

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 916**

51 Int. Cl.:
B29C 53/56 (2006.01)
A61F 2/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02799304 .7**
96 Fecha de presentación: **19.12.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1465770**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.10.2004**

54 Título: **Sistema y método para formar prótesis tubulares de injerto de ingeniería biológica**

30 Prioridad:
21.12.2001 US 342831 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.10.2012

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

72 Inventor/es:
**COSMAN, Maury, D.;
BILLIAR, Kristen;
MERCER, Ryan;
MILLER, Bruce y
ABRAHAM, Ginger**

74 Agente/Representante:
de Elizaburu Márquez, Alberto

ES 2 388 916 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

Sistema y método para formar prótesis tubulares de injerto de ingeniería biológica.

Campo de la invención

5 Esta invención está en el campo de la ingeniería de tejidos. La invención está dirigida a un sistema y a un método para preparar prótesis de injertos de ingeniería biológica preparados a partir de material de tejido limpiado derivado de fuentes animales. Las prótesis de injertos de ingeniería biológica hechas utilizando la invención son tubulares, de diámetro pequeño y tienen una geometría uniforme por toda su longitud. Las prótesis de injerto de ingeniería biológica se utilizan para la implantación, la reparación o para el uso en un anfitrión mamífero.

Antecedentes de la invención

10 La presente invención vence las dificultades para formar un tubo de calibre fino de geometría uniforme a partir de una matriz de tejido procesado o matriz reconstituida.

Sumario de la invención

15 La invención proporciona un aparato según se define en la reivindicación 1 y un método según se define en la reivindicación 9. La invención es un sistema para fabricar constructos tubulares a partir de matrices reconstituidas o matrices de tejido procesado similar a una hoja plana. El sistema comprende dos dispositivos: un dispositivo de formación de bandera y un dispositivo de rodadura. Cada dispositivo acoge un mandril en el que se forma el constructo tubular. En primer lugar, se conforma como bandera una matriz en el mandril utilizando el dispositivo de formación de bandera. En segundo lugar, luego se hace rodar la matriz sobre el mandril utilizando el dispositivo de rodadura.

20 Por lo tanto, el método de la invención, que utiliza el sistema antes mencionado, comprende: (a) un método para poner como una bandera una hoja de matriz de tejido procesado mediante la alineación de un mandril a lo largo de una orilla de la hoja y la puesta en contacto con la hoja de modo que la hoja y la matriz se adhieran, y (b) hacer rodar la hoja como bandera alrededor del mandril mientras se mantiene una tensión uniforme en la hoja y se alisan las burbujas o arrugas cuando se hace rodar sobre el mandril. La rodadura continúa hasta que la hoja contacta y se superpone a sí misma en cierta medida. La superposición es la zona de unión que mantiene el tejido con una forma tubular.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra una vista del aparato de formación de bandera de la invención.

La Figura 2 muestra una vista en sección transversal del aparato de rodadura de la invención.

30 La Figura 3 muestra una vista tridimensional del aparato de rodadura de la invención.

Descripción detallada

La invención está dirigida hacia un sistema y unos métodos para hacer prótesis ingenieras con forma tubular de tejido a partir de materiales planos, donde el sistema y los métodos no necesitan adhesivos, suturas o grapas para unir el tejido en una forma tubular y mantener por consiguiente la capacidad de remodelado biológico de las prótesis.

35 Las ventajas proporcionadas por la invención son que el aparato puede hacer constructos de manera más rápida y más consistente que si se hicieran manualmente. Los dispositivos del sistema de la invención ayudan a una tensión circunferencial y compresión radial uniformes del tejido, que alisa las burbujas de aire o de agua o las arrugas que pueden producirse bajo el mandril o entre las capas del tubo. Como los constructos se utilizan como dispositivos médicos, unas mínimas variaciones pueden afectar potencialmente a las prestaciones funcionales de los constructos cuando están implantados en un paciente.

40 Los términos "matriz de tejido procesado" y "material de tejido procesado" significan tejido nativo, normalmente celular, que ha sido conseguido de una fuente animal, preferiblemente un mamífero, y ha sido limpiado mecánicamente de tejidos acompañantes y limpiado químicamente de células, desechos celulares, y se ha producido substancialmente sin componentes extracelulares no colágenos de matriz. La matriz de tejido procesado, si bien está substancialmente sin desechos celulares, mantiene mucho de su estructura, resistencia y forma nativas de matriz. Las composiciones preferidas para preparar los injertos de ingeniería biológica de la invención son tejidos animales que comprenden colágeno, incluyendo, pero no limitados a: intestino, fascia lata, pericardio, duramadre y otros tejidos de estructura plana o llana que comprenden una matriz de tejido fibroso. La estructura plana de estas matrices de tejido las hace capaces de ser manipuladas fácilmente y de ser ensambladas utilizando los dispositivos y los métodos de la invención. Una composición más preferida para preparar los injertos de ingeniería biológica de la invención es una capa de colágeno intestinal derivada de la túnica submucosa de intestino delgado. Fuentes adecuadas de intestino delgado son organismos mamíferos tales como el humano, vaca, puerco, oveja, perro, cabra o caballo, si bien la fuente preferida es el intestino delgado de puerco. La composición más preferida para preparar

