

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 527**

51 Int. Cl.:
A61L 27/48 (2006.01)
A61L 27/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07017118 .6**
- 96 Fecha de presentación: **31.08.2007**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1905464**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2008**

54 Título: **Implante y procedimiento para su fabricación**

30 Prioridad:
05.09.2006 DE 102006042631

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.07.2012

73 Titular/es:
**JOTEC GMBH
LOTZENÄCKER 23
72379 HECHINGEN, DE**

72 Inventor/es:
**Fischer, Heike y
Schulze, Monika**

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

ES 2 384 527 T3

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

DESCRIPCIÓN

Implante y procedimiento para su fabricación

5 La invención se refiere a un implante, en especial una prótesis vascular, que tiene un componente material estructurado y un matriz proteica con estructura porosa, así como a un procedimiento para su fabricación y a su utilización.

10 Los implantes y los procedimientos para su fabricación se han descrito en múltiples ocasiones en el estado de la técnica. Se entiende en general por "implantes" aquellos dispositivos, que se utilizan en el cuerpo de un paciente por lo menos de modo transitorio y tienen como finalidad por ejemplo una función terapéutica, de apoyo o de articulación.

15 Sobre todo en el ámbito llamado "ingeniería de tejidos" (tissue engineering) tienen aplicación las estructuras implantables, se trata de un ámbito de investigación interdisciplinar que se ocupa de procedimientos y materiales para la fabricación de sistemas artificiales de tejidos y órganos. Por ejemplo, los implantes fabricados artificialmente pueden utilizarse como sustitutivos de la piel, huesos, cartílagos, prótesis de cristalino y prótesis vasculares.

20 Los implantes en forma de prótesis vasculares se utilizan para sustituir un vaso natural afectado. Se extirpa el tramo de vaso afectado y se sustituye por un implante. En la cirugía vascular se emplean por ejemplo los implantes de poca luz sobre todo cuando no pueden utilizarse los vasos propios del paciente. Esto ocurre p.ej. cuando se requiere un vaso de una longitud específica, o cuando los vasos autólogos no pueden utilizarse debido a sus propiedades patofisiológicas. Para ello se emplean prótesis vasculares de plástico, utilizándose sobre todo plásticos tales como p.ej. filamentos de poli(tereftalato de etileno) (PET) en forma de género de punto o de tejido, o prótesis vasculares de politetrafluoretileno expandido (ePTFE).

25 Los implantes vasculares de estos plásticos se emplean con preferencia porque tiene propiedades estructurales ventajosas y biocompatibles. Por ejemplo, por un lado el tejido circundante puede crecer y enclavarse, por otro lado no debe salir plasma sanguíneo a través de los poros. En los implantes de ePTFE esto se consigue ajustando el tamaño de los poros, mientras que los implantes de PET se impregnan con una recubrimiento de materiales resorbibles, por ejemplo colágeno o gelatina. Después de la implantación, el recubrimiento se absorbe de manera que el tejido circundante de nueva creación se enclava en la capa porosa de colágeno.

30 Ya es sabido que la utilización de los implantes recién descritos en tramos vasculares de poca luz conduce a relaciones oclusivas elevadas. En efecto, en especial el contacto de la sangre que circula lentamente con superficies artificiales puede provocar la activación del sistema de coagulación, del sistema de complemento y del sistema inmunitario.

35 Las estrategias en curso para evitar la coagulación de la sangre pretenden colonizar los implantes recubiertos con células, p.ej. con células endoteliales y células de la musculatura lisa. La interacción de los distintos tipos de células, que se da por ejemplo en los vasos naturales, y la interacción célula-matriz son importantes para la funcionalidad de los implantes. Se tiene que asegurar por ejemplo una buena biocompatibilidad y además que la estructura del implante se adaptará a las exigencias de las distintas células.

40 Los implantes tienen que cumplir requisitos especiales de tipo mecánico y estructural. Aparte de una estabilidad estructural suficiente deberán tener también un comportamiento de esfuerzo y dilatación acorde con el tejido a sustituir. Los implantes han de tener además diversas formas de ajuste, longitudes y diámetros. Por otro lado es importante la microestructuración, p.ej. en el caso de sustitución vascular bioartificial la estructura de poros en sentido radial con un tamaño celular específico, para la colonización con células y para el tejido en crecimiento.

45 Para preparar una estructura adecuada de poros se fabrican en el estado de la técnica entre otros esponjas o bien implantes que tengan una esponja. Ya es conocido por ejemplo por el documento WO 99/27315 un procedimiento de fabricación de estructuras porosas, en el que se solidifica una mezcla líquida o pastosa mediante enfriamiento por dos lados. De este modo puede generarse una estructura porosa homogénea.

