

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 558**

51 Int. Cl.:
A61F 2/02 (2006.01)
A61B 17/11 (2006.01)
A61F 2/24 (2006.01)
D04H 1/728 (2012.01)
D04H 1/42 (2012.01)
D04H 13/00 (2006.01)
A61L 27/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05740692 .8**
96 Fecha de presentación: **28.04.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1740747**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.2007**

54 Título: **Preforma fabricada por electro-hilado, procedimiento para su fabricación y utilización de dicha preforma**

30 Prioridad:
29.04.2004 NL 1026076

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.10.2012

73 Titular/es:
**TECHNISCHE UNIVERSITEIT EINDHOVEN
(100.0%)
DEN DOLECH 2
5612 AZ EINDHOVEN, NL**

72 Inventor/es:
BAAIJENS, FRANCISCUS, PETRUS, THOMAS

74 Agente/Representante:
ARPE FERNÁNDEZ, Manuel

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).

ES 2 389 558 T3

DESCRIPCIÓN

Preforma fabricada por electro-hilado, procedimiento para su fabricación y utilización de dicha preforma.

- 5 [0001] La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de una preforma por medio de un proceso de electro-hilado. La presente invención también se refiere a la utilización de una preforma obtenida de acuerdo con el presente procedimiento, como también a un procedimiento para el crecimiento de tejidos humanos o animales en un sustrato.
- 10 [0002] La solicitud de patente de Estados Unidos Nº 2002/0173213 revela un objeto a modo de fibra capaz de descomponerse o absorberse biológicamente, fabricado por electro-hilado. Dicho procedimiento solo puede ser usado para fabricar objetos esencialmente planos, tales como membranas, mientras que son las preformas tridimensionales fabricadas por electro-hilado precisamente las que tiene gran demanda.
- [0003] Por consiguiente es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para fabricar una preforma por electro-hilado, a partir de la que puedan fabricarse objetos tridimensionales.
- [0004] Otro objeto de la presente invención es proporcionar una preforma que pueda ser usada para el crecimiento en el mismo de tejido humano o de animal.
- 15 [0005] Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar un sustrato para un implante artificial, en particular para una válvula cardíaca o una conexión en forma de T para vasos sanguíneos.
- [0006] Uno o más de los objetos antes indicados pueden lograrse mediante la utilización del procedimiento como el indicado en el preámbulo, que está caracterizado etapas consistentes en:
- 20 a) proporcionar un molde compuesto de, al menos, dos submolde, cuyos submolde comprenden exclusivamente superficies esencialmente convexas;
- b) aplicación por electro-hilado de al menos, una capa de fibra a la superficie de, al menos, uno de los submolde de la etapa a);
- c) combinar, al menos, un submolde de la etapa a) y al menos un submolde de la etapa b);
- 25 d) aplicación por electro-hilado de, al menos, una capa de fibra a la superficie del conjunto de la etapa c) para obtener la preforma.
- [0007] La ventaja del presente procedimiento es que hace posible obtener una preforma que tiene una forma tridimensional deseada, utilizando un proceso de electro-hilado, mediante conversión de la forma tridimensional pretendida en un molde, cuyo molde se subdivide en un pluralidad de submolde. Los citados submolde tiene una configuración espacial tal que, además de las partes planas habituales, comprenden exclusivamente superficies esencialmente convexas.
- 30 [0008] Los presentes inventores han encontrado que cuando una capa de fibra es aplicada a un blanco que tiene una forma tridimensional compleja, a saber convexa, cóncava y partes planas, por medio de un proceso de electro-hilado se dan problemas en la formación de la capa de fibra, ya que parece no ser posible formar una capa de fibra uniforme, porque entre los bordes cóncavos del molde se forman fibras extra. Por tanto, es difícil proporcionar dichas superficies cóncavas con una capa de fibra de uniforme, siendo dicha capa de fibra uniforme muy deseada en la práctica.
- 35 [0009] Los problemas anteriormente indicados han sido resuelto por medio de las etapas a) hasta d) del presente procedimiento, en donde la propia presencia de superficies cóncavas se elude mediante la subdivision del molde en una pluralidad de submolde, cuyos submolde están construidos de tal manera que dichos submolde no tienen ya ninguna forma cóncava pero que comprenden exclusivamente superficies esencialmente convexas además de las habituales partes planas.
- 40 [0010] Los diversos submolde de los que el molde es fabricado están construidos de tal manera que puedan ser combinados para formar el molde. Los submolde tiene una o más superficies que son contiguas a una o más superficies de los otros submolde, de tal manera que los mencionados submolde encajan a fin de formar conjuntamente el molde.
- 45 [0011] Puesto que las preformas que son usadas en la práctica tienen frecuentemente tanto superficies cóncavas como convexas, no es posible hasta el momento producir tales preformas tridimensionales complejas con una capa de fibra uniforme mediante revestimiento del molde por medio de un proceso de electro-hilado.
- 50 [0012] Los presentes inventores han encontrado, sin embargo, que es posible obtener la preforma deseada mediante la subdivision del molde en una pluralidad de submolde, donde cada submolde comprende principalmente superficies esencialmente convexas además de las partes planas habituales que ya están presentes. Posteriormente dichos submolde pueden ser dotados de capas de fibra en una o más etapas, tras lo cual, dichos submolde provistos de capas de fibra pueden unirse conjuntamente y ser provistos como un todo con una capa de fibra adicional a fin de