prótesis tubulares utilizando la invención es una capa procesada de colágeno intestinal derivada de la túnica submucosa de intestino delgado porcino. Para obtener la capa procesada de colágeno intestinal, se extrae el intestino delgado de un puerco y los tejidos mesentéricos relacionados son diseccionados a grosso modo del intestino. La túnica submucosa preferiblemente se separa o lamina, a partir de las otras capas del intestino delgado apretando mecánicamente el material intestinal crudo entre rodillos opuestos para quitar las capas musculares (túnica muscular) y la mucosa (túnica mucosa). La túnica submucosa del intestino delgado es más dura que el tejido circundante, por consiguiendo los rodillos aprietan los componentes más friables de la submucosa. En los ejemplos que siguen, la túnica submucosa fue cosechada mecánicamente de intestino delgado porcino utilizando una máquina Bitterling limpiadora de tripas y luego se limpió químicamente para producir una matriz de tejido limpiada como se describe en la Patente de EE.UU. nº 5.993.844. Esta capa de colágeno intestinal limpiada mecánicamente y químicamente se denomina en esta memoria como "ICL". ICL se utiliza para preparar constructos tubulares que se utilizan como dispositivos médicos de ingeniería biológica como los descritos en la Publicación Internacional de Solicitud PCT nº. WO 95/22301, WO 99/62424, WO 99/62425 y WO 99/62427.

Los términos, "matriz reconstituida" y "material reconstituido", significan componentes de matriz derivados de animal de derivados de células que han sido extraídos y han sido purificados ya sea de tejidos o de cultivos de células. La matriz puede formarse a partir de componentes de matriz hecha soluble, principalmente colágeno, de tal manera que la matriz tiene propiedades similares al tejido con respecto a la estructura y a las propiedades físicas. La matriz reconstituida puede estar sumamente purificada y puede tener otros componentes añadidos a la matriz cuando se reforma la matriz. Otras fuentes adecuadas de tejido de colágeno u otro tejido nativo, hojas reconstituidas de matriz, o materiales sintéticos con la misma estructura plana de hoja pueden ser identificados por los expertos en otras fuentes animales.

En la descripción de los dispositivos y los métodos de la invención, y en los ejemplos que siguen, un material similar a una hoja, o ya sea una matriz de tejido procesado o una matriz reconstituida, se utiliza para hacer los constructos tubulares. Si bien no se pretende estar limitado, pero por motivos de sencillez en la ilustración del aparato y los métodos de la invención, y para describir la realización más preferida, se describirá la fabricación de un tubo a partir de una hoja de ICL.

En el primer aspecto del sistema de la invención, se emplea un dispositivo de formación de bandera. La conformación como bandera introduce la ICL que se va a hacer tubular en un mandril en el que se forma el constructo tubular. Haciendo referencia a la Figura 1, se muestra el dispositivo de formación de bandera de la invención. El dispositivo 10 de formación de bandera comprende una plataforma base 12 con patas 14. La plataforma incorpora un dispositivo de sujeción hueco 16 con una pluralidad de agujeros mecanizados 18 en su superficie que mira hacia arriba, que se comunica entre el interior y el exterior del dispositivo de sujeción, y un orificio 20. El orificio 20 está conectado a una fuente de vacío. Discurriendo por la superficie de la plataforma 12 y a lo largo de una orilla del dispositivo de sujeción hueco 16 hay un surco 22. El surco 22 aloja un mandril cilíndrico 24 que está cubierto con un manguito elástico y está soportado en cada extremo por unos sostenes 25 de mandril. El material de inicio, ya sea una matriz de tejido procesado, tal como ICL, o una matriz reconstituida, tiene una geometría similar a una hoja, preferiblemente con por lo menos una orilla recta, más preferiblemente rectangular. La ICL se seca en el aire antes del uso. El manguito sobre el mandril se moja con agua esterilizada. La ICL se coloca sobre la superficie superior de la plataforma con una orilla del material alineada a lo largo del centro del mandril. La fuente de vacío se enciende para aspirar aire a través de los agujeros mecanizados 18 en la parte superior del dispositivo de sujeción hueco 16. Como el vacío está activo, la ICL se mantiene plana e incluso contra la plataforma. El material entonces es contraído hacia el manguito del mandril levantando los sostenes 25 de mandril de modo que sólo una orilla de la ICL se pone en contacto con el mandril y es humedecida por el agua que hay en el manguito. La ICL, pegajosa cuando está humedecida, se adhiere al mandril. Se deja secar la ICL hasta un punto en el que se queda adherida al mandril cuando el mandril es levantado del surco de la plataforma. Un pedazo rectangular de ICL, cuando está adherido al mandril a lo largo de una orilla, se parecerá a una bandera.

