiva de ácido, en la que el ácido contenía una sal, preferiblemente ácido clorhídrico (HCl) que contenía cloruro sódico (NaCl); seguido por el contacto con una cantidad efectiva de una solución salina amortiguadora tal como cloruro sódico 1 M (NaCl)/10 mM de solución salina amortiguada de fosfato (PBS); seguido finalmente por una etapa de aclarado con agua. Cada etapa de tratamiento se llevó a cabo preferiblemente usando una plataforma de rotación o de vibración para aumentar las acciones de las soluciones químicas y de aclarado. El resultado de los procesos de limpieza es el ICL, una matriz de tejido procesado y químicamente limpia obtenida de la túnica submucosa del intestino delgado. Después del aclarado, el

ICL se retira entonces de cada recipiente y el ICL se comprime suavemente del exceso de agua. En este punto, el ICL se podría almacenar congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$ , a  $4^{\circ}\text{C}$  en amortiguador de fosfato estéril, o seco hasta su uso en la fabricación de una prótesis. Si se almacena en seco, las láminas de ICL se aplanan sobre una superficie tal como una placa plana, preferiblemente una placa o membrana porosa, tal como una membrana de policarbonato, y se retiran cualesquiera etiquetas linfáticas del lado abluminal del material usando un bisturí, y las láminas de ICL se dejan secar en una campana de flujo laminar a temperatura y humedad ambientales.

El ICL es una estructura de hoja plana que se puede usar para fabricar diversos tipos de construcciones a utilizar como prótesis con la forma de las prótesis que finalmente dependen de su uso previsto. Para formar las prótesis de la invención, las hojas se fabrican usando un método que continúe preservando la biocompatibilidad y la biorremodelabilidad del material de matriz procesada, pero que también sea capaz de mantener su resistencia mecánica y sus características estructurales para su funcionamiento como un tejido de sustitución. La matriz de tejido procesada obtenida a partir del tejido retiene la integridad estructural de la matriz de tejido natural, es decir, la estructura de matriz colágena del tejido original permanece sustancialmente intacta y mantiene sus propiedades físicas de tal manera que pueda exhibir muchas propiedades intrínsecas y funcionales cuando se implante. Las hojas de matriz de tejido procesada se estratifican para contactar con otra hoja. El área de contacto es una región de unión donde contactan los estratos, tanto si los estratos están directamente superpuestos entre sí, como si están parcialmente en contacto o solapándose para la formación de estructuras más complejas. En las estructuras terminadas, la región de unión debe ser capaz de soportar la suturación y el estiramiento mientras se manipulen en la clínica, durante la implantación y durante la fase de calentamiento inicial mientras funcionen como una parte del cuerpo para reemplazo. La región de unión debe mantener también suficiente resistencia mecánica hasta que las células de la paciente pueblen y subsiguientemente bio-remodelen la prótesis para formar un tejido nuevo.

Las prótesis de la invención son biocompatibles. Se han realizado ensayos de biocompatibilidad en prótesis construidas de ICL según la orientación Tripartite y de la norma ISO-10993 para la evaluación biológica de dispositivos médicos. El término "biocompatible" significa que las prótesis de la invención no son citotóxicas, son hemocompatibles, no pirógenas, exentas de endotoxinas, no genotóxicas, no antígenas, no provocan una respuesta a la sensibilización dérmica y no provocan una respuesta primaria a la irritación de la piel, no causan toxicidad generalizada aguda, y no provocan toxicidad subcrónica.

Los artículos sobre pruebas de las prótesis de la invención no mostraron reactividad biológica (grado 0) o citotoxicidad observada en las células L929 después del artículo de la prueba del período de exposición usando la prueba titulada "Prueba de recubrimiento con agar L929 para toxicidad *in vitro*". La respuesta celular observada al artículo de control positivo (grado 3) y al artículo de control negativo (grado 0) confirmaron la validez del sistema de pruebas. Las pruebas y las evaluaciones se llevaron a cabo según las directrices de la Farmacopea de EE.UU. Las prótesis de la invención se consideran no citotóxicas y cumplen los requisitos de la Prueba de recubrimiento con agar para citotoxicidad *in vitro*.

Las pruebas de hemocompatibilidad (hemólisis *in vitro*, usando la prueba *in vitro* del método de extracción modificado según la Sección Americana de Pruebas de Materiales (en adelante ASTM) de las prótesis de la invención se realizaron de acuerdo con el método de extracción modificado según la ASTM. En las condiciones del estudio, el índice hemolítico medio para el extracto del dispositivo fue un 0%, mientras que los controles positivo y negativo se realizaron como se anticipaba. Los resultados del estudio indican que las prótesis de la invención no son hemolíticas y son hemocompatibles.

Las prótesis de la invención se sometieron a pruebas de pirogenicidad de acuerdo con el protocolo de la USP para pruebas pirógenas en conejos. En las condiciones del estudio, el aumento total de las temperaturas de los conejos durante el período de observación estuvo dentro de los límites aceptables de la USP. Los resultados confirmaron que las prótesis de la invención no eran pirógenas. Las prótesis de la invención estaban exentas de endotoxinas, preferiblemente hasta un nivel  $\leq 0,06$  EU/ml (por  $\text{cm}^2$  de producto). La endotoxina se refiere a un pirógeno particular que es parte de la pared celular de las bacterias gramnegativas, que es cubierta por las bacterias y los materiales de contaminados.

Las prótesis de la invención no provocan una respuesta de sensibilización dérmica. No existe información en la bibliografía que indique que los productos químicos utilizados para limpiar el colágeno intestinal porcino provoquen una respuesta de sensibilización, o que modifiquen al colágeno para provocar una respuesta. Los resultados de las pruebas de sensibilización en prótesis de la invención formadas a partir de un ICL químicamente limpio indicaron que las prótesis no provocan una respuesta de sensibilización.

Las prótesis de la invención no provocan una respuesta primaria de irritación de la piel. Los resultados de las pruebas de irritación en el ICL químicamente limpio indican que las prótesis de la invención formadas de ICL químicamente limpio no provocaron una respuesta primaria a la irritación de la piel.

Se realizaron pruebas de toxicidad generalizada aguda y toxicidad intracutánea en un ICL químicamente limpio utilizado para preparar prótesis de la invención, cuyos resultados demostraron una carencia de toxicidad entre las



prótesis probadas. Adicionalmente, en los estudios de implantes animales no hubo evidencia de que el colágeno intestinal porcino químicamente limpio causase toxicidad generalizada aguda.

5 Las pruebas de toxicidad subcrónica de las prótesis de la invención que contenían colágeno intestinal porcino confirmaron la carencia de toxicidad subcrónica del dispositivo.

10 No existe información en la bibliografía que indique que los productos químicos utilizados para limpiar el colágeno intestinal porcino afecten a la posibilidad para genotoxicidad, o que modifiquen el colágeno para provocar una respuesta. Las pruebas de genotoxicidad de las prótesis de la invención que contenían colágeno intestinal porcino confirmaron la carencia de genotoxicidad del dispositivo.

15 El objeto del proceso de limpieza química para el colágeno intestinal porcino utilizado para preparar las prótesis de la invención es minimizar la antigenicidad mediante la extracción de células y de residuos de células. Las prótesis de la invención que contenían colágeno intestinal porcino confirmaron la carencia de antigenicidad de dispositivo, como se confirmó por los estudios de implantes realizados con el colágeno intestinal porcino químicamente limpio.

20 Las construcciones de ICL de la invención se hacen preferiblemente inactivadas viralmente. En el proceso de fabricación, se probó la eficacia de dos procedimientos de limpieza química, la solución quelante alcalina de NaOH/EDTA (pH 11-12) y la solución de sal ácida de HCl/NaCl (pH 0-1), para inactivar cuatro modelos de virus relevantes. Los modelos de virus se eligieron basándose en la fuente de material porcino, y para representar un amplio intervalo de propiedades sicoquímicas (DNA, RNA, virus envueltos y virus no envueltos). Los virus incluían virus de seudorrabia, virus de diarrea bovina viral, reoviridae 3 y parvovirus porcinos. Los estudios se llevaron a cabo basándose en los documentos de orientación de la Administración de alimentos y fármacos (en adelante FDA) y de la Conferencia Internacional de Armonización (en adelante ICH) incluyendo: CBER/FDA "Puntos a considerar en la caracterización de estirpes celulares utilizada para producir elementos biológicos (1993)"; ICH "Nota para orientación sobre Calidad de Productos biotecnológicos: evaluación de seguridad viral de productos de biotecnología obtenidos de estirpes celulares de origen humano y animal" (CPMP/ICH/295/95; y, Grupo de trabajo de biotecnología del Comité de Especialidades Farmacéuticas (en adelante CPMP). "Nota para orientación sobre estudios de validación de virus: El diseño, la contribución y la interpretación de estudios que validen la inactivación y extracción de virus" /CPMP/BWP/268/95). Los resultados del estudio demuestran que la inactivación viral acumulativa de las dos etapas de limpieza química es una holgura mayor de  $10^6$  para los cuatro modelos de virus. Los datos indican que los procedimientos de limpieza química son un proceso robusto y eficaz que mantiene la posibilidad para inactivación de una amplia variedad de agentes virales.

35 En una realización preferida, el dispositivo protésico de la invención es un solo estrato de matriz de tejido procesado, preferiblemente un ICL que se ha limpiado mecánica y químicamente, que es biocompatible u biorremodelable para uso como una prótesis de injerto quirúrgico. Una modificación preferida de la construcción de un solo estrato es la adición de perforaciones o fenestraciones que comuniquen entre ambos lados de la construcción. Para hacer una construcción de un solo estrato de ICL, se esparce el ICL del lado mucosal sobre una hoja lisa de policarbonato; asegurando la eliminación de arrugas, burbujas de aire y etiquetas linfáticas visuales. La dispersión del ICL sobre la hoja de policarbonato se realiza para optimizar las dimensiones. El material se seca adecuadamente en toda su superficie. El material se fenestra y luego se corta al tamaño y se envasa y finalmente se esteriliza según las especificaciones de esterilización.

45 En otra realización preferida, el dispositivo protésico de esta invención tiene dos o más estratos de colágeno superpuestos que están unidos juntos. Tal como se usa en la presente memoria, el término "estratos de colágeno unidos" significa que están compuestos de dos o más estratos del mismo o de diferente material de colágeno tratados de una manera tal que los estratos se superpongan entre sí y se sujeten suficientemente juntos por autolaminación y entrecruzamiento químico.

50 En una realización de la máxima preferencia, el dispositivo quirúrgico es una construcción de hoja plana que consiste en dos estratos de ICL, unidos y entrecruzados con hidrocioruro 1mM de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodimida (en adelante EDC) en agua. Para formar esta construcción, se esparce una primera hoja de ICL con la cara mucosa hacia abajo sobre una hoja de policarbonato suave; asegurando la eliminación de arrugas, burbujas de aire y etiquetas linfáticas visuales. La dispersión del ICL se hace para optimizar dimensiones. Se estratifican tres estratos de ICL (cara mucosa mirando hacia abajo) en la parte superior del primero, asegurando la eliminación de arrugas, burbujas de aire y etiquetas linfáticas visuales cuando se estratifica cada hoja, La quinta hoja se debería estratificar con la cara mucosa mirando hacia arriba, asegurando la eliminación de arrugas y burbujas de aire. Las etiquetas linfáticas visuales se retiran antes de estratificar esta quinta hoja. Los estratos se secan juntos durante  $24 \pm 8$  horas. Los estratos se secan ahora juntos y luego se entrecruzan en EDC 1mM en agua durante  $18 \pm 2$  horas en 500 mL de solución de entrecruzamiento por quinta hoja de estrato de 30 cm. Cada producto se aclara con agua esterilizada y luego se corta a las especificaciones de tamaño final mientras se hidrata.

65 Una realización preferida de la invención está dirigida a prótesis de hoja plana, y a métodos para hacer y usar prótesis de hoja plana, que comprenden dos o más estratos de ICL unidos y entrecruzados para uso como un

material bioimplantable capaz de ser bio-remodelado por las células de una paciente. Debido a la estructura de hoja plana del ICL, la prótesis se fabrica fácilmente para comprender cualquier número de estratos, preferiblemente entre 2 y 10 estratos, con más preferencia entre 2 y 6 estratos, con el número de estratos dependiendo de la resistencia mecánica y del volumen necesarios para el uso previsto final de la construcción. El ICL tiene unas fibras de matriz estructural que discurren en la misma dirección general. Cuando están estratificados, la orientación de los estratos se podría variar para nivelar las orientaciones generales de las fibras de tejido en el estrato de tejido procesado. Las hojas se podrían estratificar de tal manera que las orientaciones de sus fibras fuesen paralelas o formasen ángulos diferentes. Los estratos se podrían también superponer para formar una construcción con estratos continuos a través del área de la prótesis. Alternativamente, como el tamaño final de una disposición superpuesta está limitado por la circunferencia del intestino, los estratos se podrían escalonar, en una disposición de collage, para formar una construcción de hojas con un área de superficie mayor que las dimensiones del material de partida, pero sin estratos continuos a través del área de la prótesis. Se podrían introducir características complejas tal como un conducto o una red de conductos o canales discurriendo entre los estratos o atravesando los estratos, por ejemplo.