fortalecer el conjunto.

[0013] Los submoldes están fabricados de un material tal un como metal que es apropiado para su utilización con electro-hilado. Sin embargo, también pueden usarse otros materiales apropiados.

5 **[0014]** Los submoldes pueden ser macizos o parcialmente huecos. Si los submoldes son parcialmente huecos, tendrán una superficie exterior cerrada. Los submoldes o los moldes pueden proporcionarse con uno o más huecos en los que se pueden encajar elementos de sujeción, cuyos elementos de sujeción, pueden usarse para posicionar correctamente los submoldes o el molde durante el proceso de electro-hilado.

10 **[0015]** La(s) capa(s) de fibra es (son) aplicadas a la superficie del submolde/molde, cuya superficie se entiende que es la superficie exterior del submolde/molde. Se prefiere proporcionar una gran parte del submolde/molde con al menos una capa de fibra. Sin embargo, también es posible proporcionar solo parte de la superficie del submolde/molde con al menos una capa de fibra. Por tanto, es posible, por ejemplo, no proporcionar parte del submolde/molde que comprende el soporte y/o la parte utilizada para posicionar el submolde/molde durante el proceso de electro-hilado con al menos una capa de fibra.

15 **[0016]** En una realización específica de la presente invención, al menos dos capas de fibra son aplicadas en la etapa b), a saber, primero un capa de fibra V y posteriormente un capa de fibra W, teniendo la capa de fibra V y la capa de fibra W tasas de descomposición biológica mutuamente diferentes. Dicha tasa de descomposición puede ser medida por ejemplo de acuerdo con procedimientos estándar, cuyos procedimientos no serán explicado aquí en mas detalle.

20 **[0017]** Preferiblemente, la descomposición biológica de la capa de fibra V tiene lugar más rápidamente que la de la capa de fibra W. De esta manera, la capa externa W de la capa de fibra común proporciona la resistencia requerida, mientras que la capa interna de la fibra V puede ser sustituida por tejido natural.

25 **[0018]** De acuerdo con otra realización preferida, en la etapa b) en la etapa b)se utiliza una capa de fibra N, utilizándose una capa de fibra M en la etapa d), siendo la descomposición biológica de la capa de fibra M más rápida que la de la capa de fibra N. En este caso, también, la capa de fibra N actúa para proporcionar estabilidad, mientras que la capa de fibra M, que es aplicada como la capa externa para mantener juntas las capas de fibra individuales de los submoldes, se descompondrá más rápidamente.

[0019] En una realización adicional de la presente invención, se proporciona más de dos capas de fibra, cuyas fibras pueden ser seleccionadas individualmente a partir de las capas de fibra V, W, N y M.

30 **[0020]** Cualquier material de fibra que pueda ser procesado por electro-hilado puede ser utilizado como el material para la capa de fibra. Por ejemplo, es posible utilizar como material de fibra, materiales poliméricos, en particular materiales poliméricos compatibles biológicamente.