50 Por el documento EP 0 562 864 se conocen además esponjas heteromorfas, que tienen ingredientes activos. Además, las esponjas heteromorfas tienen por lo menos una subestructura, que como la estructura de la matriz de la esponja se genera a partir de los materiales del biopolímero absorbible. De la descripción de esta solicitud de patente se desprende que durante la fabricación de las esponjas heteromorfas se genera en primer lugar la esponja en cuestión por congelación y después se deposita una película de colágeno sobre la esponja congelada, se deposita otra capa de suspensión de colágeno sobre la película de colágeno y seguidamente se liofiliza esta construcción mixta o compuesto.

60 Pero el inconveniente de este implante es que no se consigue una estructura de poros orientada en la esponja, esto se debe a que la congelación se realiza con un soplante. Por otro lado, debido a la colocación de la lámina de colá-

geno y posterior aplicación de una suspensión de colágeno y su congelación no se consigue el anclaje de la película de colágeno sobre la estructura de tipo esponja.

5 Sin embargo, el anclaje de las diversas capas es deseable para conferir al implante la estabilidad y elasticidad suficientes para poder manejar el implante en cuestión de modo flexible.

10 Por el documento DE 101 35 275 se conoce un implante y su procedimiento de fabricación, dicho implante tiene una matriz proteica con estructura de poros orientada, dicha matriz proteica está anclada sobre otra capa (estructura ajena). Respecto a los implantes descritos previamente, los implantes publicados en DE 101 35 275 tienen la ventaja de que, por su propio proceso de fabricación, tienen una estructura de poros orientada, gracias ello por ejemplo las células pueden enclavarse de forma óptima.

15 El inconveniente del implante conocido por el documento DE 101 35 275 estriba en que el implante no colonizado no es estanco inmediatamente después de la aportación de las células, por lo cual durante la colonización debido a la circulación puede ocurrir una salida de medio por el punto de entrada en el vaso y una entrada de medio por extremo del vaso, que conduce el caudal circulatorio. Por consiguiente es muy difícil la formación de una monocapa endotelial.

20 En EP 0562864 se publica un implante, formado por un componente material estructural y una matriz proteica, que tiene estructura porosa.

En DE 3203957 y US 2004/110439 se describe un implante de matriz proteica porosa y un procedimiento para su fabricación.

25 En Current Opinion in Biotechnology 16, 427-433, 2005, T. Scheibel describe una matriz proteica porosa y un procedimiento para su fabricación.

30 Aunque actualmente se dispone ya de un amplio espectro de implantes que son productos comerciales, existe todavía un gran demanda de otras formas de ejecución, que mejoren sus propiedades esenciales, por ejemplo una estabilidad suficiente y al mismo tiempo una flexibilidad que permitan una buena manipulación y además sean biocompatibles y resorbibles.

35 Es, pues, objeto de la invención desarrollar un implante y un procedimiento para su fabricación, que permita superar los inconvenientes de los implantes ya conocidos del estado de la técnica y que permita conseguir las ventajas recién descritas.

40 En el implante mencionado en la introducción se alcanza el objetivo propuesto con un implante, en el que el componente material estructurado está anclado por lo menos parcialmente en la matriz proteica y dicha implante tiene una membrana proteica por lo menos en una superficie.

El objetivo se alcanza también con un procedimiento de fabricación de un implante, que tiene la estructura de la invención.

45 El objetivo de la invención se cumple de este modo por completo.

50 Con la membrana proteica prevista sobre el implante se proporciona una superficie que es apropiada para la colonización con células, por ejemplo células endoteliales y para la rápida formación de una monocapa celular. La membrana proteica está constituida de manera que es impermeable a los líquidos, pero no forma una barrera contra la difusión y por lo tanto es estanca a la salida y a la entrada de líquidos.

En el caso de la configuración del implante como implante vascular, la membrana proteica forma la cara interior del vaso, con lo cual la cara interior del vaso se coloniza con células endoteliales para formar una monocapa endotelial.

55 En el caso de configurar el implante como implante de tejido, la membrana proteica está dispuesta en la superficie como capa delimitadora.

60 Se entiende por "componente material estructurado" cualquier estructura continua o coherente, formada por capas y que constituye una especie de andamio para el implante, que está contenido en su totalidad dentro de la matriz proteica o bien actúa como capa delimitadora, en la que se aloja parcialmente la matriz proteica. "Estructurado" significa que el componente material tiene poros o muescas (escotaduras), gracias a los cuales el componente material puede anclarse en la matriz proteica.