En la fabricación de una construcción de múltiples estratos que comprendan ICL, se emplean preferiblemente un ambiente aséptico y herramientas estériles para mantener la esterilidad de la construcción cuando se parte de un material de ICL estéril. Para formar una construcción de múltiples estratos de ICL, se tiende un primer miembro de soporte rígido y estéril, tal como una hoja rígida de policarbonato, en el campo estéril de un armario de flujo laminar. Si las hojas de ICL no están todavía en un estado hidratado como consecuencia de los procesos de limpieza mecánica y química, se hidratan en una solución acuosa, tal como agua o una solución salina amortiguada con fosfato. Las hojas de ICL se secan con paños absorbentes estériles para absorber el exceso de agua del material. Si no se ha hecho todavía, el material se recorta de cualesquiera etiquetas linfáticas en la superficie serosa, del lado abluminal. Se tiende una primera hoja de ICL recortado sobre la hoja de policarbonato y se suaviza a mano hasta la hoja de policarbonato para eliminar cualesquiera burbujas de aire, pliegues, y arrugas. Se tiende una segunda hoja de ICL recortado sobre la parte superior de la primera hoja, eliminando otra vez a mano cualesquiera burbujas de aire, pliegues y arrugas. Esta operación se repite hasta obtener el número previsto de estratos para una aplicación específica, preferiblemente entre 2 y 10 estratos.

El ICL tiene una cualidad de lateralidad a partir de un estado tubular natural: una superficie mucosa interior que mira a la luz intestinal en el estado natural, y una superficie serosa exterior opuesta que mira a la ab-luz. Se ha averiguado que estas superficies tienen unas características que pueden afectar a las prestaciones post-operatorias de la prótesis, pero que se pueden compensar para aumentar la prestaciones del dispositivo. En la actualidad, con el uso de dispositivos sintéticos, la formación de adherencias podría requerir la necesidad de una re-operación para liberar las adherencias del tejido circundante. En otras realizaciones, se prefiere que una superficie de la prótesis del parche de ICL no sea adhesiva, y que la otra superficie tenga afinidad para adherirse al tejido anfitrión. En este caso, las prótesis tendrán una superficie mucosa y la otra superficie serosa. En todavía otra realización, se prefiere que las superficies opuestas puedan crear adherencias para desarrollar conjuntamente tejidos que la contacten en ambos lados, con lo que la prótesis tendrá superficies serosas en ambos lados de la construcción. Como solamente las dos hojas exteriores contactan potencialmente a otras estructuras del cuerpo cuando están implantadas, la orientación de los estratos internos, si la construcción comprende más de dos, tiene menos importancia, porque probablemente no contribuirán a la formación post-operatoria de adherencias.

Después de estratificar el número previsto de hojas de ICL, se unen luego deshidratándolas juntas en sus regiones de unión, es decir, donde las hojas están en contacto. Cuando no se desea que se unan por teoría, las fibras de colágeno de deshidratación del ICL se estratifican juntas cuando se extrae el agua de entre las fibras de la matriz del ICL. Los estratos se podrían estratificar o bien con la cara abierta sobre el primer miembro de soporte, o, entre el primer miembro de soporte y un segundo miembro de soporte, tal como una segunda hoja de policarbonato, colocada antes de secar sobre el estrato superior del ICL y sujeta al primer miembro de soporte para mantener a todos los estratos en una disposición plana lisa juntos con o sin una pequeña cantidad de presión. Para facilitar la deshidratación, el miembro de soporte podría ser poroso para dejar que el aire y la humedad atraviesen hasta los estratos deshidratantes. Los estratos se podrían secar al aire, en un vacío, o por medios químicos tales como por acetona o un alcohol como el alcohol etílico o el alcohol isopropílico. La deshidratación se podría hacer a la humedad ambiental, entre aproximadamente un 10% de humedad relativa y alrededor de un 20% de humedad relativa, o menos; o aproximadamente un 10% hasta un 20% en peso de humedad, o menos. La deshidratación se podría realizar fácilmente dando forma de ángulo al bastidor que sujeta la hoja de policarbonato y de los estratos del ICL hasta enfrentar el flujo de aire entrante del armario de flujo laminar durante al menos aproximadamente 1 hora hasta 24 horas a temperatura ambiente, aproximadamente 20° C, y a la humedad ambiental.

Aunque no es necesario, en la realización preferida, los estratos deshidratados se rehidratan antes del entrecruzamiento. Los hidratos deshidratados del ICL se pelan juntos del miembro de soporte poroso y se rehidratan en un agente de rehidratación acuoso, preferiblemente agua, transfiriéndolos a un recipiente que contenga el agente de rehidratación acuosa durante como mínimo aproximadamente 10 hasta alrededor de 15 minutos a una temperatura comprendida entre aproximadamente 4° C y alrededor de 20° C para rehidratar los estratos sin separarlos ni deslaminarlos.

Los estratos unidos deshidratados, o deshidratados y rehidratados, se entrecruzan luego juntos en la región de la unión contactando el ICL estratificado con un agente de entrecruzamiento, preferiblemente un agente de entrecruzamiento químico que preserve la biorremodelabilidad del material del ICL. Según se ha mencionado anteriormente, la deshidratación lleva juntas a las fibras de colágeno de las matrices de estratos de ICL adyacentes, y el entrecruzamiento de estos estratos juntos forma uniones químicas entre los componentes para unir juntos a los estratos. El entrecruzamiento del dispositivo protésico unido provee también resistencia mecánica y durabilidad al dispositivo para mejorar las propiedades de manipulación y para controlar los ritmos de biorremodelación. Por regla general, un mayor grado de entrecruzamiento resulta en más tiempo para que el material se bio-remodele. Son conocidos en la técnica varios agentes de entrecruzamiento y se pueden usar tales como los métodos de carbodímidas, genipina, transglutaminasa, ribosa y otros azúcares, ácido nordihidroguaiarético (en adelante NDGA), agentes oxidantes, métodos con luz ultravioleta (en adelante UV) y métodos dehidrotérmicos (en adelante DHT). Los aldehídos, como el glutaraldehído, se emplean también como un agente en el entrecruzamiento; sin embargo, los datos de los estudios que usan glutaraldehído como agente de entrecruzamiento son difíciles de interpretar, porque se sabe también que el tratamiento con glutaraldehído deja tras él residuos citotóxicos. Por tanto, es posible que la menor antigenicidad en relación de asociación con el entrecruzamiento con glutaraldehído se deba a una citotoxicidad no específica más bien que a un efecto específico sobre determinantes antígenos. El entrecruzamiento con glutaraldehído es una manera de aumentar la durabilidad y de reducir la antigenicidad de los materiales colágenos en comparación con los que no se entrecruzan, pero el entrecruzamiento con glutaraldehído de los materiales colágenos limita significativamente la capacidad del cuerpo para remodelar la prótesis, porque los residuos citotóxicos reducen la compatibilidad de las células con el colágeno. Se ha demostrado que las hojas de válvula tratadas con glutaraldehído llegan a calcificarse cuando se implantan *in vivo*. Por tanto, no se prefiere el entrecruzamiento con aldehídos. Un entrecruzamiento ideal es el que une junto los estratos de matriz de tejido procesado al mismo tiempo que preserva la capacidad de manipulación y la biorremodelabilidad.

Un agente preferido de entrecruzamiento es el hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilo) carbodimida (en adelante EDC). En otro método preferido, se añade sulfo-N-hidroxisuccinimida al agente de entrecruzamiento según ha descrito Staros, J.V., *Bioquímica* 21, 3950-3955, 1982. En el método de máxima preferencia, el EDC se solubiliza en agua a una concentración preferiblemente entre alrededor de 0,1mM y aproximadamente 100 mM, con más preferencia entre aproximadamente 1,0 mM y alrededor de 10 mM, con la máxima preferencia aproximadamente a 1,0 mM. Además del agua, se podría añadir una solución salina amortiguada con fosfato o un amortiguador de ácido 2-N-(morfolino) etanosulfónico (en adelante MES) para disolver el EDC. Se podrían añadir otros agentes a la solución, como acetona o un alcohol, hasta un 99% en volumen de agua, para hacer que el entrecruzamiento sea más uniforme y eficaz. Estos agentes eliminan el agua de los estratos para llevar juntas a las fibras con el fin de promover el entrecruzamiento entre estas fibras. Se puede usar la relación entre estos agentes y el agua del agente de entrecruzamiento para regular éste. La solución de entrecruzamiento de EDC se prepara inmediatamente antes del uso, porque el EDC pierde su actividad con el tiempo. Para contactar el agente de entrecruzamiento con el ICL, los estratos hidratados y unidos del ICL se transfieren a un recipiente tal como una bandeja poco profunda y el agente de entrecruzamiento se decanta suavemente a la bandeja asegurando que los estratos del ICL se cubran y floten libremente y que no existan burbujas de aire por debajo o dentro de los estratos de las construcciones de ICL. Se tapa el recipiente y se deja que los estratos del ICL se entrecruzen durante aproximadamente 4 hasta alrededor de 24 horas, con más preferencia entre 8 y alrededor de 16 horas, a una temperatura entre aproximadamente 4° C y alrededor de 20° C. El entrecruzamiento se puede regular con la temperatura: a temperaturas más bajas, el entrecruzamiento es más eficaz porque la reacción se decelera; a temperaturas más altas, el entrecruzamiento es menos eficaz porque el EDC es menos estable.

Después del entrecruzamiento, el agente de entrecruzamiento se decanta y se desecha y las construcciones se aclaran en la bandeja poniéndolas en contacto con un agente de aclarado para extraer el agente residual de entrecruzamiento. Un agente preferido de aclarado es el agua u otra solución acuosa. Preferiblemente, se consigue un aclarado suficiente contactando la construcción unida químicamente tres veces con volúmenes iguales de agua esterilizada durante aproximadamente cinco minutos para cada aclarado. Usando un bisturí y una regla, se recortan las construcciones al tamaño previsto; un tamaño utilizable es 15,2 cm x 15,2 cm (cuadrado de 6 pulgadas cuadradas), pero se podría preparar cualquier tamaño y utilizarlo para inyectarlo a una paciente. Las construcciones también se podrían cortar y recortar a una forma y tamaño previstos usando métodos conocidos en la técnica para cortar biomateriales colágenos.

Luego, las construcciones se esterilizan terminalmente usando medios conocidos en la técnica de esterilización de dispositivos médicos. Un método preferido para la esterilización es por contacto de las construcciones con un tratamiento de ácido peracético (en adelante PA) estéril al 0,1% neutralizado con una cantidad suficiente de hidróxido sódico (NaOH) 10 N según la patente de EE.UU. N° 5.460.962. La descontaminación se lleva a cabo en un recipiente o en una plataforma agitadora, como los recipientes Nalge de 1 L, durante aproximadamente 18 ± 2 horas. Después se aclaran las construcciones poniéndolas en contacto con tres volúmenes de agua estéril durante 10 minutos por cada aclarado. En un método más preferido, las construcciones de ICL se esterilizan usando radiación gamma entre 25-37 kGy. La radiación gamma disminuye significativamente, no perjudicialmente, el módulo de Young, la máxima resistencia a la tracción, y la temperatura de encogimiento. Las propiedades mecánicas después de la irradiación gamma son todavía suficientes para uso en un intervalo de aplicaciones, y la irradiación

5 gamma es un medio preferido para esterilización y se utiliza ampliamente en el campo de los dispositivos médicos implantables. Con cada tanda de esterilización se incluyen unos indicadores de dosimetría para verificar que la dosis está dentro del intervalo especificado. Las construcciones se envasan usando un material de envase y un diseño que asegure la esterilidad durante el almacenamiento. Un medio de envasado apropiado es un envase separable de doble estrato en el que el envase principal está cerrado herméticamente con calor, un envase alveolado comprendido por una bandeja de tereftalato de polietileno modificado con glicol (en adelante PETG), con una tapa de lámina superficial que va encerrado en una bolsa secundaria cerrada herméticamente con calor constituida por un estratificado de polietileno/tereftalato de polietileno (en adelante PET). Conjuntamente, tanto el envase principal como el secundario y la construcción del ICL contenida en los mismos se esterilizan usando radiación gamma.