35 **[0021]** Otra realización especialmente preferida se refiere a la utilización de una capa de fibra que comprende fibras compuestas de, al menos, dos componentes, donde los diferentes componentes tienen tasas de descomposición biológica mutuamente diferentes. La fibra consiste en un componente a dispuesto de forma secuencial y un componente b, por ejemplo, de modo que se obtiene una fibra que muestra una composición repetitiva -a-b-a-b-a-b-. Cuando es utilizada dicha capa de fibra, uno de los dos componentes se descompondrá después de algún tiempo, de modo que quedará un conjunto de fibras discontinuas, a saber las fibras del componente que tiene la tasa de descomposición menor. Las fibras discontinuas, que siguen presentes, contribuyen a la resistencia mecánica del tejido natural recién formado, mientras el tejido crece, lo cual no es posible cuando se fabrica una capa de fibra que solo contiene un componente de descomposición lenta.

40 **[0022]** Una ventaja de la utilización de una capa de fibra que consista en fibras compuestas de dos componentes está en el hecho de que cuando se utiliza una preforma fabricada de dichas fibras para implantes en pacientes jóvenes, nos se requieren cirugías ulteriores para cambiar el implante por otro implante mayor. Después de todo, el implante producido de acuerdo con la presente invención puede crecer con el implante.

45 **[0023]** La presente invención también se refiere a la utilización de una preforma obtenida con el presente procedimiento como un substrato para crecimiento en el mismo, de tejido humanos o animal. La capa de fibra que ha sido aplicada por electro-hilado es una red porosa en donde las células pueden crecer. Posteriormente, el substrato con las células que han crecido pueden ser acto seguido implantado en el cuerpo en la posición deseada. Una pluralidad de realizaciones preferidas son definidas en las sub-reivindicaciones y serán explicadas en mayor detalle más adelante.

50 **[0024]** La presente invención se refiere además a un procedimiento para el crecimiento de tejido humano o animal en un substrato, donde la presente preforma es usada como substrato. De esta manera, la preforma obtenida por electro-hilado puede proporcionarse con una capa de tejido humano o animal. Por tanto, puede obtenerse a través de incubación de una célula humana o animal, un implante que puede ser utilizado para su implantación en el cuerpo humano o animal. Dicha incubación puede llevarse a cabo en un bioreactor, por ejemplo, en donde está presente una solución de substrato específica, en cuya solución de substrato está presente la célula a desarrollar. Dicha incubación puede llevarse a cabo bajo condiciones apropiadas de temperatura, tiempo, pH y similares para optimizar el crecimiento celular. Esto será explicado más adelante en mayor detalle.

55

[0025] La presente invención será ahora explicada en mayor detalle por medio de la descripción de varias realizaciones preferidas, en donde se hace referencia a los dibujos adjuntos. La presente invención no está limitada, sin embargo, a tales realizaciones específicas.

Breve descripción de los dibujos

5 **[0026]**

La figura 1a muestra 3 submoldes de un molde para una válvula cardíaca artificial de tres membranas.

La figura 1b muestra una vista en sección de un conjunto de los submoldes de la figura 1a que han sido proporcionados por electro-hilado con una capa de fibra.

10 La figura 2a muestra un conjunto de tres submoldes de la figura 1a y de los submoldes complementarios para obtener una válvula cardíaca completa, mientras las figura 2b es una vista en sección de los submoldes de la figura 2a que deslizan uno dentro de otro.

La figura 2c es una vista en sección de un molde entero para la válvula cardíaca que comprende capas de fibra obtenidas después de electro-hilado.

15 Las figuras 3a y 3b son respectivamente una vista en planta superior y una vista lateral de una preforma obtenida de acuerdo con la presente invención mediante la utilización de los moldes de las figuras 2a a 2c.

La figura 4a muestra un molde de acuerdo con otra realización de la presente invención, una pieza en forma de T para conectar dos o más vasos sanguíneos. Las figura 4b y 4c muestran dos posibles realizaciones de un submolde.

20 **[0027]** La presente invención será ahora explicada en más detalle con referencia a los dibujos, que muestran realizaciones específicamente preferidas de la presente invención. Una preforma entre otras cosas está fabricada, para funcionar como molde para una válvula cardíaca (figuras 1 a 3). Los dibujos muestran un molde para una válvula cardíaca que comprende tres membranas; sin embargo, de acuerdo con la invención también pueden fabricarse otros tipos de válvulas con más o menos membranas

25 **[0028]** La figura 1a muestra tres submoldes 1, cada uno de los cuales comprende una superficie superior 2 y dos superficies de contacto 3, dichos submoldes son proporcionados de forma separada, cada uno con una capa de fibra, por medio de un procedimiento de electro-hilado. Los citados tres submoldes están contruidos de tal manera que estos submoldes comprenden de manera exclusiva superficies esencialmente convexas, además de las habituales partes planas. Debe ser entendido que el sub-molde 1 no tiene ninguna superficie cóncava, para que el mencionado electro-hilado lleve/derive a una capa de fibra uniforme. Los submoldes 1 están configurados para encajar conjuntamente para formar el molde.