65 Con el implante de la invención pueden producirse por primera vez implantes vasculares y/o implantes de tejidos, que tienen una estabilidad suficiente, que, por la elección de los componentes materiales estructurados, se resorben de forma completa o casi completa y que por su microestructuración se adaptan a los requisitos celulares especifi-

- cos durante la introducción de las células, durante el cultivo y durante la regeneración del tejido. La membrana proteica constituye por ejemplo una base adecuada para la adhesión de las células y la formación de una monocapa celular, por ejemplo la generación de una monocapa endotelial en el caso de implante vascular bioartificial. La matriz proteica de estructura de poros abiertos orientados (es decir, dirigidos en un solo sentido) permite durante la colonización una distribución uniforme de las células en el interior de la matriz. De modo similar a la situación nativa, las células están incrustadas dentro de la matriz proteica. En el caso de implante vascular bioartificial, la estructura porosa se adapta por ejemplo a las exigencias de las células de los músculos lisos.
- En una forma de ejecución es preferido que el componente material estructurado esté totalmente anclado en la matriz proteica.
- En esta forma de ejecución, los poros existentes en la matriz proteica crecen penetrando a través del componente material estructurado, de modo que dicho componente material estructurado está totalmente rodeado por la matriz proteica, o bien integrado en la matriz proteica. Los poros o mallas del componente material estructurado son mucho mayores que los de la matriz proteica y por consiguiente no forman una barrera celular. Al mismo tiempo, gracias al componente material estructurado integrado en la matriz proteica se confiere una estabilidad suficiente a la estructura de tipo esponja de dicha matriz proteica. Además, gracias a la membrana proteica colocada sobre la superficie se proporciona al mismo tiempo una estructura impermeable a los líquidos, que actúa como límite frente al entorno, es decir, se crea una especie de cierre estanco, que puede actuar por ejemplo como barrera contra la salida de la sangre en el caso de configurar el implante como implante vascular.
- Con la colocación de la membrana proteica, el implante es impermeables a los líquidos durante la misma introducción de las células. De este modo puede realizarse la colonización de modo ventajoso con velocidades (fuerzas) de cizallamiento definidas. Gracias a ello puede acortarse ventajosamente el tiempo de colonización hasta la formación de la monocapa celular.
- En otra forma de ejecución es preferido que el componente material estructurado esté solo parcialmente integrado en la matriz proteica y que el componente material estructurado forme una capa exterior delimitadora del implante.
- Esta forma de ejecución del implante tiene, pues, una configuración de capas, en la que la capa de la matriz proteica está alojada entre por un lado el componente material estructurado, en el que dicha capa está parcialmente anclada, y por otro lado la membrana proteica.
- El componente material estructurado puede ser cualquier material, que tenga o dé lugar a una forma estructurada. Como componente material estructurado son indicados, pues, los materiales artificiales estables estructurados, los materiales artificiales resorbibles estructurados, los materiales naturales estructurados y las mezclas de los materiales mencionados.
- Es también preferido que el componente material estructurado tenga un material elegido entre el grupo formado por el politetrafluoretileno, poliuretano, poliestireno, poliéster, cerámica, metal, polilactida, ácido poliglicólico, polihidroxialcanoatos, copolímeros de los mismos, polisacáridos o mezclas de uno o varios de los materiales mencionados.
- En una forma preferida de ejecución, el componente material estructurado tiene poliéster, que en el caso de una prótesis vascular puede configurarse en forma de tubo flexible de tipo rejilla de mallas grandes. Cabe imaginar también otros materiales como estructura básica de tipo tubo flexible como estructura ajena, por ejemplo el politetrafluoretileno, que en los últimos años se ha impuesto como material artificial preferido para implantes.
- Es también preferido que la membrana proteica tenga un material elegido entre el grupo formado por el colágeno, la elastina, la celulosa, el quitosano, la quitina y los componentes de la matriz extracelular y una mezcla de dos o más de estos materiales. En una forma preferida de ejecución, la membrana proteica puede tener en este caso un grosor de capa comprendido entre 0,02 mm y 5 mm.
- En el implante de la invención es preferido además que la matriz proteica tenga un tamaño de poros aprox. de 5 µm a 500 µm.
- Es también preferido que la matriz proteica, en la que está alojado el componente material estructurado, tenga un grosor de capa aprox. de 0,05 mm a 50 mm.
- En una forma preferida de ejecución, el implante tiene una configuración de prótesis vascular/implante vascular tubular, siendo preferido que la membrana proteica esté alojada en su cara interior de la prótesis vascular tubular.
- Con esta forma de ejecución se proporciona, pues, una prótesis vascular que por su configuración asegura por un lado la regeneración de la pared vascular, la neovascularización a partir del tejido circundante y un buen abastecimiento de nutrientes a la matriz proteica y que por otro lado por su revestimiento interior con la membrana proteica

impide la salida de la sangre hacia el tejido circundante. Al mismo tiempo, con la membrana proteica se proporciona una capa para la colonización con células endoteliales, gracias a la cual se puede formar de forma sencilla una monocapa endotelial.

5 En otra forma de ejecución es preferido que el implante tenga por lo menos un ingrediente activo elegido entre el grupo formado por la heparina, la hirudina, la aspirina, el sulfato de heparano, la albúmina, antibióticos, por ejemplo la rifampicina, y/o factores de crecimiento.