El segundo aspecto del sistema de la invención es un dispositivo para formar un tubo de ICL como una bandera. Haciendo referencia a la Figura 2, se muestra el dispositivo de rodadura de la invención. El dispositivo de rodadura 50 comprende un pedestal 51 que soporta dos soportes opuestos 52. Pasando por medio y mantenida en una disposición en paralelo por los soportes opuestos hay una varilla cerámica, tubular y porosa 55, un dispositivo de sujeción hueco 57 y un rodillo 60 cargado por resorte. La varilla cerámica 55 tiene un paso interno que discurre por su longitud con un extremo de la varilla cerámica cerrado y el otro extremo extendiéndose más allá del soporte y abierto para servir como un orificio. Unos poros se comunican entre el paso interno de la varilla a través de la superficie para que el agua pase uniformemente a través. Encima del nivel de la varilla cerámica, un dispositivo de sujeción hueco 57 con agujeros mecanizados que se comunican entre el interior y el exterior del dispositivo de sujeción. El dispositivo de sujeción hueco tiene una pluralidad de agujeros en la cara hacia el rodillo 60 y un orificio en un extremo para la conexión de una fuente de vacío. El rodillo 60 cargado por resorte discurre a lo largo de la longitud de la varilla cerámica creando una línea de contacto entre el rodillo 60 y la ICL sobre el mandril 24. En cada soporte, el rodillo 60 cargado por resorte recibe el contacto de un extremo de una varilla perpendicular 62 cargada por un resorte en espiral contenido en el soporte. La varilla perpendicular 62 pasa a través del soporte por una varilla de extensión 67. Las varillas perpendiculares 62 pueden desacoplarse del rodillo 60 acoplando una varilla sólida 68 entre los extremos de las varillas de extensión 67 y los alojamientos 64 de resorte. En cada uno de los soportes opuestos hay un miembro de guía 70 que tiene un surco con forma de L donde la parte superior de la guía está

abierta para alojar un extremo del mandril y el fondo de la guía alinea el mandril para acoplarlo contra la varilla cerámica. Cuando el rodillo cargado por resorte está desacoplado, las guías están abiertas para la inserción de un mandril entre los soportes opuestos. Cuando las guías están cargadas con un mandril y el rodillo cargado por resorte está acoplado, el rodillo presiona contra el mandril en un lado de tal manera que el mandril hace contacto con la varilla cerámica en el lado de opuesto.

Antes de cargar la guía con un mandril, las fuentes de vacío y de agua son activadas de modo que se aspira aire a través de los agujeros mecanizados en el dispositivo de sujeción hueco al interior del dispositivo de sujeción y el agua pasa lentamente desde el paso interno del tubo cerámico a su superficie. Los extremos del mandril con la ICL como bandera son colocados en las guías con el extremo libre, de la ICL como bandera, erguido y lejos del dispositivo de rodadura. El rodillo cargado por resorte es accionado contra el mandril forzando a que el mandril haga contacto con la varilla cerámica porosa. El mandril es rotado entonces para envolver la ICL alrededor del mandril. La ICL es mantenido firme por el vacío del dispositivo de sujeción hueco 57. Cuando el mandril es rotado, sucesivas partes de la ICL contactan con la varilla cerámica porosa y son humedecidas un poco por el agua que fluye fuera de la varilla cerámica. El mandril es rotado hasta que todo el pedazo de ICL se envuelve alrededor del mandril.

Los constructos de ingeniería biológica producidos por los dispositivos y los métodos de la invención son de forma tubular y pueden formarse con cualquier longitud o grosor. La longitud del constructo está limitada sólo por el tamaño de los dispositivos del sistema y la longitud del mandril y la dimensión más larga de una hoja de material. El grosor del constructo puede escogerse de modo que el constructo final sea de una o más capas, dependiendo del número de veces que es rotado el mandril que sostiene la hoja de material, siendo la limitación el grosor máximo que puede manejar el aparato. Para un constructo de una capa, habrá algo de superposición donde se forma una región de unión para mantener la forma tubular del constructo final. El diámetro del tubo es determinado por el diámetro del mandril escogido.