30 **[0029]** La figura 1b es una vista en sección de los tres submoldes 1 de la figura 1a, que muestra el submolde después de que una capa de fibra 4 haya sido aplicada a cada uno de los submoldes 1 individuales. Los submoldes 1 han sido combinados posteriormente en un conjunto 5 por el posicionamiento de las superficies de contacto 3 apoyadas mutuamente. La parte 6 es denominada superficie de cooptación, la cual es muy importante para la obtención de una válvula cardíaca artificial que funcione adecuadamente. El hecho es que dicha superficie de cooptación asegura que las membranas se junten entre s, después de la incubación de la preforma con la célula humana o animal para obtener una la válvula cardíaca biológica final. Ya que durante la incubación puede producirse un cierto grado de contracción de la preforma, es importante que esta presente un canto extra (superficie de cooptación) en una de las membranas, de tal manera que dicha superficie de cooptación 6 pueda prevenir la formación de brechas/aberturas/huecos entre las membranas cuando se produce la contracción, ya dichas brechas/aberturas/huecos pueden llevar a una válvula cardíaca con fugas. Tal superficie de cooptación no se obtiene si se utiliza un molde individual para una válvula cardíaca en lugar de tres submoldes 1 de conformidad con la invención.

40 **[0030]** La figura 2a muestra el conjunto 5 de los submoldes 1 proporcionados con una capa de fibra (no mostrada). El conjunto 5 se mantiene unido por medio de una construcción en forma de anillo 7, pero también es posible, por supuesto, usar otros medios convencionales. Además se muestra un submolde complementario 8, que puede ser situado en el extremo del conjunto 5 con un ajuste preciso y apretado/cerrado.

45 **[0031]** El modulo entero de la válvula cardíaca como se muestra en la figura 2b consiste en el conjunto 5 de tres submoldes 1 proporcionados con una capa de fibra, una construcción en forma de anillo 7 y el submolde 8. En la próxima etapa (d) del procedimiento, el molde entero será provisto de una capa de fibra 9 por electro-hilado.

50 **[0032]** La figura 2c es un vista en sección del molde después de la etapa c), que muestra los submoldes 1, 8 con la superficie superior 2 y las capas de fibra 4,9. La figura muestra además la superficie de cooptación 6, que forma parte de la capa de fibra 4, membranas 4, asimismo formando parte de la capa de fibra 4, cuya membrana 10 esta formada en la parte superior de la superficie 2 del submolde 1.

[0033] Las figuras 3a y 3b son vistas de la preforma obtenida de este modo después de que submoldes 1,8 hayan sido retirados. Los submoldes citados pueden ser retirados cuidadosamente de la capa de fibra(s) uno por uno. Dicha

5 retirada puede tener lugar a mano, por ejemplo. Además, se retira parte de la capa de fibra 4 de la parte interior de la superficie de contacto 3, a excepción de la superficie de cooptación 6, que es mantenida. La figura 3a es una vista en planta superior y la figura 3b es una vista lateral de la preforma después de que los submoldes 1,8 hayan sido retiradas, mostrando las membranas 10, la capa de fibra 4 (línea continua) y la capa de fibra 9 (línea de puntos), mientras la figura 3b también muestra la superficie de cooptación 6.

10 **[0034]** Aunque la producción de una válvula cardíaca ha sido ya extensivamente descrita en la literatura, con la solicitud de patente N° 2002/0173213, revelando la utilización de una válvula cardíaca fabricada de aleaciones de metal, dichas válvulas cardíacas tiene el inconveniente de que se implanta en el cuerpo un material que no produce naturalmente el cuerpo (aleación de metal), donde permanecerá permanentemente.

15 **[0035]** Por consiguiente la presente invención tiene como ventaja que la preforma a modo de fibra puede obtenerse en forma de válvula cardíaca, comprendiendo dicha preforma componentes capaces de descomponerse o absorberse de forma biológica.