10 Según la aplicación, los implantes pueden cargarse o recubrirse con los ingredientes activos antes de la implantación. La liberación de los ingredientes activos puede controlarse a continuación de modo adicional por ejemplo con un recubrimiento de hidrogel colocado adicionalmente o a través del tipo de fijación de los ingredientes activos.

15 En una forma de ejecución es preferido que la membrana proteica esté reticulada con la matriz proteica sin reticulante.

Esto se consigue por ejemplo reticulando la membrana proteica con un proceso de enfriamiento durante la fabricación del implante que tiene la matriz proteica.

20 En otra forma de ejecución es preferido que la reticulación de la membrana proteica con la matriz proteica (u otra reticulación posterior/adicional) se realice con la intervención de un reticulante químico (p.ej. el glutaraldehído).

La invención se refiere además a un procedimiento de fabricación del implante de la invención, que consta de los pasos siguientes:

- 25 a) aportar una membrana proteica a un primer molde delimitador de un ordenamiento, correspondiente al molde básico de la membrana proteica;
 b) posicionar el componente material estructurado sobre la membrana proteica en el ordenamiento, en el que la forma de la estructura ajena se ajusta al molde básico de la membrana proteica;
 c) colocar un segundo molde delimitador sobre el componente material estructurado;
 30 d) introducir una suspensión entre la membrana proteica y el componente material estructurado y
 e) enfriar el ordenamiento y seguidamente liofilizarlo para generar una matriz proteica a partir de la suspensión y para fijar (anclar) la membrana proteica.

35 Por consiguiente, en este procedimiento se coloca en primer lugar una membrana proteica prefabricada sobre un primer molde, que corresponde a la forma de la membrana proteica prefabricada, este molde constituye una primera delimitación para el constructo de implante durante la fabricación de dicho implante. El molde puede eventualmente servir de placa de enfriamiento o de aislamiento durante el procedimiento de enfriamiento por una cara. A continuación se posiciona un componente material estructurado sobre la membrana proteica, colocándose un segundo molde delimitador sobre el componente material estructurado, que puede servir eventualmente de placa de enfriamiento o
 40 de aislamiento, según sea el ordenamiento. En el paso siguiente se introduce una suspensión entre la membrana proteica y el componente material estructurado, se enfría el ordenamiento en su conjunto y se liofiliza. Antes de la liofilización se retira uno de los moldes delimitadores, con el fin de acelerar el proceso de liofilización. Por enfriamiento, la suspensión se convierte en una matriz proteica, con lo cual durante este proceso por un lado la matriz proteica se ancla parcialmente sobre el componente material estructurado y por otro lado se reticula con la membrana proteica.
 45

Según la distancia entre el segundo molde delimitador y la estructura ajena, los poros formados en la matriz proteica pueden p.ej. crecer penetrando en el interior del material estructurado. En este caso, la matriz proteica que crece penetrando en el interior del componente material estructurado puede cortarse o acortarse con arreglo a la finalidad
 50 de uso después de la fabricación del implante. Por un lado, con la colocación directa del segundo molde delimitador puede conseguirse que los poros no crezcan por completo hacia el interior del componente material estructurado, sino que solamente se anclan en el componente material estructurado.

55 En una forma de ejecución del procedimiento de la invención es preferido que el enfriamiento del paso e) se realice solamente por una cara. Con el enfriamiento por una cara puede formarse una estructura de poros orientada, que permite la inclusión (incrustación) uniforme de las células durante la colonización. En este procedimiento, el ordenamiento se enfría unilateralmente por una cara o superficie, mientras que la otra superficie permanece aislada. Durante el proceso de congelación, la suspensión puede cristalizar total o parcialmente.

60 Los implantes, que se fabrican por el procedimiento preferido, pueden constituir por ejemplo implantes vasculares, cuando se emplea un tubo metálico como molde básico, pero también implantes de tejidos planos, que se fabricarían empleando los moldes básicos planos correspondientes.

En la forma de ejecución recién mencionada del procedimiento de la invención es preferido que el enfriamiento del paso e) se realice con una velocidad de enfriamiento constante y en especial con una velocidad de enfriamiento comprendida aprox. entre 0,1 °K/min y 200 °K/min.

5 Aplicando diferentes velocidades de enfriamiento se pueden obtener (ajustar) diferentes tamaños de poro en la matriz proteica. El tamaño de poros será tanto más pequeño, cuanto más rápido sea el enfriamiento. Por ejemplo, con una velocidad de enfriamiento de 12 °K/min se puede conseguir un tamaño de poro aprox. de 45 µm a 50 µm; enfriando con una velocidad de 1°K/min se puede conseguir un tamaño de poro aprox. de 85 µm a 105 µm, pudiendo incidirse en estos intervalos p.ej. mediante la adición de ácidos, por ejemplo ácido acético o ascórbico.