Para formar un constructo tubular, se escoge un mandril con una medida de diámetro que determinará el diámetro interior final del constructo de tubo formado. El mandril es preferiblemente de sección transversal cilíndrica u ovalada y está hecho de vidrio, acero inoxidable, cerámica o plástico y preferiblemente de una composición no reactiva y de grado médico. El número de capas pensado para formar el constructo tubular corresponde con el número de veces que una ICL es envuelta alrededor de un mandril y sobre sí misma. El número de veces que la ICL puede envolverse depende de la anchura de la hoja procesada de ICL. Para un constructo tubular de dos capas, la anchura de la hoja debe ser suficiente para envolver la hoja alrededor del mandril por lo menos dos veces. Similarmente, la longitud del mandril dictará la longitud del tubo que puede formarse sobre el mismo. Para facilitar el manejo del constructo sobre el mandril, el mandril debe ser más largo que la longitud del constructo de modo que se contacte con el mandril, y no con el constructo que se está formando, cuando se maneja.

Se prefiere que el mandril esté provisto de un manguito elástico. El manguito puede ser un material elastomérico no reactivo de calidad de grado médico. Si bien un constructo tubular de ICL puede formarse directamente sobre la superficie del mandril, el manguito facilita la retirada del tubo formado del mandril y no se adhiere, reacciona o deja residuos en la ICL. Para retirar el constructo formado, se puede tirar del manguito desde un extremo del mandril y llevar el constructo del mandril consigo. Como la ICL procesada sólo se adhiere un poco al manguito y es más adherente a otras capas de ICL, se facilita la fabricación de tubos de ICL ya que el constructo de forma tubular puede ser quitado del mandril sin estirar o arriesgarse a dañar el constructo de tubo. En la realización más preferida, el manguito elástico comprende KRATON® (Shell Chemical Company), un caucho termoplástico compuesto de copolímeros estireno-etileno/butileno-estireno con un bloque central saturado muy estable.

Como ilustración, un constructo tubular de dos capas con un diámetro interior de 4 mm y una superposición adicional del 20% se forma sobre un mandril que tiene un diámetro de aproximadamente 4 mm. El mandril está provisto de un manguito de KRATON® aproximadamente tal largo como la longitud del mandril y más largo que el constructo que se va a formar sobre él. Se recorta una hoja de ICL de modo que la dimensión en anchura sea aproximadamente 28 mm y la dimensión en longitud puede variar dependiendo de la longitud deseada del constructo. En el ámbito esterilizado de un mueble laminar de flujo, la ICL se conforma entonces hasta un tubo de colágeno de ICL mediante el siguiente proceso. La ICL es humedecida a lo largo de una orilla y es alineada con el mandril cubierto de manguito y, aprovechando la naturaleza adhesiva de la ICL, se "forma como una bandera" a lo largo de la longitud del mandril cubierto de manguito y se seca en la posición durante por lo menos 10 minutos. La ICL con forma de bandera es hidratada entonces y se envuelve alrededor del mandril y entonces sobre sí misma una vuelta completa más el 20% de la circunferencia, para una superposición total del 120%, para servir como una zona de unión y para proporcionar una costura apretada. Para obtener un constructo tubular con el lado de mucosa de la ICL como paso interno del constructo formado, el lado de mucosa de la ICL es humedecido a lo largo de una orilla, como bandera en el mandril, y envuelto de modo que el lado de mucosa de la ICL mira al mandril. Utilizando el método mencionado antes, un constructo tubular puede hacerse con el lado de mucosa de la ICL como paso interno, o como alternativa el lado seroso de la ICL como paso interno orientando la ICL apropiadamente durante la conformación como bandera.

Para la formación de un constructo tubular de una capa, la ICL debe poder envolverse alrededor del mandril una vuelta completa y por lo menos aproximadamente un 5% adicional de vuelta como superposición para proporcionar una zona de unión que sea igual a aproximadamente el 5% de la circunferencia del constructo. Para un constructo de dos capas, la ICL debe poder envolverse alrededor del mandril por lo menos dos veces y preferiblemente de un

5 5% a un 20% adicional de vuelta como superposición. Mientras la envuelta de dos capas proporciona una zona de unión del 100% entre las superficies de ICL, el porcentaje adicional para la superposición asegura un mínimo de 2 capas por todo el injerto. Para un constructo de tres capas, la ICL debe poder envolverse alrededor del mandril por lo menos tres veces y preferiblemente de un 5% a un 20% adicional de vuelta como superposición. El constructo puede prepararse con cualquier número de capas, dependiendo de las especificaciones para un injerto necesario por la indicación pretendida. Típicamente, un constructo tubular tendrá 10 capas o menos, preferiblemente entre 2 a 6 capas y más preferiblemente 2 o 3 capas con diferentes grados de superposición. Durante y después de la envoltura, cualquier burbuja de aire, pliegue y arruga es alisado debajo del material y entre las capas.