10 En todavía otra realización preferida, después que el ICL se reconforma en una construcción para reparación o reemplazo de tejido, se podría poblar con células para formar una construcción de tejido celular que comprenda estratos unidos de ICL y células cultivadas. Las construcciones de tejido celular se pueden formar para imitar a los órganos a los que tengan que reparar o reemplazar.

15 Los cultivos de células se establecen a partir de fuentes de tejido de mamífero mediante la disociación del tejido o por el método de explante. Los cultivos primarios se establecen y crio-preservan en bancos de células maestros de los que partes del banco se ablandan, se siembran, y se subcultivan para expandir números de células. Para poblar una construcción de ICL acelular con células, se coloca la construcción en un disco o matraz de cultivo y se pone en contacto por inmersión en un medio que contenga células suspendidas. Como el colágeno es una sustancia natural para la adherencia de las células, las células se unen a la construcción de ICL y proliferan sobre y en la matriz colágena de la construcción.

20 Los tipos preferidos de células para uso en esta invención se obtienen a partir de la mesénquima. Los tipos de células más preferidos son los fibroblastos, las células del estroma, y otras células de tejido de soporte para unión, o los fibroblastos dérmicos humanos. Las estirpes celulares de fibroblastos humanos se pueden obtener de una serie de fuentes, incluyendo, sin carácter limitativo, prepucio de neonato, dermis, tendón, pulmón, cordones umbilicales, cartilago, uretra, estroma corneal, mucosa oral, e intestino. Las células humanas podrían incluir, pero sin necesidad de un carácter limitativo: fibroblastos, células de músculo liso, condrocitos y otras células de tejido de unión de origen mesenquimatoso. Se prefiere, aunque no se requiere, que el origen de la célula productora de matriz usado en la producción de una construcción de tejido se obtenga de un tipo de tejido que tenga que parecerse o imitar después de emplear los métodos de cultivo de la invención. Por ejemplo, una construcción de hojas de múltiples estratos se cultiva con fibroblastos para formar una construcción de tejido vivo de unión; o mioblastos, para una construcción de músculo estriado. Se puede usar más de un tipo de célula para poblar una construcción de ICL, por ejemplo, una construcción de ICL tubular se puede cultivar primero con células de músculo liso y luego la luz de la construcción poblada con el primer tipo de célula se cultiva con células endoteliales vasculares como un segundo tipo de célula para formar un dispositivo de reemplazo vascular celular. Similarmente, una prótesis de parche de pared de vejiga urinaria se prepara en construcciones de hojas de ICL de múltiples estratos usando células de músculo liso como un primer tipo de célula y luego células endoteliales urinarias como un segundo tipo de célula. Los donantes de células podrían variar en desarrollo y edad. Las células se podrían obtener de tejido de donantes de embriones, neonatos, o individuos de más edad incluyendo adultos. Las células progenitoras embrionarias tales como las células progenitoras mesenquimatosas se podrían usar en la invención e inducirse para diferenciarse con el fin de desarrollarse en el tejido previsto.

45 Aunque se prefieren las células humanas para usar en la invención, las células para utilizar en el método no se limitan a las de fuentes humanas. Se podrían usar células procedentes de otras especies de mamíferos incluyendo, sin carácter limitativo, fuentes equinas, caninas, porcinas, bovinas, ovinas, y murinae. Además, se podrían usar también en esta invención células que sean genéticamente de ingeniería por transfección espontánea, química, o viral. Para las realizaciones que incorporen más de un tipo de células, se podrían usar mezclas de células normales y genéticamente modificadas o transinfectadas, y podrían usarse mezclas de células de dos o más especies o fuentes de tejido, o ambas.

50 Se podrían usar células genotecnológicas o células genéticamente tratadas por ingeniería en la producción de la construcción de una matriz celular para crear una construcción de tejido que actúe como un injerto de administración de fármaco para una paciente que necesite niveles incrementados de productos de células naturales o un tratamiento con una terapia. Las células podrían producir y administrar a la paciente través del injerto productos de células genotecnológicas, factores de crecimiento, hormonas, péptidos o proteínas durante un período de tiempo continuo o según fuese necesario cuando así se haya indicado biológica, química o térmicamente debido a las condiciones presentes en la paciente. Las células podrían también tratarse genotecnológicamente para expresar proteínas de tipos diferentes de componentes de matrices extracelulares que, o bien son "normales" pero expresadas en niveles altos, o bien son modificadas en cierto modo para hacer un dispositivo de injerto que comprenda una matriz extracelular y células vivas que sea terapéuticamente ventajoso para una mejor cicatrización de la herida, o para facilitar o dirigir la neovascularización. Estos procedimientos se conocen generalmente en la técnica, y se describen en la comunicación de Sambrook y colaboradores, Clonación molecular. Un manual de

laboratorio, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY (1989). Se podrían usar en esta invención todos los tipos de células antes mencionados para la producción de una construcción de tejido celular formada de una construcción acelular constituida por estratos unidos de ICL.

5 Aunque funcione como un sustituto o soporte de una parte del cuerpo, la prótesis funciona también como un andamio de matriz biorremodelable para el crecimiento interno de células anfitrionas. El término "biorremodelación" tal como se usa en la presente memoria significa la producción de colágeno estructural, vascularización, y repoblación de células por el crecimiento interno de células anfitrionas a una tasa que es igual aproximadamente a la tasa de biodegradación, reconformación y reemplazo de los componentes de matriz de la prótesis implantada por  
10 células anfitrionas y enzimas. La prótesis de injerto retiene sus características estructurales mientras es remodelada por el anfitrión en todo, o sustancialmente todo, el tejido anfitrión, y como tal, es funcional como un análogo del tejido al que repara o reemplaza.

15 El módulo de Young (en MPa) se define como la constante proporcional lineal entre tensión y deformación. La máxima resistencia a la tracción (en N/mm) es una medida de la resistencia mecánica a través de la prótesis. Ambas propiedades son función del número de estratos de ICL de la prótesis. Cuando se usen como un dispositivo de soporte o de apoyo de carga, debe poder soportar los rigores de la actividad física durante la fase de cicatrización inicial y a lo largo de toda la remodelación.

20 La resistencia a la estratificación de las regiones de unión se mide usando una prueba de separación. Inmediatamente después de una implantación quirúrgica, es importante que los estratos no de desestratifiquen por tensiones físicas. En los estudios animales, ningún material explantado mostró una evidencia de desestratificación. Antes de la implantación, la fuerza de adherencia entre dos estratos opuestos es aproximadamente  $8,1 \pm 2,1$  N/mm para una construcción de múltiples estratos entrecruzados de EDC 1 mM.

25 La temperatura de encogimiento (en ° C) es un indicador de la extensión del entrecruzamiento de matriz. Cuanto más alta sea la temperatura de encogimiento, más entrecruzado estará el material. Un ICL irradiado con radiación gamma y no entrecruzado tiene una temperatura de encogimiento de aproximadamente  $60,5 \pm 1,0$ . En la realización preferida, una prótesis entrecruzada de EDC tendrá preferiblemente una temperatura de encogimiento entre  
30 aproximadamente  $64,0 \pm 0,2$  ° C y alrededor de  $72,5 \pm 1,1$  ° C para dispositivos que estén entrecruzados en EDC 1mM hasta aproximadamente un EDC 100 mM en 50% de acetona, respectivamente.

35 Las propiedades mecánicas incluyen la integridad mecánica de tal manera que la prótesis resista a la deformación o desplazamiento durante la remodelación, y adicionalmente sea doblegable y suturable. El término "doblegable" significa buenas propiedades de manipulación para facilidad de uso en clínica.

40 El término "sutable" significa que las propiedades mecánicas del estrato incluyen retención de la sutura, que permite que las agujas y los materiales de sutura atraviesen el material de la prótesis durante la suturación de la misma hasta tramos de tejido natural. Durante la suturación, dichas prótesis no deben desgarrarse como resultado de las fuerzas de tracción aplicadas a ellas por la sutura, ni tampoco deben desgarrarse cuando se ate la sutura. La suturabilidad de las prótesis, es decir, la capacidad de las prótesis de resistirse al desgarramiento mientras se suturan, está relacionada con la resistencia mecánica intrínseca del material de la prótesis, con el espesor del injerto, con la tensión aplicada a la sutura, y con el ritmo con el que se tira del nudo para cerrarlo. La retención de sutura para una prótesis plana de 6 estratos muy entrecruzada que se ha entrecruzado en EDC 100mM y un 50%  
45 de acetona es aproximadamente  $6,7 \pm 1,6$  N. La retención de sutura para una prótesis de 2 estratos entrecruzada en EDC 1mM en agua es de aproximadamente  $3,7 \text{ N} \pm 0,5 \text{ N}$ . La resistencia mecánica inferior de retención de sutura preferida es aproximadamente 2 N para una prótesis plana de 2 estratos entrecruzada porque la fuerza del cirujano en la suturación es aproximadamente 1,8 N.

50 Tal como se usa en la presente memoria, el término "no deformable" significa que las propiedades biomecánicas de la prótesis imparten durabilidad de tal manera que la prótesis no se estire, distienda, o expanda más allá de los límites normales después de la implantación. Según se indica más adelante, el estiramiento total de las prótesis implantadas de esta invención está dentro de límites aceptables. La prótesis de esta invención adquiere una resistencia al estiramiento en función de la biorremodelación celular post-implantación mediante el reemplazo de  
55 colágeno estructural por células anfitrionas a un ritmo mayor que la pérdida de resistencia mecánica de los materiales implantados debida a la biodegradación y remodelación.

60 El material de tejido procesado de la presente invención es "semipermeable" aunque se haya estratificado y unido. La semipermeabilidad permite el crecimiento hacia dentro de las células anfitrionas para remodelación o para la deposición de agentes y componente que afectarían a la biorremodelabilidad, al crecimiento hacia dentro de las células, a la prevención o promoción de la adherencia, o al torrente circulatorio. La cualidad "no porosa" de la prótesis previene el paso de fluidos destinados a retenerse por la implantación de la prótesis. Recíprocamente, se podrían formar poros en la prótesis si se requiere una cualidad porosa o perforada para una aplicación de la  
65 prótesis.

La integridad mecánica de la prótesis de esta invención radica también en su capacidad para ser cubierta o plegada, así como en la posibilidad para cortar o recortar la prótesis obteniendo un borde limpio sin determinar o deshilar los bordes de la construcción.

5 La invención provee, en una realización, unos procedimientos de mastopexia de prótesis según la reivindicación 1 que comprenden dos o más estratos superpuestos y unidos químicamente de material colágeno que, cuando se implanten en una paciente mamífera, experimentan una biodegradación controlada que se produce con un adecuado reemplazo de células vivas de tal manera que la prótesis implantada original es remodelada por las células vivas de la paciente. En una realización más preferida, el material de tejido procesado se obtiene del intestino, de la dermis, de la fascia profunda del muslo, del pericardio o de la duramadre, pero con la máxima preferencia se obtiene de la submucosa del intestino delgado porcino. Debe observarse que las realizaciones que comprenden una matriz de tejido procesada obtenida de la dermis, incluyendo dermis de cadáveres, podrían comprender un único estrato de dermis porque ese tejido se recoge con diferentes espesores y, como tal, el material no necesita estratificarse y unirse; sin embargo, las fuentes de tejido más grueso presentan retos cuando se limpian para purificar esas matrices de tejido. Las prestaciones de los dispositivos de mastopexia se mejoran cuando se emplean materiales colágenos purificados, por tanto, el colágeno purificado es un material preferido para estos dispositivos. Una ventaja de una prótesis para mastopexia fabricada de un material colágeno es que la prótesis no interfiere con la formación de imágenes radiográficas, tal como en las técnicas mamográficas para radiografía del tejido mamario.

La prótesis para mastopexia de la invención es generalmente plana, alargada y suavemente arqueada y se parece a una media luna con unos extremos terminados en punta, curvos o cuadrados. Se podría usar también como la forma para la prótesis una forma semicircular o de media luna. La forma del arco podría ser elíptica (similar a una elipse cortada por la mitad en dirección longitudinal), parabólica, de herradura de caballo, o de una forma arqueada generalmente similar. El dispositivo para mastopexia según la invención comprende preferiblemente entre dos y diez, con más preferencia entre tres y cinco, con la máxima preferencia cuatro estratos químicamente entrecruzados de matriz de tejido procesado que tiene una forma de arco o de media luna y de una anchura entre aproximadamente 7 cm y alrededor de 2 cm y una longitud entre aproximadamente 25 cm y alrededor de 35 cm, con más preferencia entre aproximadamente 9 cm y alrededor de 10 cm de anchura y entre aproximadamente 28 cm y alrededor de 32 cm. de longitud. Por tanto, el dispositivo de mastopexia de la invención es una prótesis para mastopexia, o levantamiento de senos, que comprende dos o más estratos superpuestos y unidos químicamente de un material colágeno que, cuando se implanta en una paciente mamífera, experimenta una biodegradación controlada que se produce con un reemplazo adecuado de células vivas de tal manera que la prótesis implantada original es remodelada por las células vivas de la paciente. El dispositivo para mastopexia de la invención preferiblemente comprende entre tres y siete estratos de matriz de tejido procesado, con más preferencia entre cuatro y seis estratos de matriz de tejido procesado, en donde es aún más preferido que en estas realizaciones de la invención la matriz de tejido procesado sea de ICL, y en donde los estratos se unan químicamente con el EDC. El grado de entrecruzamiento es uno que permita que los estratos de tejido procesado sustancialmente persistan durante aproximadamente seis meses antes de que los estratos se bio-remodelen por infiltración de las células de la paciente en los estratos de matriz para reemplazar a la matriz implantada por una matriz producida por las células de la paciente. Se podría usar cualquiera de los métodos de entrecruzamiento que usan EDC, descritos en la presente memoria, en la preparación de las prótesis para mastopexia de la invención.