10 La aplicación del enfriamiento por una cara ha demostrado ser especialmente indicado para la fabricación del implante de la invención, porque de esta manera se obtienen poros orientados.

15 En otra forma de ejecución del procedimiento de la invención es preferido que el enfriamiento del paso e) se realice a una temperatura constante.

20 En esta variante, el ordenamiento puede enfriarse p.ej. en un arcón congelador o en otro dispositivo frigorífico o congelador apropiado. Pero en tal caso, los implantes resultantes no presentan una estructura de poros orientados, pero, según sea la aplicación, pueden ser también adecuados para una utilización como implantes.

25 En el procedimiento de la invención es también preferido que la suspensión, a partir de la cual tiene que formarse la matriz proteica, sea una suspensión que contiene colágeno, elastina o componentes solubles no colagénicos.

30 Los componentes adyuvantes adicionales pueden ser factores de crecimiento o componentes de la matriz extracelular, p.ej. laminina, elastina, fibronectina, ácido hialurónico, glicosaminoglicanos, entre otros, y sus derivados. Los componentes solubles abarcan por un lado los ácidos, p.ej. el HCl, ácido acético y ácido ascórbico, porque ya se sabe que el intervalo óptimo de pH para la fabricación de las espumas de colágeno liofilizadas se sitúa entre 2,5 y 3,5. Por otro lado pueden utilizarse sustancias solubles adicionales, p.ej. glicerina o etanol o sustancias finamente dispersadas, p.ej. el fosfato cálcico, porque a través de su concentración se puede ajustar la cristalografía de los cristales de hielo y, por tanto, la estructura de los poros.

35 En otra forma de ejecución está previsto que la membrana proteica, que se emplea en el paso a), se forme a partir de la misma suspensión que se ha utilizado para fabricar la matriz proteica y, según el destino del implante, tenga una configuración plana o tubular.

40 En el caso de proceso de congelación solamente por una cara, durante el cual puede cristalizar la suspensión, el colágeno, la elastina y las sustancias disueltas se desplazan alejándose del frente monofásico celular creciente, con lo cual las proteínas en suspensión y las sustancias disueltas o dispersadas pueden concentrarse en gran manera entre los cristales de hielo. Gracias a la velocidad de enfriamiento y la composición química de la suspensión proteica se pueden ajustar con ventaja la estructura y el tamaño de los cristales de hielo, cuando el grosor de capa adoptar cualquier valor discrecional.

45 En otra forma de ejecución posterior del procedimiento de la invención está prevista otra capa f), con la que puede liofilizarse seguidamente el implante fabricado en los pasos de a) a e).

50 En el proceso de liofilización se subliman los cristales de hielo, con lo cual se forman poros, que corresponden a la morfología de los cristales de hielo de la muestra congelada. Durante la colonización de la matriz proteica, las células pueden repartirse uniformemente en los poros. Por lo demás, en caso de implantación, las células del tejido circundante pueden crecer a lo largo de las fibras proteicas penetrando en el implante. Con la eliminación de agua durante la sublimación se forman enlaces covalentes entre las moléculas de colágeno, con lo cual alcanzan la estabilidad deseada la matriz, la membrana y la unión de matriz-membrana. Es ventajoso que el grado de reticulación puede ajustarse específicamente mediante el proceso de liofilización o bien mediante el tratamiento químico del producto liofilizado. La matriz proteica generada por el proceso de liofilización se ancla, pues, directamente sobre la membrana y la estructura ajena (externa), no siendo necesarios otros pasos para fijar la estructura ajena y la membrana sobre la matriz proteica.

55 Con la invención puede lograrse con medios simples que el implante se adapte de forma sencilla y eficaz a los requisitos correspondientes del tejido circundante gracias a la formación de una estructura de poros y la fijación a una membrana. Los implantes resultantes poseen estabilidad mecánica y compatibilidad biológica.

60 La invención se refiere además a implantes, que pueden fabricarse por el procedimiento de la invención y en especial a prótesis vasculares/implantes vasculares. Estas prótesis vasculares pueden utilizarse p.ej. como vasos de sustitución de luz pequeña (diámetro < 6 mm), p.ej. vasos coronarios o vasos de la periferia, también como derivación (shunt) de diálisis o en pediatría como implante vascular de crecimiento simultáneo.

65

Otras ventajas se derivan de la descripción y de las figuras adjuntas.

5 Se da por supuesto que las características mencionadas previamente y las que se ilustrarán seguidamente pueden utilizarse no solo en la combinación indicada en cada caso, sino también en forma de otras combinaciones o bien en forma individual, sin apartarse del alcance de la presente invención.

Los ejemplos de ejecución de la invención se representan en las figuras siguientes y se explican con mayor detalle en la descripción que sigue. En las figuras se representa lo siguiente.