10 Las capas de la ICL envuelta son unidas entonces deshidratándolas mientras están en la disposición envuelta en el mandril cubierto de manguito. Si bien no se desea estar limitado por la teoría, la deshidratación junta los componentes extracelulares de matriz, como las fibras de colágeno, en las capas cuando se elimina el agua de los espacios entre las fibras en la matriz. La deshidratación puede ser realizada en aire, en vacío o por medios químicos como por acetona o un alcohol tal como alcohol etílico o alcohol isopropílico. La deshidratación puede hacerse hasta la humedad ambiente, normalmente entre aproximadamente el 10% de HR y aproximadamente el 50% de HR. La deshidratación puede ser realizada colocando el mandril con las capas de ICL en la corriente de aire proveniente de un mueble de flujo laminar durante por lo menos aproximadamente de 1 hora hasta 24 horas a temperatura ambiente, aproximadamente 20°C, y a la humedad ambiente. En este punto los constructos deshidratados envueltos de ICL pueden ser retirados entonces del mandril por medio del manguito o ser dejados para un procesamiento adicional. Los constructos pueden ser rehidratados en una solución acuosa, preferiblemente agua, transfiriéndolos a un contenedor a temperatura ambiente que contiene a agente de rehidratación durante por lo menos de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 minutos para rehidratar las capas sin separarlas o laminarlas. El constructo de tubo de colágeno formado de este modo es utilizado entonces para formar una prótesis, preferiblemente una prótesis que se puede remodelar biológicamente.

25 Los constructos son entonces preferiblemente entrecruzados juntos poniéndolos en contacto con un agente de entrecruzamiento, preferiblemente un agente químico de entrecruzamiento que preserva la capacidad de remodelación biológica del material de ICL. Como se ha mencionado antes, la deshidratación junta los componentes extracelulares de matriz de capas adyacentes de ICL para el entrecruzamiento de esas capas del envoltorio para formar uniones químicas entre los componentes y de este modo juntar las capas. Como alternativa, los constructos pueden ser rehidratados antes del entrelazado por contacto con una solución acuosa, preferiblemente agua, transfiriéndolos a un contenedor a temperatura ambiente que contiene un agente de rehidratación durante por lo menos de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 minutos para rehidratar las capas sin separarlas o laminarlas. El entrecruzamiento del dispositivo protésico unido también proporciona fuerza y durabilidad al dispositivo para mejorar las propiedades de manejo. En la técnica se conocen y pueden utilizarse varios tipos de agentes de entrecruzamiento, tales como ribosa y otros azúcares, agentes oxidantes y aldehídos. Un agente preferido de entrecruzamiento es clorhidrato carbodiimido de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilo) (EDC). En un otro método preferido, se añade sulfo-N-hidroxisucinimida al agente de entrecruzamiento de EDC como describe Staros, J. V., Biochem, 21, 3950-3955, 1982. Aparte de agentes químicos de entrecruzamiento, las capas pueden ser juntadas por medios físicos como métodos deshidrotérmicos (DHT) y ultravioletas (UV) o por otros métodos como con pegamentos basados en fibrina o adhesivos de grado médicos incluyendo cianoacrilato, poliuretano, acetato de vinilo o poliepoxi. En el método más preferido, EDC se disuelve en agua con una concentración preferiblemente entre aproximadamente 0,01 mM a aproximadamente 100 mM, más preferiblemente entre aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 10 mM, más preferiblemente a aproximadamente 1,0 mM. Además de agua, puede utilizarse salino de fosfato en tampón o un tampón de ácido etanosulfónico (2-[N-morfolino]) (MES) para disolver el EDC. Además, pueden añadirse otros agentes a la solución, tales como acetona o puede añadirse un alcohol de hasta el 45 99% de v/v en agua para modular el entrecruzamiento. La solución de entrecruzamiento de EDC es preparada inmediatamente antes del uso, ya que el EDC perderá su actividad con el tiempo. Para poner en contacto el agente de entrecruzamiento con la ICL, los constructos tubulares de ICL, hidratados, son transferidos a un recipiente tal como una cacerola poco profunda y el agente de entrecruzamiento se decanta con delicadeza en la cacerola, asegurando que las capas de ICL son cubiertas y flotan libres y que no hay burbujas de aire presentes debajo ni dentro de las capas de constructos de ICL. La cacerola es cubierta y las capas de ICL son tratadas con agente de entrecruzamiento durante de aproximadamente 4 a aproximadamente 24 horas, después de este tiempo la solución de entrecruzamiento se decanta y se deshecha.

50 Los constructos son enjuagados en la cacerola poniéndolos en contacto con un agente de enjuague para eliminar el agente residual de entrecruzamiento. Un agente preferido de enjuague es el agua u otra solución acuosa. Preferiblemente, un enjuague suficiente se consigue poniendo en contacto los constructos unidos químicamente tres veces con volúmenes iguales de agua esterilizada durante aproximadamente cinco minutos para cada enjuague. Si los constructos no han sido retirados del mandril, pueden ser retirados en este punto tirando de los manguitos de los mandriles. A continuación se permite a los constructos secarse y, cuando están secos, el manguito puede ser retirado del paso interno de los constructos tirando de él simplemente hacia fuera por uno de los extremos libres.