20 **[0036]** La preforma a modo de fibra obtenida de acuerdo con la presente invención puede ser incubada con células humanas o animales, que son capaces de crecer en la estructura abierta tipo fibra. Para este fin, la presente preforma a modo de fibra se transfiere a un recipiente en el que esta presente un medio de crecimiento/ desarrollo de células habitual, al que se añaden posteriormente las células humanas o animales. De esta forma se obtiene un implante artificial proporcionado con tejido humano o animal basado en la presente preforma a modo de fibra.

25 **[0037]** Por tanto, el implante obtenido puede ser implantado en un cuerpo humano o animal. Existe la posibilidad de que la preforma se descomponga parcial o completamente durante el cultivo del tejido humano o animal, pero también existe la posibilidad de descomposición de la preforma continué o comience después del implante. Por tanto, para la preforma es preferible utilizar de acuerdo con la invención un material capaz de descomponerse o absorberse, de modo que la preforma se habrá descompuesto de forma esencialmente completa después de algún tiempo, que ha sido remplazada por tejido natural, de modo que en el cuerpo estará presente un implante enteramente natural en contraste con las válvulas cardíacas de metal de acuerdo con el estado de la técnica.

30 **[0038]** Otra realización de la invención se refiere al a la utilización de la presente preforma como substrato para conectar uno o más vasos sanguíneos, como se muestra en la figura 4. Cuando son conectados por sutura uno o más vasos sanguíneos, de forma frecuente se producen fugas/perdidas, porque es un procedimiento complejo y los vasos sanguíneos son tan pequeños y de forma circular que suturarlos es problemático. Por consiguiente, hay necesidad de una pieza en forma de T que pueda utilizarse para conectar dos o ms vasos sanguíneos.

35 **[0039]** La figura 4a muestra un molde de una pieza en forma de T 14 proporcionado con dos ramas 12, 13 para unir dos vasos sanguíneos.

40 **[0040]** La figura 4b muestra un submolde 14 que, en combinación con una imagen especular del mismo (no mostrado), forma el molde completo para la pieza en forma de T. Debe entenderse que el submolde 14 no comprende ninguna superficie cóncava, para que el procedimiento de electro-hilado proporcione una capa de fibra uniforme. Los dos submoldes 14 están proporcionados de forma separada con una capa de fibra por electro-hilado, y por consiguiente los dos submoldes proporcionados con una capa de fibra se unen conjuntamente, después de lo cual, los submolde por tanto unidos son conectados/entrelazados mutuamente, por ejemplo por medio de tubos previamente formados por electro-hilado o proporcionando un capa de fibra extra por electro-hilado

45 **[0041]** Una alternativa a la geometría del submolde 14 antes indicada es mostrada en la figura 4c, en donde el submolde 17 consiste en una placa plana 15 con la misma figura geométrica 16 como se muestra en la figura 4b 14 presente en la misma. Este molde proporcionará una distribución satisfactoria de las fibras. Una vez que la capa de fibra ha sido aplicada al submolde 17 por electro-hilado de acuerdo con la figura 4c, la capa de fibra puede ser retirada de la placa 15 a lo largo de las líneas de la figura geométrica 16, y posteriormente puede ser formado el molde final como se muestra en la figura 4a de la misma manera que la descrita anteriormente por la unión conjunta de las capas de fibra de dos submoldes.

[0042] De acuerdo con la invención una preforma para una conexión T 11 obtenida de esta manera puede utilizarse para el crecimiento de tejido humano o animal acto seguido y puede utilizarse para el implante de manera comparable al descrito anteriormente en relación a una válvula cardíaca.