10 En la figura 1 se representa una sección transversal de un ejemplo de ejecución de un implante de la invención, a saber, una prótesis vascular.

La figura 2 es un diagrama que representa el tamaño de poros en función de la concentración de ácido acético.

15 En la figura 1, 10 indica en su conjunto un implante vascular 10, fabricado por el procedimiento de la invención. En este implante, la matriz proteica 12 está profundamente anclada en un componente material estructurado 14. La pared interior del implante vascular 10 está formada por una membrana proteica 16, que constituye el límite con la luz 18. La matriz proteica 12 está formada por fibras proteicas 20 con poros 22.

20 Gracias al componente material estructurado 14, que tiene una forma de andamio dentro de la matriz proteica, se confiere al implante vascular 10 una estabilidad y resistencia al cosido suficientes. Los poros de curso orientado 22 de la matriz proteica 12 pueden colonizarse de modo uniforme con células, por ejemplo con células de músculos lisos, o bien las células del tejido circundante pueden crecer "in vivo" penetrando en dicha matriz proteica. Por otro lado, la pared interior o la membrana proteica 16 del implante vascular 10 pueden colonizarse con células endoteliales, porque la membrana proteica 16 es una superficie apropiada para la generación de una monocapa endotelial.

25 En este punto hay que señalar que el implante vascular 10 representado en la figura 1 encarna meramente un ejemplo de ejecución. La invención puede utilizarse además en otras formas y funciones, por ejemplo como emplasto en el caso de un implante cutáneo, como cilindro o rectángulo en caso de un implante de cartílago y hueso o en caso de válvulas cardíacas.

30 Con el procedimiento de la invención pueden fabricarse implantes de distintos grosores de capa de matriz proteica. Para conseguir un grosor determinado de capa de matriz proteica se aplica un determinado programa de temperaturas.

35 En este contexto se representa un diagrama en la figura 2, que es una gráfica del tamaño de poros en función de la concentración de ácido acético y de la velocidad de enfriamiento. De esta gráfica se desprende que cuando la velocidad de enfriamiento es menor pueden lograrse poros mayores (véase por ejemplo 0,5 °K/min y compárese con 12 °K/min) y que cuando se eleva simultáneamente la concentración del ácido acético el tamaño de poros es igualmente mayor que cuando la concentración de ácido acético es menor (véase por ejemplo que cuando la velocidad de enfriamiento es de 1 °K/min y la concentración de ácido acético es del 1,5 %, entonces el tamaño de los poros es del 85 µm, mientras que cuando la concentración de ácido acético es del 3,8 %, el tamaño de los poros es de aprox. 110 µm).

45 Ahora en base al ejemplo que se describe seguidamente se ilustra la utilización del dispositivo.

Ejemplo

50 Fabricación de un implante vascular de la invención

Por procedimientos ya conocidos se fabrica una red de poliéster de género de punto texturizada, de mallas grandes, se purifica y se contrae. En un desecador se extrae por completo el aire de la redcilla de poliéster en una suspensión de colágeno.

55 Con una suspensión de colágeno o una suspensión de colágeno-elastina se fabrica por extrusión o por formación de una membrana plana de colágeno y posterior formación de un tubo por sutura del colágeno se fabrica una membrana tubular de colágeno o de colágeno-elastina (del diámetro interior deseado en el implante vascular resultante. Esta membrana de colágeno o de colágeno-elastina (membrana proteica) se coloca en la longitud deseada sobre p.ej. un tubo metálico; sobre la membrana proteica se desplaza la redcilla de poliéster (es decir, el componente material estructurado) y se coloca un segundo molde tubular sobre el componente material estructurado, que según su geometría podrá ser de placa de enfriamiento o de aislamiento. En el paso siguiente se rellena con una suspensión de colágeno o de colágeno-elastina el espacio existente entre la membrana proteica y el componente material estructurado.