60 En personificaciones donde el constructo será utilizado como un injerto vascular, la superficie del paso interno del constructo puede ser producida menos trombogénica aplicando una capa depositada de colágeno o heparina, o ambos, al paso interno del tubo formado. La heparina puede ser aplicada a la prótesis mediante una variedad de técnicas muy conocidas. Como ilustración, la heparina puede ser aplicada a la prótesis de las siguientes tres

maneras. Primero, se aplica solución de alcohol isopropílico de heparina de benzalconio (BA-Hep) a la prótesis llenando verticalmente el paso interno o sumergiendo la prótesis en la solución y luego secándola al aire. Este procedimiento trata el colágeno con un complejo de BA-Hep unido iónicamente. En segundo lugar, puede utilizarse EDC para activar la heparina y luego unir de manera covalente la heparina a la fibra de colágeno. En tercer lugar, puede utilizarse EDC para activar el colágeno, luego se une protamina de manera covalente al colágeno y entonces se une heparina iónicamente a la protamina. En la técnica se conocen bien muchos otros revestimientos, uniones y procedimientos de conexión que también podrían utilizarse.

Los ejemplos siguientes se proporcionan para aclarar mejor la práctica de la presente invención y no deben interpretarse de ninguna manera como limitativos del alcance de la invención presente.

10 **Ejemplos**

Ejemplo 1: Método para Hacer un Constructo de Tubo de ICL

En el ámbito esterilizado de un mueble laminar de flujo, se formó la ICL en tubos de colágeno de ICL mediante los procesos siguientes. Se recortaron banderas linfáticas de la superficie serosa de la ICL. La ICL fue secada con toallitas absorbentes esterilizadas para absorber el exceso de agua del material y entonces fue esparcida sobre una hoja porosa de policarbonato y fue secada en la corriente de aire proveniente del mueble de flujo laminar. Una vez seca, la ICL fue cortada en pedazos de 28,5 mm X 10 cm para un injerto 2 de capas con aproximadamente una superposición del 20%. Para soportar la ICL en la formación de los tubos, un mandril cilíndrico de acero inoxidable con un diámetro de aproximadamente 4 mm fue cubierto con KRATON®, un material elástico de manguito que facilita la retirada del tubo formado de colágeno del mandril y no se adhiere ni reacciona con la ICL.

El aparato de formación de bandera de la invención fue utilizado para poner en contacto y adherir la orilla de una hoja de ICL a un mandril. La orilla larga de la ICL fue humedecida con agua esterilizada sobre el manguito alrededor del mandril y fue adherida al mandril y se dejó secar durante aproximadamente 15 minutos para formar una "bandera".

La máquina de rodadura de la invención fue utilizada para hacer rodar una hoja como bandera de ICL alrededor del mandril para formar un tubo de ICL. La ICL se hizo rodar alrededor del mandril y sobre sí misma una vuelta completa. Después de completar la rodadura, las burbujas de aire, pliegues y arrugas fueron alisados de debajo del material y entre las capas. Los mandriles y constructos rodados se dejaron asentarse en la corriente de aire proveniente del mueble de flujo laminar y se dejaron secar durante aproximadamente una hora en el mueble a temperatura ambiente, aproximadamente 20°C.

La solución química de entrecruzamiento de 1 mM EDC o 10 mM EDC entrecruzados/25% v/v de acetona en agua, en volúmenes de aproximadamente 50 mL de solución de entrecruzamiento por tubo, fue preparada inmediatamente antes de entrecruzamiento. Los tubos de ICL hidratada fueron entonces transferidos a alguno de dos vasos cilíndricos que contenían algún agente de entrecruzamiento. El vaso fue cubierto y se le permitió asentarse durante aproximadamente 18 ± 2 horas en una capucha de vapor, después de ese tiempo la solución de entrecruzamiento fue decantada y fue desechada. Los tubos de ICL fueron enjuagados entonces tres veces con agua esterilizada durante aproximadamente 5 minutos por aclarado.

Los tubos de ICL entrecruzado fueron entonces retirados del mandril tirando del manguito de Kraton del mandril desde un extremo. Una vez retirados, los tubos de ICL conteniendo el Kraton se dejaron secar durante una hora en una capucha de flujo laminar de aire. Una vez secado, el manguito fue retirado del paso interno de cada tubo de ICL tirando hacia fuera desde un extremo.