Se podrían añadir también al diseño modificaciones y características físicas. Las prótesis se mallan o bien completamente o bien parcialmente en el eje longitudinal general de las mismas. La malla provee unas aberturas que comunican entre las superficies planas opuestas de la prótesis para impartir múltiples beneficios de prestaciones cuando se implante la prótesis. Un beneficio es que las aberturas de la malla permiten el transporte de fluido y células entre las superficies exteriores de la prótesis y podrían proveer un contacto de los tejidos sobre cualquiera de las dos caras de la prótesis implantada donde la tolerancia para este transporte y contacto proporcionan una mejor integración y biorremodelación de la prótesis. Otro beneficio de las aberturas de la malla es que el cirujano pueda ajustar la forma y el contorno de la prótesis para afectar a la forma y curvatura de los senos. La malla se provee como una disposición de rendijas que discurren en paralelo entre sí con las ranuras adyacentes desviadas en una disposición escalonada de tal manera que, cuando se tire del material en una dirección perpendicular a la dirección de las rendijas, el material se estira y abre las rendijas de tal manera que el aspecto exterior del material es de una malla. La dirección de las rendijas discurre generalmente en la dirección perpendicular de la prótesis. La prótesis mallada, cuando se tira de ella en la dirección de las rendijas, conserva aún su resistencia mecánica y soporte, porque ofrece solamente una mínima cantidad de estiramiento. Para que el cirujano conforme mejor el material del dispositivo a las características de un dilatador de tejido o de un implante, la disposición de malla permite que ciertas áreas del material se estiren y abran las rendijas al mismo tiempo que permiten que otras áreas permanezcan cerradas. Más específicamente, el cirujano contornea el tejido mamario mediante la extensión del material protésico en el pico de la curva de la prótesis desde debajo del seno y hacia arriba hacia el complejo de pezón y areola para levantar y soportar el lado inferior del seno. Al realizar esta acción, se podrían abrir las rendijas en la parte apical de la prótesis más que en las de la parte de la base. El tamaño y la disposición de las rendijas se describen como una "relación de malla", que se define como la diferencia del material expandido en comparación con su tamaño antes de la expansión. La longitud de las incisiones determina el grado

de expansión. La relación de malla provista para la prótesis debería estar preferiblemente entre 1:1 y 3:1, con más preferencia entre 1:1 y 1,5:1. Otras modificaciones físicas que podría proveer la prótesis son perforaciones, agujeros, o fenestraciones a lo largo de la superficie principal de la prótesis. Estas modificaciones físicas se podrían realizar a mano usando un bisturí o un sacabocados de biopsia o mediante el uso de una máquina cortadora de troqueles, una máquina cortadora con chorro de agua, un dispositivo de láser, u otros medios de corte conocidos en la técnica.

Otro diseño preferido para las prótesis de mastopexia de la invención es una forma generalmente plana, alargada y arqueada que se parece a una media luna, con extremos terminados en punta, redondeados o cuadrados en donde la región central de la prótesis está mallada con rendijas que se puedan abrir para contornear la prótesis y las partes de extremo tienen unas perforaciones en una disposición de rejilla o escalonada con el fin de no permitir el contorneado, pero sí proveer resistencia mecánica en la zona de fijación de la prótesis a los tejidos corporales.

Las Figuras 1 a 5 presentan diseños particulares de dispositivos de mastopexia de la invención.

La Figura 1 muestra un dispositivo para mastopexia en donde el dispositivo 1 para mastopexia es alargado y arqueado teniendo dos partes de extremo cuadradas 20 con un ápice 10 y una base 30.

La Figura 2 muestra el dispositivo para mastopexia de la invención con unas rendijas de malla cerradas en donde el dispositivo 2 para mastopexia es alargado y arqueado teniendo dos partes de extremo cuadradas 20 con un ápice 10, una base 30 y unas rendijas 50 de malla en una disposición regular a través de todo el dispositivo.

La Figura 3 muestra el dispositivo 3 para mastopexia de la invención, con rendijas de malla cerradas en la región central del dispositivo, en donde el dispositivo 3 para mastopexia es alargado y arqueado teniendo dos partes de extremo cuadradas 20 con un ápice 20, una base 30 y unas rendijas 50 de malla en una disposición regular en una parte central 60 del dispositivo.

La Figura 4 presenta el dispositivo 4 para mastopexia de la invención, con rendijas de malla cerradas en la región central apical (o ápice) del dispositivo, en donde el dispositivo 3 para mastopexia es alargado y arqueado teniendo dos partes de extremo cuadradas 20 con un ápice 20, una base 30 y unas rendijas 50 de malla en una disposición regular en una parte central apical 70 del dispositivo. Las partes de extremo 20 y la base 30 no están provistas de rendijas de malla.

La Figura 5 presenta el dispositivo 5 para mastopexia de la invención, con rendijas de malla cerrada, en donde el dispositivo 5 para mastopexia es alargado y arqueado y tiene dos partes de extremo redondeadas 20 con un ápice 10, una base 20 y unas rendijas 50 de malla en una disposición regular a través de todo el dispositivo, excepto en el límite 60 del dispositivo.

La Figura 6 presenta el dispositivo 6 para mastopexia de la invención con rendijas de malla cerradas en donde el dispositivo 6 para mastopexia es alargado y arqueado teniendo dos partes de extremo redondeadas 20 con un ápice 10, y unas rendijas 50 de malla en una disposición regular a través de todo el dispositivo excepto en el límite 60 y en la región de base 30 del dispositivo. Las intervenciones quirúrgicas de mastopexia se realizan con reducción o aumento o sin reducción ni aumento. Las tres técnicas quirúrgicas implican levantamiento, soporte, y conformación de los senos usando el dispositivo para mastopexia de la presente invención.

Todavía otra realización preferida de la invención es una prótesis para la reconstrucción de senos según la reivindicación 1 que comprende dos estratos superpuestos, químicamente unidos, de material colágeno que, cuando se implante en una paciente mamífera, experimenta una biodegradación controlada que se produce con un adecuado reemplazo de células vivas de tal manera que la prótesis implantada original se remodele por las células vivas de la paciente. El dispositivo de reconstrucción de senos de la invención comprende preferiblemente entre tres y siete estratos de matriz de tejido procesado, con más preferencia entre cuatro y seis estratos de matriz de tejido procesado en donde es todavía más preferido en estas realizaciones de la invención que la matriz de tejido procesado sea un ICL y en donde los estratos se unan químicamente con el EDC. El grado de entrecruzamiento es el que permita que los estratos de tejido procesado persistan sustancialmente durante alrededor de seis meses antes de que se remodelen por infiltración de las células de la paciente en los estratos de la matriz para reemplazar la matriz implantada por la matriz producida por las células de la paciente. Cualquiera de los métodos de entrecruzamiento que usen EDC, descritos en la presente memoria, se podría usar en la preparación de las prótesis de reconstrucción de senos de la invención. En las intervenciones quirúrgicas para reconstrucción de senos, usualmente el dilatador de tejido se retira al cumplir los seis meses y se coloca en su sitio el implante. El dispositivo de reconstrucción de senos preferiblemente se malla mediante la provisión de una disposición de rendijas que se comunican entre las dos superficies planas del dispositivo.

La malla se provee como una disposición de rendijas que discurren en paralelo con unas rendijas adyacentes desviadas en disposición escalonada de tal manera que, cuando se tire del material en una dirección perpendicular a la dirección de las rendijas, el material se estire y las rendijas se abran para que el aspecto exterior del material sea una malla. El material del dispositivo, cuando se tire de él en la dirección de las rendijas, retiene todavía su resistencia mecánica y ofrece solamente una mínima cantidad de estiramiento. Para que el cirujano conforme mejor el material del dispositivo a las características del dilatador de tejido o del implante, la disposición de malla permite que ciertas áreas del material se estiren para abrir las rendijas, mientras que al mismo tiempo permite que otras áreas permanezcan cerradas. La disposición de malla

permite la comunicación de fluidos entre los estratos y una conformidad mejor al dilatador de tejido o al implante, mientras que todavía permite la provisión del soporte y de la cobertura requeridos para el dilatador o el implante. Además, el dispositivo de reconstrucción de senos de la invención tiene forma de media luna, generalmente más ancho en el centro y más estrecho en las partes de extremo laterales y tiene aproximadamente entre 12 cm y alrededor de 24 cm. de largo y entre aproximadamente 4 cm hasta

alrededor d 8 cm. de ancho en su punto más ancho. Las partes de extremo podrían terminar en punta, o ser redondeadas o cuadradas. El cirujano podría seleccionar el dispositivo apropiado dimensionado a partir de una serie de tamaños dependiendo del tamaño del seno que se vaya a reconstruir.

La Figura 7 muestra una prótesis para la reconstrucción de senos en la que la prótesis 7 de reconstrucción de senos es alargada y arqueada y tiene dos partes de extremo 70 terminadas en punta con un ápice 80 y una base 100.

La Figura 8 muestra una prótesis para la reconstrucción de senos de la invención, en la que la prótesis 7 de reconstrucción de senos es alargada y arqueada teniendo dos partes de extremo 70 terminadas en punta con un ápice 80, una base 100 y unas rendijas 50 de malla en una disposición regular a través de toda la prótesis.

La Figura 9 presenta una prótesis para la reconstrucción de senos de la invención, en la que la prótesis 7 de reconstrucción de senos es alargada y arqueada teniendo dos partes de extremo 70 terminadas en punta con un ápice 80, una base 100 y unas rendijas 50 de malla en una disposición regular a través de todo el dispositivo, excepto en el límite 90 de la prótesis.

EJEMPLOS. Los ejemplos 1 a 4 ilustran la invención, pero no caen dentro del alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo 1: Limpieza química de intestino delgado porcino mecánicamente limpio.

Se recogió el intestino delgado de un cerdo y se peló mecánicamente, usando una máquina Bitterling de limpieza de intestino (Nottingham, Reino Unido) que retira aplicando fuerza los estratos de grasa, de músculo y mucosos de la túnica submucosa usando una combinación de acción mecánica y lavado con agua. La acción mecánica se puede describir como una serie de rodillos que comprimen y desnudan separándolos a los sucesivos estratos de la túnica submucosa cuando el intestino intacto se hace correr entre ellos. La túnica submucosa del intestino delgado es comparativamente más dura y más rígida que el tejido circundante, y los rodillos aplastan a los componentes más blandos de la submucosa. El resultado de la limpieza con máquina fue tal que solamente permaneció el estrato submucoso del intestino.

El resto del procedimiento, limpieza química según la solicitud de patente internacional del tratado de cooperación de patentes (en adelante PCT) N° WO 98/49969 concedida a Abraham y colaboradores, se realizó en condiciones asepticas y a temperatura ambiente. Todas las soluciones químicas se usaron a temperatura ambiente. Luego se cortó el intestino longitudinalmente hasta la luz y después se cortó en tramos de 15 cm. El material se pesó y se colocó en recipientes en una proporción de aproximadamente 100:1 en volumen de solución al material intestinal.

A. A cada recipiente que contenía intestino se añadió 1 L de solución de 0,22  $\mu$ m (micras) de sal de ácido etilendiaminotetraacético (en adelante EDTA) 100mM esterilizado con filtro/solución de hidróxido sódico (NaOH) 10 mM. Luego se colocaron los recipientes en una plataforma de agitación durante aproximadamente 18 horas a alrededor de 200 rpm. Después de agitar, se extrajo la solución de EDTA/NaOH de cada botella.

B. A cada recipiente se añadió luego aproximadamente 1 L de solución de 0,22  $\mu$ m (micras) de ácido clorhídrico (HCl) 1 M esterilizado con filtro/solución de cloruro sódico (NaCl) 1 M. Después se colocaron los recipientes en una plataforma de agitación durante aproximadamente entre 6 y 8 horas a unas 200 rpm. Después de agitar, se extrajo de cada recipiente la solución de HCl/NaCl.