- 5 Seguidamente se enfría el ordenamiento, es decir, la suspensión de colágeno o de colágeno-elastina se solidifica de forma orientada p.ej. por un proceso controlado y unilateral de congelación. Para ello se baja la temperatura del tubo metálico, que actúa como tubo de enfriamiento, con una velocidad constante de enfriamiento, por ejemplo de 6 °K/min. Como medio de enfriamiento se emplea el etanol, que se bombea de modo continuo a través del tubo metálico.
- Después de la congelación se retira el segundo molde. Las muestras se almacenan a < -45°C por lo menos durante 12 horas y después se liofilizan.
- 10 A continuación se realiza una esterilización y la prótesis vascular fabricada por el procedimiento de la invención, formada por una matriz de colágeno o de colágeno-elastina, una membrana de colágeno o colágeno-elastina y un refuerzo de poliéster, queda lista para la colonización en un reactor celular p.ej. con miofibroblastos, células endoteliales o células de la musculatura lisa.
- 15 Tal como se ha mencionado anteriormente, el plante es impermeable a los líquidos gracias a la colocación de la membrana proteica, ya antes de la introducción de las células. Con el implante de la invención se consigue reducir el período de colonización para la formación de la monocapa celular, que se cifra como máximo en cuatro días.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Implante de un componente material estructurado y una matriz proteica, que tiene estructura porosa, caracterizado porque el componente material estructurado está anclado por lo menos parcialmente en la matriz proteica y porque el implante tiene por lo menos en una superficie una membrana proteica reticulada con la matriz proteica.
2. Implante según la reivindicación 1, caracterizado porque el componente material estructurado está totalmente anclado en la matriz proteica.
- 10 3. Implante según la reivindicación 1, caracterizado porque el componente material estructurado se introduce solo parcialmente en la matriz proteica y dicho componente material estructurado constituye una capa delimitadora exterior del implante.
- 15 4. Implante según una de las reivindicaciones de 1 a 3, caracterizado porque el componente material estructurado tiene un material elegido entre el grupo formado por el politetrafluoretileno, poliuretano, poliestireno, poliéster, cerámica, metal, polilactida, ácido poliglicólico, polihidroxialcanoatos, copolímeros de los mismos, polisacáridos o mezclas de uno o varios de los mismos.
- 20 5. Implante según una de las reivindicaciones de 1 a 4, caracterizado porque la matriz proteica tiene un tamaño de poros comprendido aprox. entre 5 µm y 500 µm.
6. Implante según una de las reivindicaciones de 1 a 5, caracterizado porque la matriz proteica, en la que se aloja la estructura ajena, tiene un grosor de capa comprendido aprox. entre 0,05 mm y 50 mm.
- 25 7. Implante según una de las reivindicaciones de 1 a 6, caracterizado porque dicho implante adopta la forma de prótesis vascular tubular.
- 30 8. Implante según la reivindicación 7, caracterizado porque la membrana proteica se forma en la cara interior de la prótesis vascular tubular.
9. Implante según una de las reivindicaciones de 1 a 8, caracterizado porque contiene además un ingrediente activo elegido entre el grupo formado por la heparina, la hirudina, la aspirina, el sulfato de heparano, la albúmina, los antibióticos, los factores de crecimiento o las mezclas de uno o varios de estos ingredientes activos.
- 35 10. Implante según una de las reivindicaciones de 1 a 9, caracterizado porque la membrana proteica se reticula sin reticulante con la matriz proteica.
- 40 11. Implante según una de las reivindicaciones de 1 a 9, caracterizado porque la membrana proteica se une mediante un reticulante con la matriz proteica.
12. Implante según la reivindicación 11, caracterizado porque el reticulante se elige entre el grupo formado por el glutaraldehído, el formaldehído, los isocianatos, el dicloruro de etileno y las mezclas de uno o varios de estos reticulantes.
- 45 13. Implante según una de las reivindicaciones de 1 a 12, caracterizado porque la matriz proteica tiene una estructura de poros orientados.