Los tubos de ICL fueron esterilizados en ácido peracético al 0,1% con pH de aproximadamente 7,0 por la noche según los métodos descritos en la patente de propiedad común de EE.UU. nº 5.460.962, cuya descripción se incorpora en esta memoria en su totalidad. Los tubos de ICL fueron entonces enjuagados de solución de esterilización tres veces con agua esterilizada durante aproximadamente 5 minutos por enjuague. Los tubos de colágeno de ICL esterilizados con ácido peracético fueron secados entonces en una capucha de flujo laminar y entonces fueron empaquetados en tubos cónicos esterilizados de 15 mL hasta la implantación.

Aunque la precedente invención haya sido descrita con algún detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad y comprensión, será obvio para un experto en la técnica que pueden practicarse determinados cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para formar un constructo de tubo a partir de una matriz de hoja plana, dicha matriz es una matriz de tejido procesado o una matriz reconstituida, que comprende
un pedestal (51) que soporta dos soportes opuestos (52) y expandiéndose entre los soportes opuestos hay un mandril (24), una varilla porosa (55), y un rodillo (60) cargado por resorte mantenido con disposición en paralelo;
- 5 una guía para la alineación y el acoplamiento del mandril (24) en los soportes opuestos (52); y,
unos medios para impartir una fuerza tangencial sobre la matriz de hoja plana para impedir el arrugamiento; en donde la varilla porosa (55) tiene un paso interno que discurre por su longitud y tiene unos poros que se comunican entre el paso interno de la varilla porosa a través de la superficie de la varilla para que el agua pase uniformemente a través;
- 10 en donde el rodillo (60) cargado por resorte discurre a lo largo de la longitud de la varilla porosa (55) creando una línea de contacto entre el rodillo (60) y el mandril (24); y,
en donde el mandril (24) recibe el contacto de una hoja plana de matriz y es rotado de tal manera que partes sucesivas de la matriz contactan con la varilla porosa (55) y son humedecidas un poco por el agua que pasa a través de los poros de la varilla porosa (55) y se envuelve alrededor del mandril (24) para formar un constructo de tubo.
- 15 2. El aparato de la reivindicación 1, que comprende además:
un dispositivo de sujeción hueco (57) por encima del nivel de la varilla cerámica (55), el dispositivo de sujeción hueco (57) tiene unos agujeros mecanizados que se comunican entre el interior y el exterior del dispositivo de sujeción hueco.
- 20 3. El aparato de la reivindicación 2, en donde:
el dispositivo de sujeción hueco (57) tiene una pluralidad de agujeros en la cara hacia el rodillo (60) cargado por resorte; y
el dispositivo de sujeción hueco (57) tiene un orificio en un extremo para la conexión de una fuente de vacío.
- 25 4. El aparato de la reivindicación 1, que comprende además:
una varilla perpendicular (62) en donde, en cada soporte (52), el rodillo (60) cargado por resorte recibe el contacto de un extremo de una varilla perpendicular (62) cargada por un resorte en espiral contenido en el soporte.
- 30 5. El aparato de la reivindicación 4, que comprende además:
unas varillas, primera y segunda, de extensión (67); una barra sólida (68); y
unos alojamientos, primero y segundo, (64) de resorte; en donde la varilla perpendicular (62) pasa a través de cada soporte (52) a través de la varilla de extensión (67) y la varilla perpendicular (62) puede desacoplarse del rodillo (60) cargado por resorte mediante el acoplamiento de la barra sólida (68) entre los extremos de las varillas, primera y segunda, de extensión (67) y los alojamientos, primero y segundo, (64) de resorte.
- 35 6. El aparato de la reivindicación 3, que comprende además:
un miembro de guía (70) en cada uno de los soportes opuestos, el miembro de guía (70) tiene un surco con forma de L de tal manera que la parte superior del miembro de guía está abierta para alojar un extremo del mandril (24) y el fondo del miembro de guía alinea el mandril para acoplar el mandril contra la varilla porosa (55).
- 40 7. El aparato de la reivindicación 6, en donde:
cuando el rodillo (60) cargado por resorte es desacoplado, los miembros de guía (70) están abiertos para la inserción del mandril (24) entre los soportes opuestos (52); y
cuando los miembros de guía (70) están cargados con el mandril (24) y el rodillo (60) cargado por resorte está acoplado, el rodillo presiona contra el mandril en un lado de tal manera que el mandril contacta con la varilla cerámica en el lado opuesto.
- 45 8. El aparato de la reivindicación 6, que comprende además:
una fuente de vacío; y
una fuente de agua; en donde, antes de que los miembros de guía (70) sean cargados con el mandril (24), las fuentes de vacío y de agua son activadas de modo que se aspira aire a través de los agujeros en el dispositivo de

sujeción hueco (57) al interior del dispositivo de sujeción hueco y se pasa agua desde el paso interno del tubo poroso (55) a su superficie.