C. A cada recipiente se añadió luego aproximadamente 1 L de solución de 0,22  $\mu$ m (micras) de cloruro sódico (NaCl) 1M esterilizado con filtro/solución salina amortiguadora de fosfatos (en adelante PBS). Los recipientes se colocaron luego en una plataforma de agitación durante aproximadamente 18 horas a 200 rpm. Después de agitar, se extrajo de cada recipiente la solución de NaCl/PBS.

D. A cada recipiente se añadió luego aproximadamente 1 L de solución de 0,22  $\mu$ m (micras) de PBS 10 mM esterilizada con filtro. Los recipientes se colocaron después en una plataforma de agitación durante aproximadamente dos horas a 200 rpm. Después de agitar, la solución salina amortiguada con fosfatos se extrajo de cada recipiente.

E. Finalmente, a cada recipiente se añadió luego aproximadamente 1 L de 0,22  $\mu$ m (micras) de agua esterilizada con filtro. Luego se colocaron los recipientes en una plataforma de agitación durante aproximadamente una hora a 200 rpm. Después de agitar, se extrajo entonces el agua de cada recipiente.

Las muestras de ICL procesado se cortaron y fijaron para realizar análisis histológicos. Se realizó una tinción con tricromo de Masson, hemotoxilina y eosina (en adelante H&E) en ambas muestras de sección transversal y sección larga de los dos tejidos de control y tratado. Las muestras de ICL procesadas aparecieron exentas de células y desechos celulares, mientras que las muestras de control no tratadas aparecieron normalmente y, como se esperaba, muy celulares.



Este material de un solo estrato de ICL se podría usar como un estrato único o para formar construcciones de múltiples estratos unidos, construcciones tubulares, o construcciones con aspectos tubulares complejos y aspectos planos geométricos.

5 Ejemplo 2. Método de fabricación de una construcción de ICL con múltiples estratos.

10 El ICL procesado según el método del Ejemplo1 se usó para formar una construcción de múltiples estratos que tenía 2 estratos de ICL. Se tendió una hoja estéril de policarbonato poroso (tamaño de poro según fabricante) en el campo estéril de un armario de flujo laminar. Se secó el ICL con TEXWIPES (LYM-TECH Scientific, Chicopee, MA) estéril para absorber el exceso de agua del material. El material del ICL se recortó de sus etiquetas linfáticas del lado abluminal y luego en trozos de aproximadamente 15,2 cm (6 pulgadas) de longitud. Una primera hoja de ICL recortado se tendió sobre la hoja de policarbonato, con la cara mucosal hacia abajo, eliminando a mano cualesquiera burbujas de aire, pliegues, y arrugas. Una segunda hoja del ICL recortado se tendió sobre la cara frontal superior, o cara abluminal, de la primera hoja con la cara abluminal de la segunda hoja contactando con la cara abluminal de la primera hoja, de nuevo eliminando a mano cualesquiera burbujas de aire, pliegues, y arrugas. La hoja de policarbonato con los estratos de ICL se dispuso formando un ángulo con los estratos de ICL mirando al flujo de aire entrante del armario de flujo laminar. Se dejaron secar los estratos durante aproximadamente 18 ± 2 horas en el armario a temperatura ambiente, aproximadamente 20° C. Luego, los estratos secos se pelaron juntos de la hoja de policarbonato sin separarlos ni deslaminarlos, y se transfirieron a un baño de agua durante aproximadamente 15 minutos para hidratarlos.

25 La solución de entrecruzamiento químico de EDC/50% de acetona 100 mM se preparó inmediatamente antes del entrecruzamiento, porque el EDC pierde su actividad con el tiempo. Los estratos hidratados se transfirieron luego a una bandeja de poco fondo y se decantó suavemente el agente de entrecruzamiento asegurando que los estratos estuviesen cubiertos y a la vez flotando libremente y que no existían burbujas de aire debajo o dentro de las construcciones. Se tapó la bandeja y se dejó reposar durante aproximadamente 18 ± 2 horas en una campana extractora de humos. Las construcciones se aclararon en la bandeja tres veces con agua estéril durante aproximadamente cinco minutos por aclarado. Usando un bisturí y una regla, las construcciones se recortaron al tamaño deseado.

30 Las construcciones se descontaminaron con un tratamiento de ácido peracético estéril al 0,1% (en adelante PA) neutralizado con hidróxido sódico (NaOH) 10 N según la patente de EE.UU. Nº 5.460.962. Las construcciones se descontaminaron en recipientes Nalge de 1 L sobre una plataforma de agitación durante aproximadamente 18 ± 2 horas. Luego, las construcciones se aclararon con tres volúmenes de agua durante 10 minutos por aclarado y se monitorizó la actividad del PA mediante ensayos con tiras Minncare para asegurar su eliminación de las construcciones.

40 Las construcciones se envasaron luego en bolsas de plástico usando un sellador al vacío, las cuales a su vez se colocaron en bolsas herméticas para su irradiación con rayos gama entre 25,0 y 35,0 kGy

45 Ejemplo 3. Estudios de implantes usando construcciones de múltiples estratos de ICL

Se usaron conejos blancos de Nueva Zelanda para análisis in vivo, y todos los procedimientos se realizaron en cumplimiento con las directrices del Comité de uso y cuidado de animales (en adelante ACUC). Se creó un defecto de un espesor máximo de aproximadamente 5,08 mm (2") a través del músculo recto abdominal en cada animal, y luego se reparó con una prótesis de parche de 6 estratos. Los parches se retiraron a los 30, 66, 99 y 180 días después del implante. Se sacrificaron tres conejos en cada plazo de tiempo y se analizaron para detectar cualquier evidencia de hernia, hinchazón o adherencias. Los parches explantados se fijaron en formol y se tintaron con hematoxilina y eoxina o alizarina roja para la evaluación histológica de la infiltración de células, respuesta inflamatoria y calcificación. En algunos casos, se evaluaron los parches no fijados para determinar el efecto de la implantación sobre las características mecánicas usando un análisis uniaxial MTS.

55 Todos los animales experimentaron un curso operativo sin accidentes sin hinchazón, hernia o inflamación en la zona de reparación de la pared abdominal. En el momento del explante, la superficie interior del parche se cubrió con un estrato de tejido brillante que parecía ser continuo con el peritoneo parietal. En un animal explantado después de 30 días, se observó una adherencia de grado uno a la víscera abdominal explantada y parecía estar en relación de asociación con la línea de sutura en lugar de con el propio implante. Se observó una neovascularización de la superficie peritoneal de los parches en todos los plazos de tiempo.

60 A los 30 días, la superficie peritoneal del parche se cubrió con mesotelio. A lo largo de todo el explante aparecieron células inflamatorias típicas de la respuesta a un cuerpo extraño, pero prevalecían más en la periferia del parche. Las células inflamatorias consistían en su mayor parte en macrófagos y células gigantes multinucleadas con menos linfocitos, heterófilos y fibroblastos. Después de la implantación durante 66 días, la histología fue similar, pero con menos células inflamatorias. Adicionalmente, los parches habían comenzado a incorporarse en el tejido de pared abdominal natural. A los 99 y 180 días, la infiltración de fibroblastos anfitriones se hizo aparente mediante la tinción

con hematoxilina y eosina y con una tinción con tricromo de Masson. La tinción con alizarina roja para el calcio mostró que no hubo evidencia de calcificación en el material del parche. Con el material de sutura estaban en relación de asociación pequeñas áreas focales de calcificación.

5 En el momento del explante se realizaron ensayos mecánicos para determinar la máxima resistencia a la tracción (en adelante UTS) de la construcción. Dicho brevemente, el tejido se extirpó dejando aproximadamente 2,5 cm (1 pulgada) de tejido circundante desde los bordes de la construcción. Luego, se agarró el tejido circundante y se tiró de él en los extremos opuestos de la construcción hasta el fallo en tensión uniaxial a una tasa constante de deformación de  $0,013s^{-1}$  usando un sistema de ensayos servohidráulicos MTS con software Teststar –S. Después se calculó la UTS a partir de la fuerza de pico. Todos los fallos se produjeron dentro de la región de tejido de las muestras de ensayo, sugiriendo que la construcción era igual o más fuerte que el tejido circundante, estaba bien integrada en el tejido circundante, y conservaba suficiente resistencia mecánica en sus prestaciones como un parche de reparación de hernia.

15 La combinación de propiedades mecánicas y la posibilidad para una buena integración en el tejido anfitrión hacen del ICL un material prometedor para la reparación de tejido blando. Estos estudios han mostrado que la formación de adherencias es mínima y no existe indicación de calcificación en los parches. Un análisis preliminar de las características mecánicas sugiere que esta construcción de colágeno puede mantener la resistencia mecánica necesaria al mismo tiempo que se remodela e incorpora al tejido circundante. Esta posibilidad del parche para remodelar aporta una ventaja sobre los materiales protésicos que no se integren bien en el tejido circundante.

Ejemplo 4. Técnica de ensayos mecánicos y propiedades de las prótesis de múltiples estratos de ICL.

25 Se ensayaron realizaciones preferidas de construcciones de parches de múltiples estratos de ICL por el método del Ejemplo 3, incluyendo irradiación con rayos gamma. Construcciones de 2, 4 y 6 estratos de ICL entrecruzadas con construcciones de 6 estratos de EDC 100 mM en 50% de acetona (100/50) y construcciones de 6 estratos entrecruzadas con EDC 7 mM /90% de acetona en volumen de agua (7/90) y EDC 1 mM en agua (1/0) se evaluaron a lo largo de una serie de medidas. Los resultados se han resumido en la tabla 1.

30 Se realizaron ensayos de fallo de tracción usando un sistema de ensayos servohidráulico MTS con software TestStar-SX. Se sometieron a esfuerzos de tracción hasta el fallo a unas tiras de 1,25 cm de ancho en tracción uniaxial a una tasa constante de tensión de  $0,013 s^{-1}$ . A partir de la curvas de tensiones-deformaciones se calculó la pendiente de la región lineal  $E_y$  y la máxima resistencia a la tracción (UTS).

35 Se ensayó la fuerza de adherencia entre los estratos usando un protocolo estándar para el ensayo de adhesivos (ASTM D1876-95). La fuerza de adherencia es la fuerza media requerida para pelar y separar dos estratos de ICL laminado a una velocidad constante de 0,5 cm/segundo.

40 Se usó un calorímetro diferencial de barrido para medir el flujo calorífico que entra y sale de una muestra en condiciones térmicamente controladas. La temperatura de encogimiento se define como la temperatura de aparición repentina del pico de desnaturalización en el gráfico de temperatura-energía. No se realizó retención de sutura en construcciones de 2 a 4 estratos entrecruzadas en EDC 100 mM y 50% de acetona, porque la retención de sutura ( $3,7 N \pm 0,5 N$ ) para una construcción de 2 estratos entrecruzada en EDC de 1 mM y sin acetona (mucho menos entrecruzada) estaba bien por encima de la especificación de 2 N mínimo. La resistencia mecánica de laminación entre estratos de ICL y la temperatura de encogimiento dependen de la concentración de entrecruzado y de la adición de acetona más bien que del número de estratos de una construcción.

Tabla 1. Propiedades mecánicas de construcciones de múltiples estratos de ICL

Análisis mecánico	2 estratos de EDC 100 mM/50% de acetona	4 estratos de EDC 100 mM /50% de acetona	6 estratos de EDC 100mM/50% de acetona	6 estratos de EDC 70 mM /90% de acetona	6 estratos de EDC 1 mM en agua (sin acetona)
Máxima resistencia a la tracción (N/mm)	$0,6 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,4$
Módulo de Young (MPa)	$38,0 \pm 5,8$	$49,5 \pm 4,0$	$35,9 \pm 2,6$	$43,0 \pm 1,2$	$14,5 \pm 7,8$
Resistencia a la laminación (N/m)	$39,7 \pm 6,1$			$63,1 \pm 24,4$	$8,1 \pm 2,1$
Retención de sutura (N)	No se ha ensayado	No se ha ensayado	$6,6 \pm 1,6$	$10,6 \pm 2,2$	$10,9 \pm 2,8$
Temperatura de encogimiento ( $^{\circ}C$ )	$72,5 \pm 1,1$			$69,5 \pm 0,1$	$64,0 \pm 0,2$

50

Ejemplo 5. Mastopexia circumareolar usando colágeno biotecnológico

Se usó una hamaca suspensoria inferior para elevar el parénquima y prevenir el desprendimiento inferior. Con el fin de prevenir la formación de seroma y mejorar la adherencia subcutánea, las prótesis para mastopexia deberían perforarse o mallarse. Estas operaciones se pueden hacer a mano o con el uso de un dispositivo de realización de mallas.