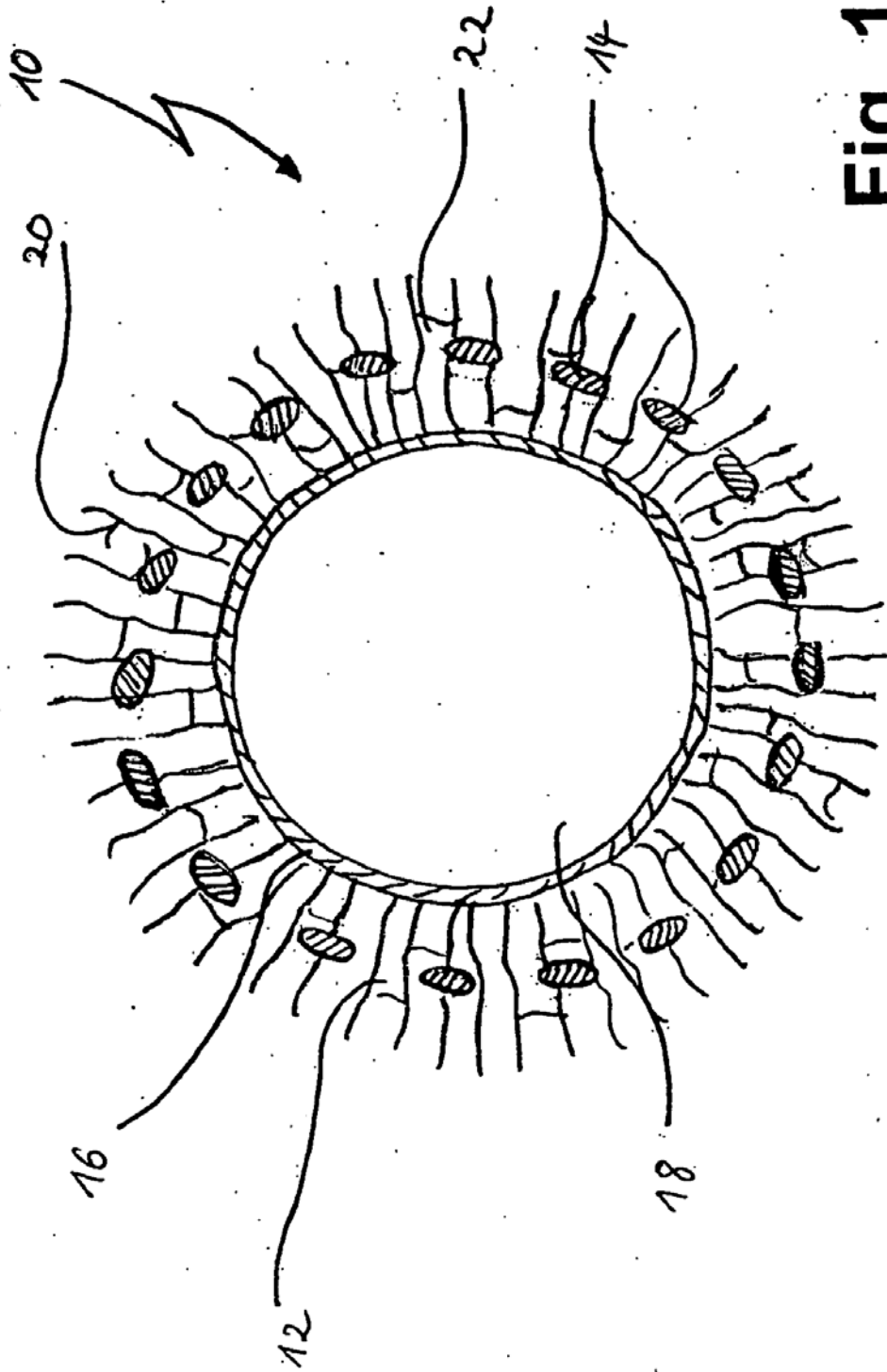


Fig. 1

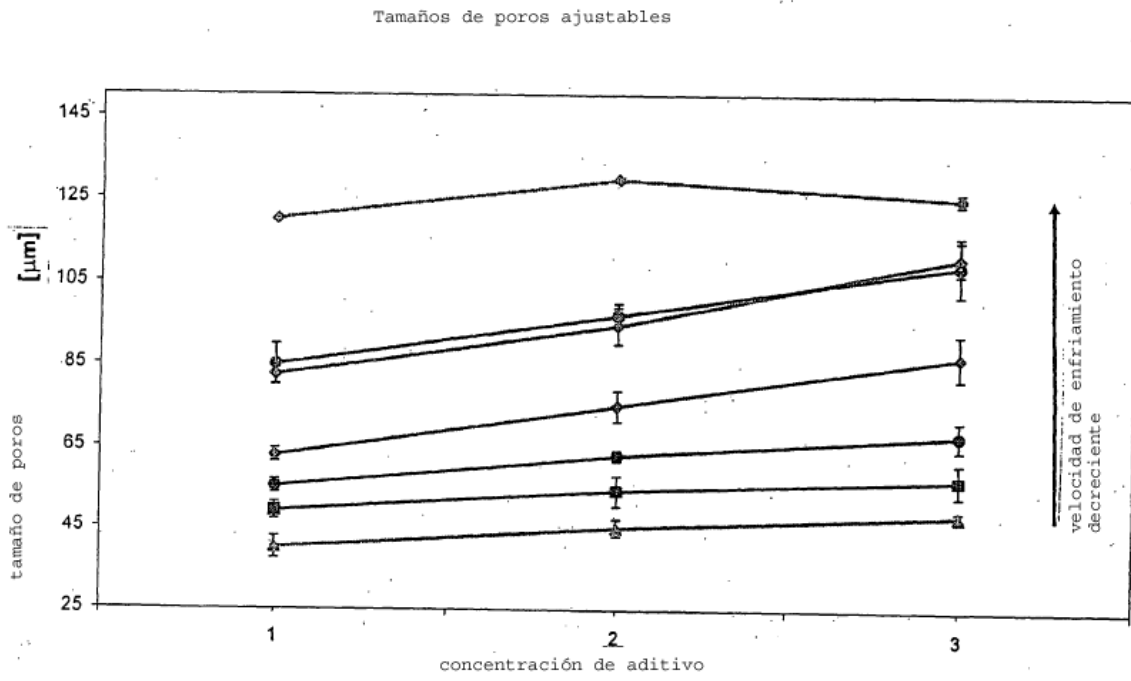


Fig. 2