- 5 9. Un método para formar un constructo de tubo a partir de una matriz de hoja plana utilizando el aparato de la reivindicación 1, en donde dicha matriz es una matriz de tejido procesado o una matriz reconstituida, que comprende:

poner como bandera la matriz de hoja plana alineando el mandril (24) a lo largo de una orilla de la hoja y poniéndola en contacto con la hoja de modo que la matriz de hoja plana y el mandril se adhieran,

- 10 hacer rodar la matriz como bandera de hoja plana alrededor del mandril (24) mientras unas partes sucesivas de la matriz contactan con la varilla porosa (55) y llegan a humedecerse levemente por el agua que pasa a través de los poros de la varilla porosa (55), y mientras tanto mantener una tensión uniforme en la hoja y alisar las burbujas o arrugas utilizando el rodillo (60) cuando se hace rodar sobre el mandril hasta que la hoja contacta y se superpone a sí misma en cierta medida para formar una región de unión que mantiene el tejido en una forma tubular.

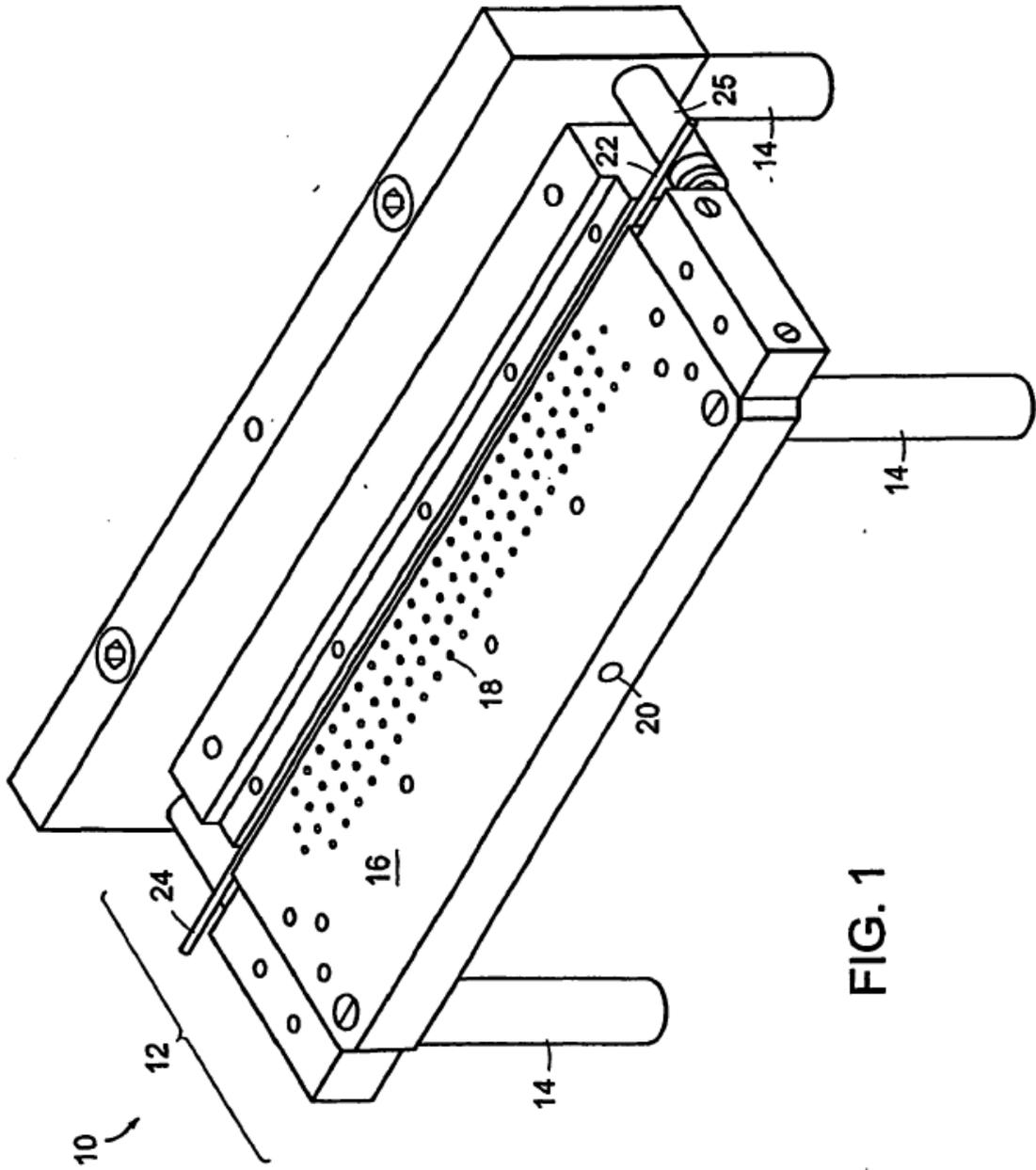


FIG. 1