Se quitó el epitelio de una región previamente marcada dentro de la incisión. Se tuvo cuidado de retirar cantidades iguales de piel pigmentada y no pigmentada. Se realizó una disección subcutánea del músculo pectoral desde la posición de las 10 hasta la posición de las 2. Luego se sujetó la prótesis de mastopexia a la fascia pectoral usando sutura permanente. Se usaron una serie de suturas para hilvanar los bordes de la hamaca al tejido mamario a lo largo de todo el polo inferior del seno. Aproximadamente de 1 a 2 cm de parénquima de seno sobresalían de la parte más anterior de la hamaca. Esto permitía un cierre periareolar sin trabas. Para cerrar la cicatriz periareolar, se utilizó una sutura Goretex 3-0 en una aguja Keith en el plano subdérmico y se sujetó alrededor de un disco de 42 mm. Luego se cerró la piel periareolar de la manera estándar usando sutura de vicryl 4-0 en la dermis y sutura crómica 5-0, de colchonero semienterrada para intestino en la piel.

Este tratamiento ha demostrado buen mantenimiento del contorno y de la proyección, y no incidencia de infección o extrusión

Ejemplo 6. Cobertura completa inferior de dilatador con una prótesis de reconstrucción de senos usando colágeno biotecnológico.

La prótesis de reconstrucción de senos de la invención, a la que se hace referencia en la presente memoria como "BCP", se usa para proveer una cobertura completa de un dilatador o de un implante en la reconstrucción de senos posterior a una mastectomía. La BCP comprende cuatro estratos de ICL que se unen químicamente por entrecruzamiento con EDC hasta un grado en el que la prótesis esté destinada a persistir hasta seis meses antes de la biorremodelación, en la que la BCP tiene forma de media luna y está provista de una disposición de rendijas que forman una malla. El método que sigue para cubrir un dilatador con una BCP se podría aplicar también a un implante. El déficit de músculo pectoral mayor encontrado inferiormente en las reconstrucciones de dilatador se suplementa mediante la BCP, proporcionando de ese modo una cobertura y un soporte completos del al menos el polo inferior del seno. Para determinar el tamaño apropiado de la BCP a usar intraoperativamente, se miden y se marcan la longitud del arco entre el surco submamario (en adelante IMF) y el surco mamario lateral (en adelante LMF), antes de la mastectomía, para determinar el tamaño de la BCP necesario para la reconstrucción post-mastectomía. En la post-mastectomía, el músculo pectoral mayor se eleva a lo largo de su límite inferior. El IMF y el LMF se podrían volver a fijar y estabilizarse en esta etapa porque la BCP se colocará en la zona del arco y el punto de fijación de la BCP volverá a crear estas marcas de referencia. La re-creación del LMF con la BCP prescindirá del serrato anterior del músculo que se usa tradicionalmente en la re-creación del LMF. La BCP se coloca en la zona de arco que mira al colgajo cutáneo de la mastectomía y se sujeta provisionalmente en posición con suturas en cada extremo para sujetar la BCP en su sitio al mismo tiempo que se centra sobre la zona del arco. Después de centrar la BCP sobre el arco, en el IMF previsto, la BCP se ancla inferiormente en varios puntos. Se inserta el dilatador de tejido debajo del músculo pectoral mayor y luego se maneja la BP sobre el dilatador y se grapa provisionalmente al músculo pectoral mayor. Después del reposicionamiento, la BCP se sutura al músculo pectoral mayor con una tensión apropiada o mínima al mismo tiempo que se retiran las grapas. Se deshincha el dilatador y se lava con una infusión de solución salina. Finalmente, se sujetan las suturas de anclaje en el IMF. Una vez suturada en su sitio, la BCP provee una cobertura completa inferior del implante de una manera similar a la cobertura inferior del dilatador.

El soporte del implante por la parte inferior con la BCP permite el movimiento relajado del seno reconstruido, similar al movimiento natural provisto por los ligamentos suspensorios de Cooper en el seno. Como la BCP de la invención se puede hacer en tamaños apropiados, no existe excesiva tensión aplicada cuando se maneja la BCP sobre el implante a suturar al límite inferior del músculo pectoral mayor. Como la BCP no se estira ni sutura bajo tensión, el polo inferior de seno reconstruido es blando y está relajado, pero soporta al implante por la parte inferior sin tensión para resultar en una simetría de senos perfeccionada, un resultado cosmético superior, y una tasa de revisión reducida.

Aunque la invención precedente se ha descrito con cierto detalle a título ilustrativo y de ejemplo para mayor claridad y comprensión, para los expertos en la técnica resultará obvio que podrían practicarse ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones que se adjuntan como apéndice.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una prótesis (2,3,4,5,6,7) para uso en el tratamiento de mastopexia o reconstrucción de senos que comprende una disposición de rendijas (50) en paralelo, disposición escalonada que comprende material de tejido procesado que, cuando se implanta en una paciente mamífera, experimenta una biodegradación controlada que ocurre con un reemplazo adecuado de células vivas de tal manera que la prótesis original implantada se remodela por las células vivas de la paciente; en donde el material de tejido procesado se obtiene del intestino o de la dermis; y en donde la prótesis no interfiere con la formación de imágenes radiográficas, **caracterizada porque** la prótesis tiene una forma de arco alargado o de media luna **y porque** la disposición de las ranuras en paralelo, disposición escalonada, discurre a través de al menos una parte de la prótesis en la dirección longitudinal de la prótesis.
- 10
- 15 2. La prótesis según la reivindicación 1, en la que el material de tejido procesado comprende dos o más estratos superpuestos, químicamente unidos, de material de tejido procesado obtenido de la túnica submucosa del intestino delgado.
- 20 3. La prótesis según la reivindicación 2, en la que el material de tejido procesado consiste esencialmente en colágeno telopéptido acelular, aproximadamente un 93% en peso seco, con menos de aproximadamente un 5% en peso seco de glicoproteínas, glicosaminoglicanos, proteoglicanos, lípidos, proteínas no colágenas y ácidos nucleicos no colágenos tales como el DNA y el RNA y está sustancialmente exenta de células y desechos celulares.
- 25 4. La prótesis de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la prótesis comprende entre 2 y 10 estratos unidos.
5. La prótesis de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la prótesis comprende entre 3 y 5 estratos unidos.
- 30 6. La prótesis de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde los estratos unidos se han entrecruzado con una solución que comprende hidrócloruro de carbodiimida 1-etil-3-(3-dimetilamino propil).
7. La prótesis de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la prótesis comprende adicionalmente una proporción de malla de entre 1:1 y 3:1.
8. La prótesis de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la prótesis comprende adicionalmente una proporción de malla de entre 1:1 y 5:1

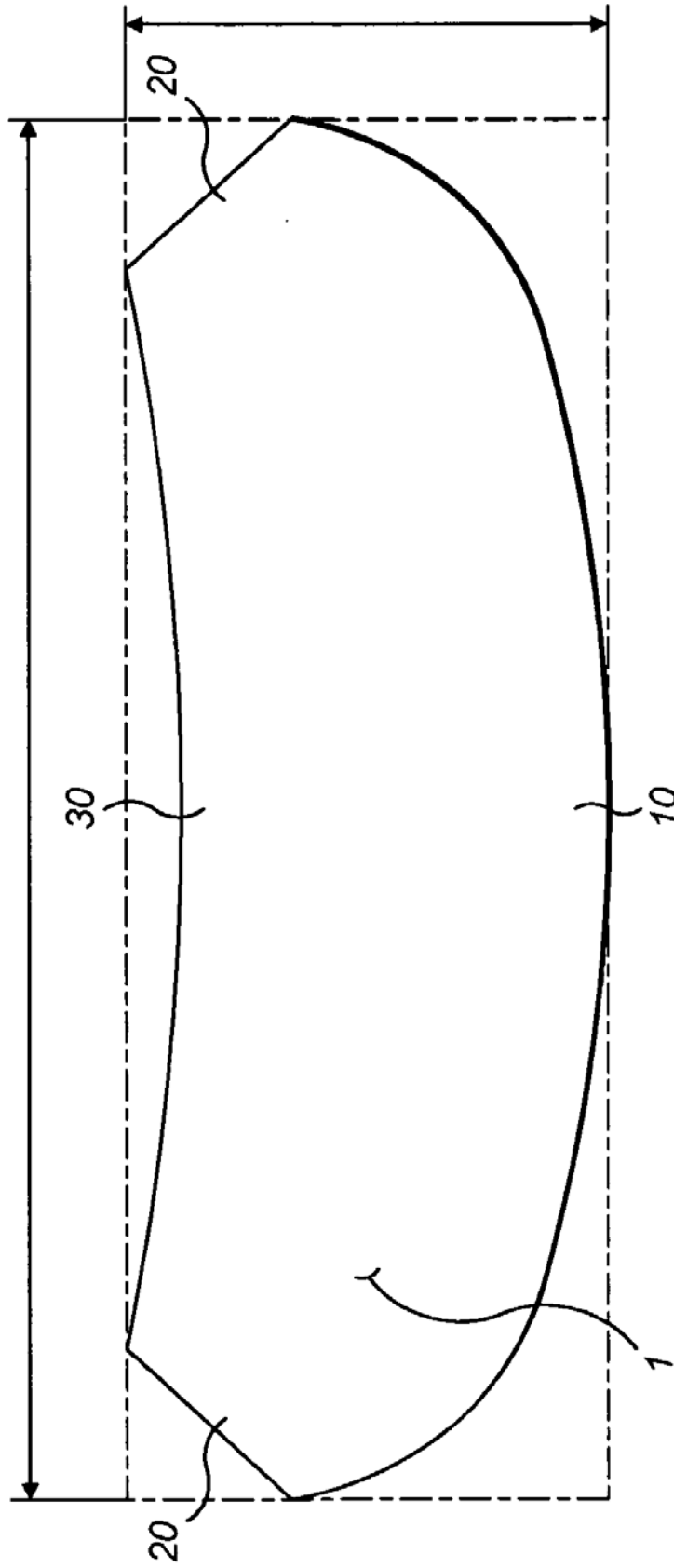


FIG. 1

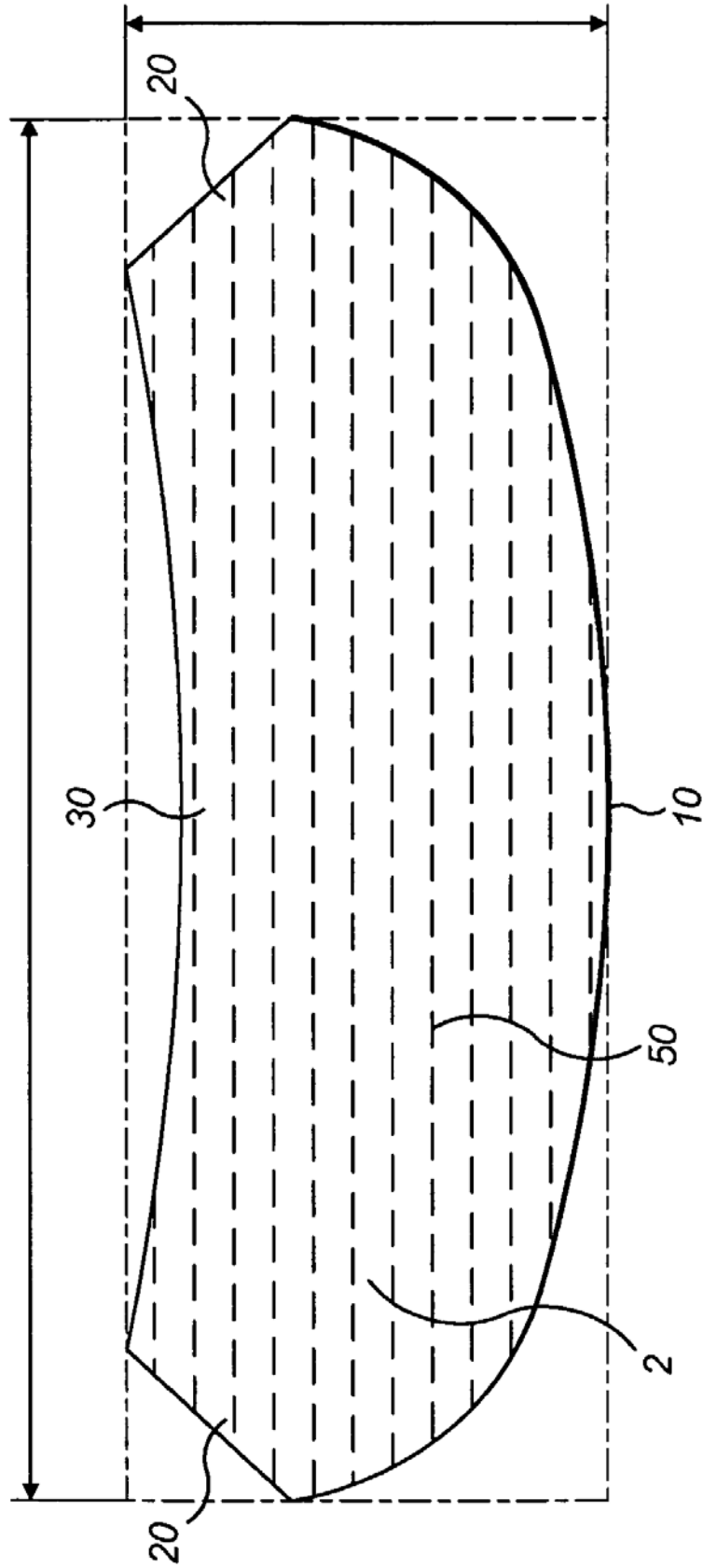


FIG. 2

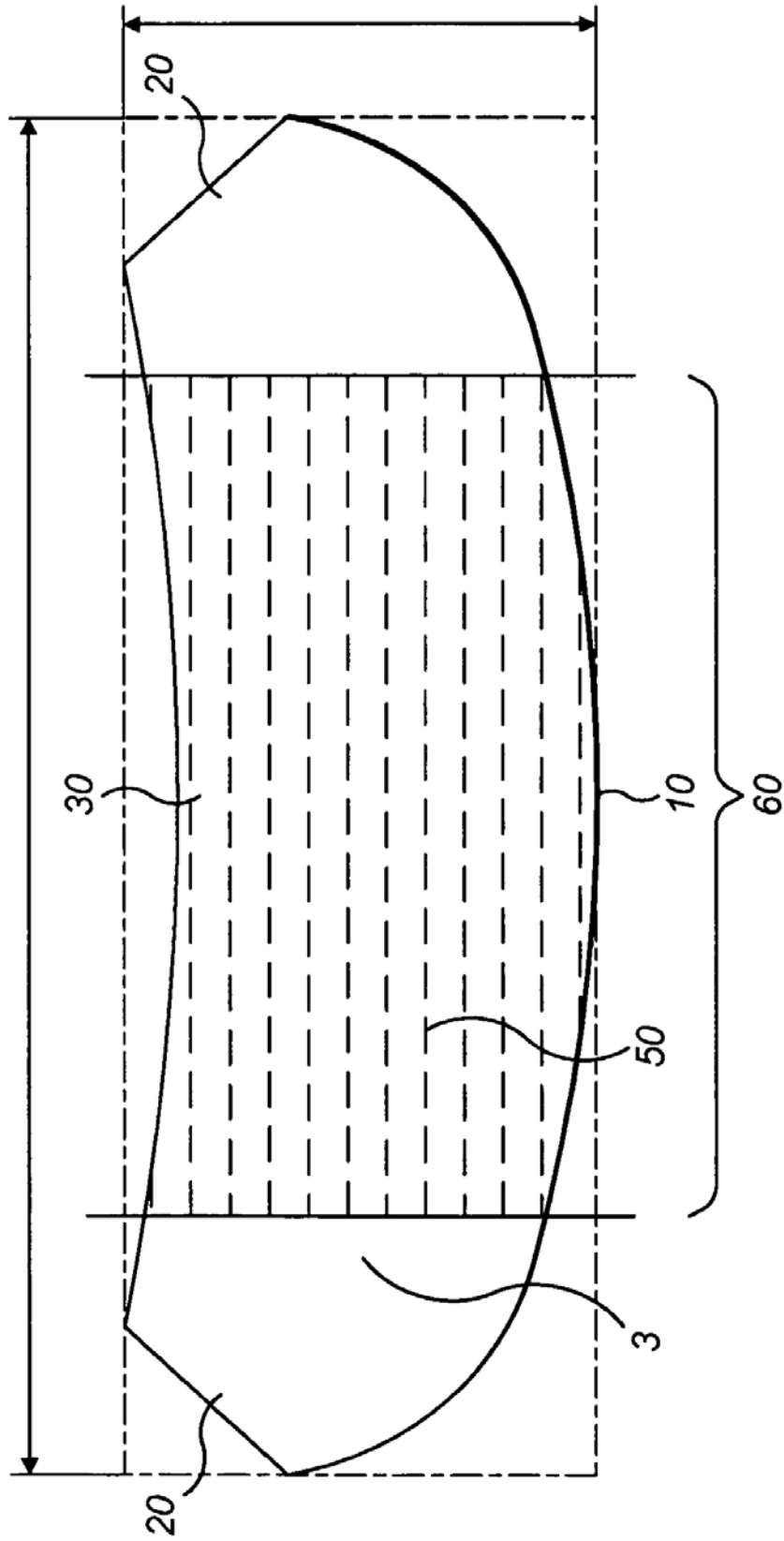


FIG. 3

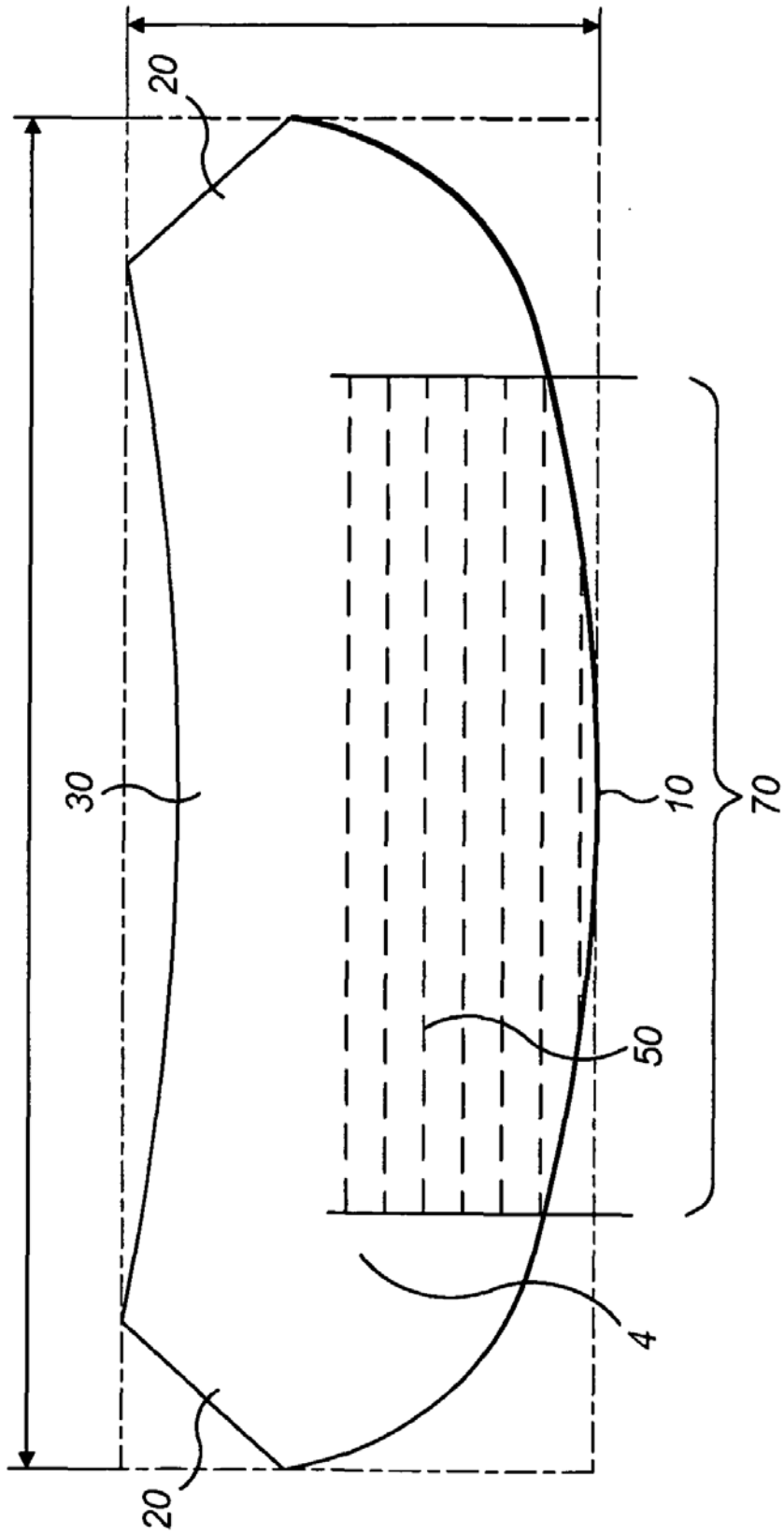


FIG. 4



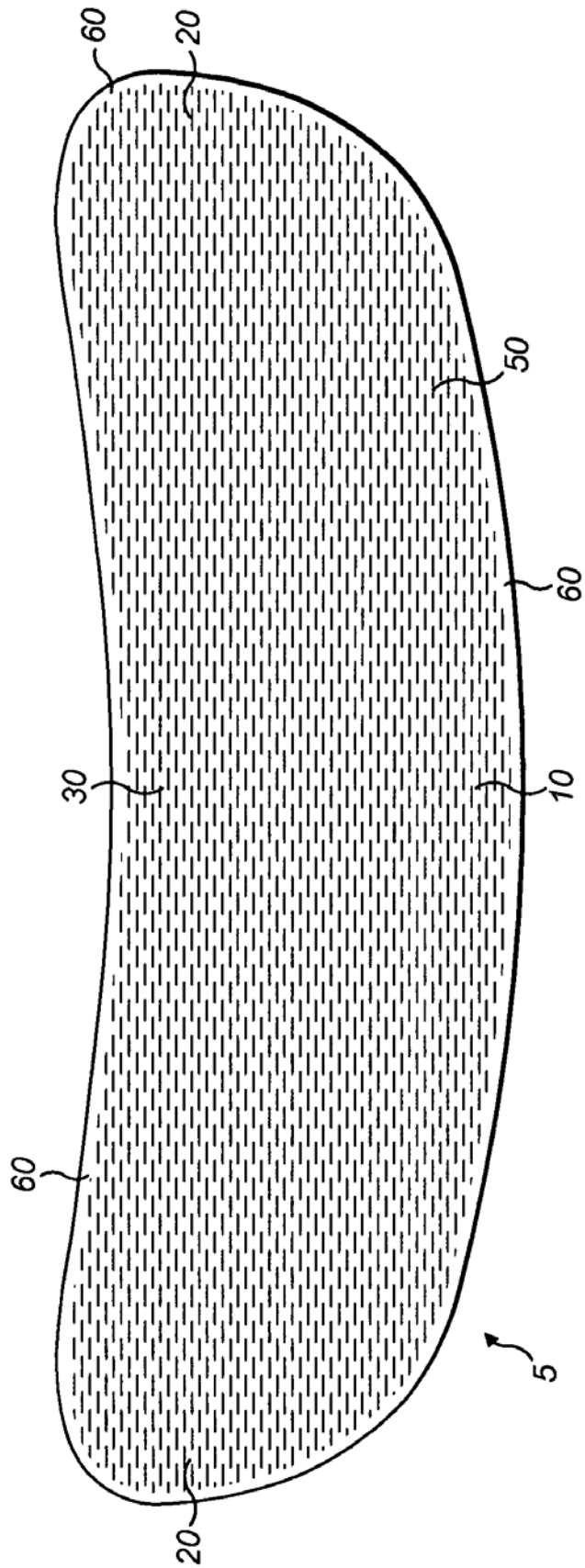


FIG. 5

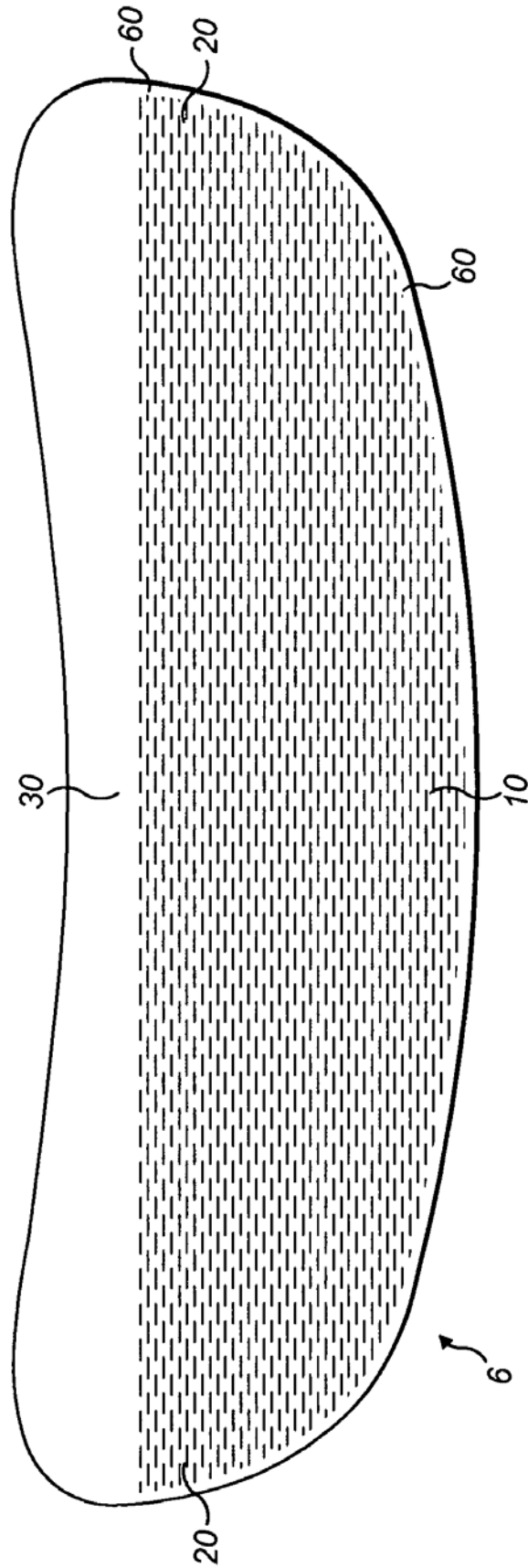


FIG. 6

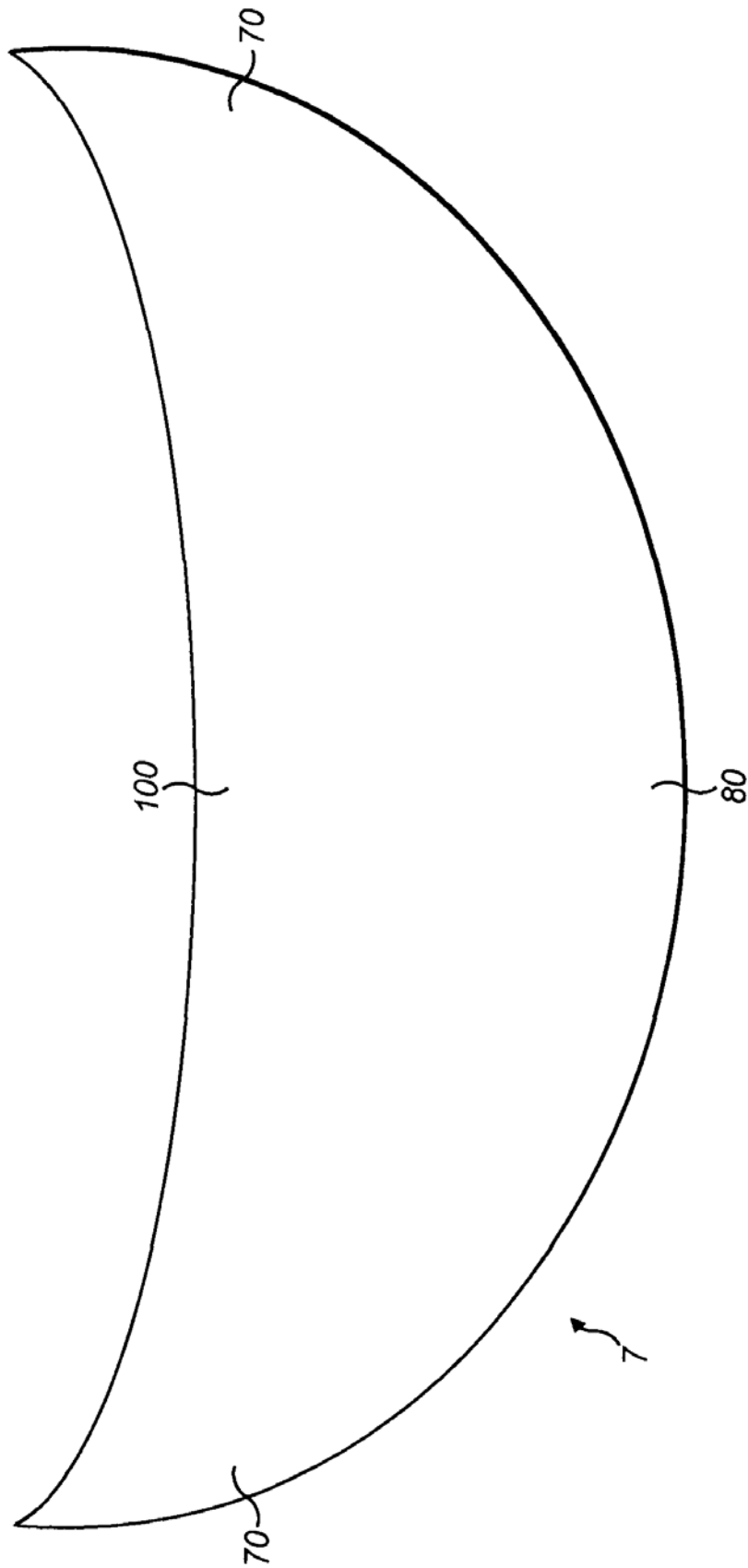


FIG. 7

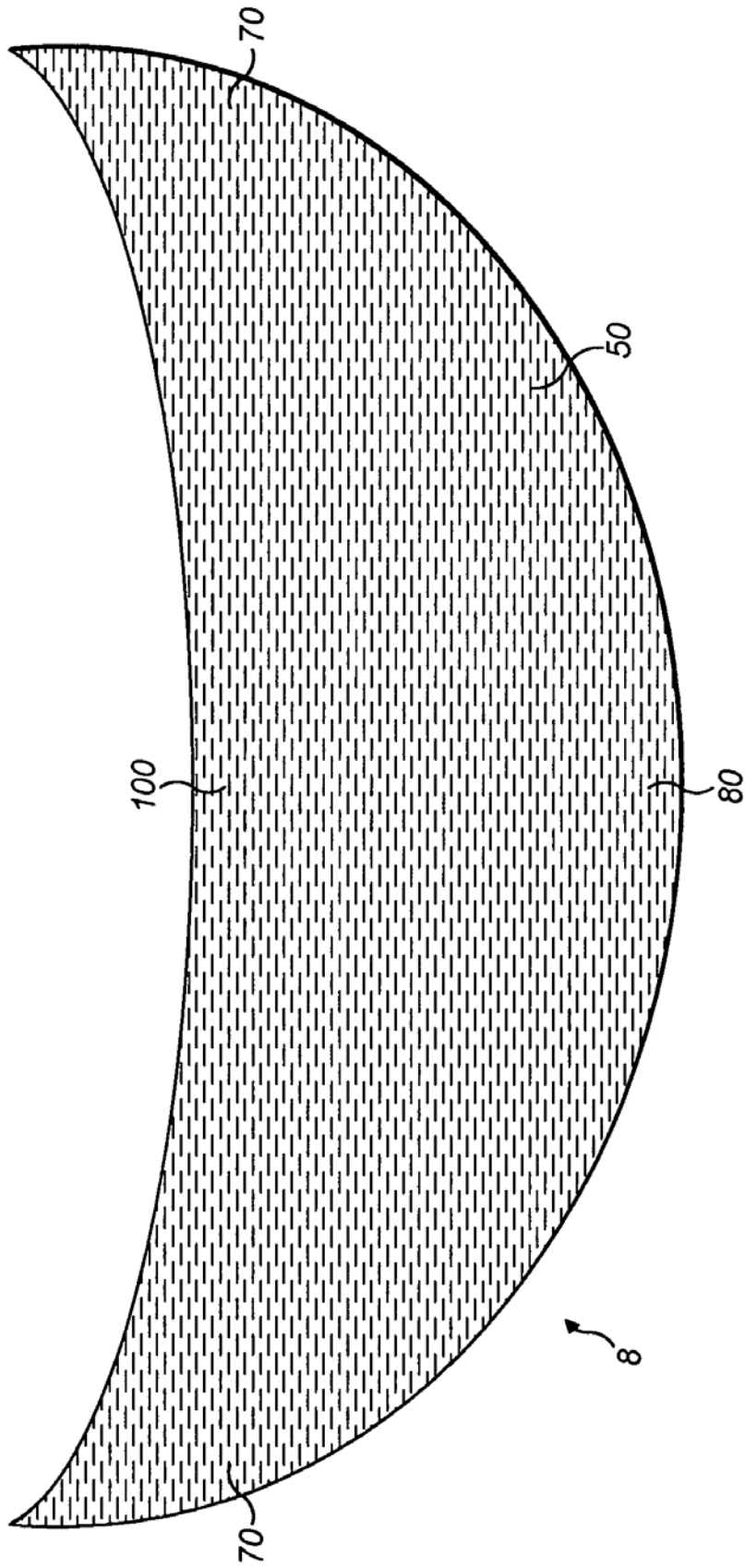


FIG. 8

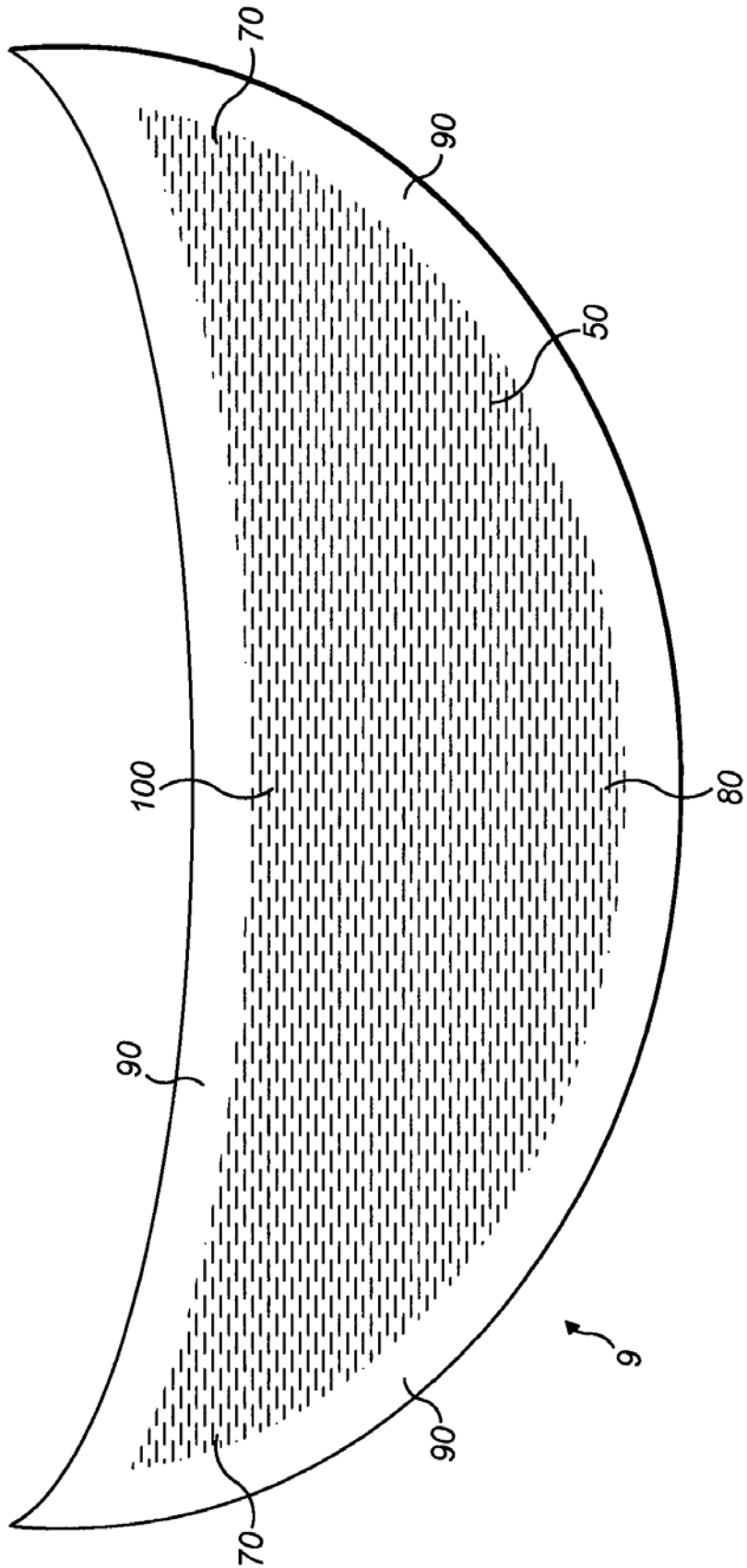


FIG. 9