50 **[0043]** Aunque la presente invención ha sido explicada a partir de dos realizaciones preferidas, es también posible utilizar la presente invención para producir otras preformas para ser utilizadas en la producción de implante para otras partes de cuerpo, tal como otras válvula en el corazón o vasos sanguíneos, o parte de articulaciones, por ejemplo rotulas, y demás.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de fabricación de una preforma por medio de un proceso de electro-hilado, caracterizado por las etapas consistentes en:
- 5 a) proporcionar un molde compuesto de al menos dos submolde, cuyos submolde comprenden exclusivamente superficies esencialmente convexas.
- b) aplicación por electro-hilado, de al menos una capa de fibra a la superficie de, al menos, uno de los submolde de la etapa a);
- c) combinar, al menos, un submolde de la etapa a) y, al menos, un submolde de la etapa b);
- 10 d) aplicación mediante electro-hilado, de al menos, una capa de fibra a la superficie del conjunto de la etapa c) para obtener la preforma.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa b) comprende dos subetapas:
- b1) aplicación por electro-hilado de la capa de fibra V a la superficie de, al menos, uno de los submolde de la etapa a) por electro-hilado;
- 15 b2) aplicación mediante electro-hilado de una capa de fibra W a la superficie de un submolde de la etapa b1) proporcionado con la capa de fibra V.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 caracterizado porque la descomposición biológica de la capa de fibra V tiene lugar más rápidamente que la de la capa de fibra W.
4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa b) se utiliza la capa de fibra N, utilizándose la capa de fibra M en la etapa d).
- 20 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque la descomposición biológica de la capa de fibra M tiene lugar más rápidamente que la de la capa de fibra N.
6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la capa de fibra comprende fibras, cuyas fibras están compuestas por, al menos, dos componentes, teniendo dichos componentes, tasas de descomposición biológica mutuamente diferentes.
- 25 7. Utilización de una preforma obtenida por utilizando uno o más de los procedimientos precedentes como un sustrato para el crecimiento en el mismo tejido humano o tejido animal.
8. Utilización de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque la mencionada preforma es un sustrato para una válvula cardíaca.
- 30 9. Utilización de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque la mencionada preforma es un sustrato para conectar uno o más vasos sanguíneos.
10. Procedimiento para crecimiento de tejido en un sustrato, que comprende la etapa de incubación de una preforma obtenida de acuerdo con uno o más de los procedimientos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 con células humanas o animales.

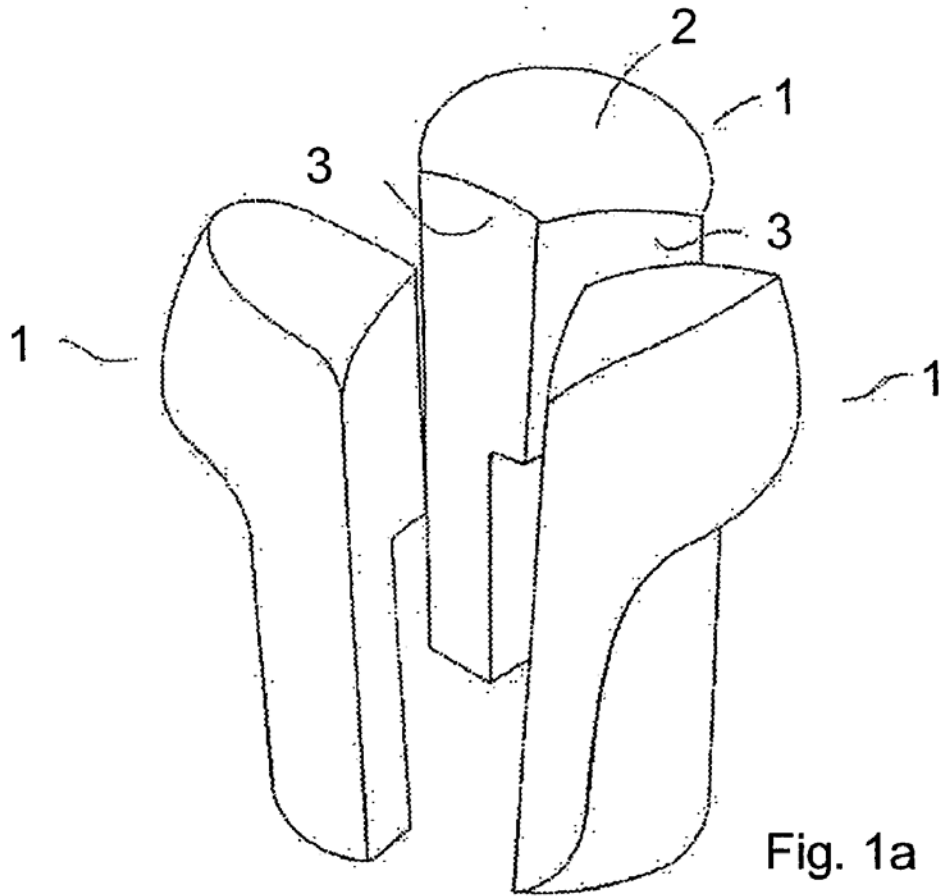


Fig. 1a

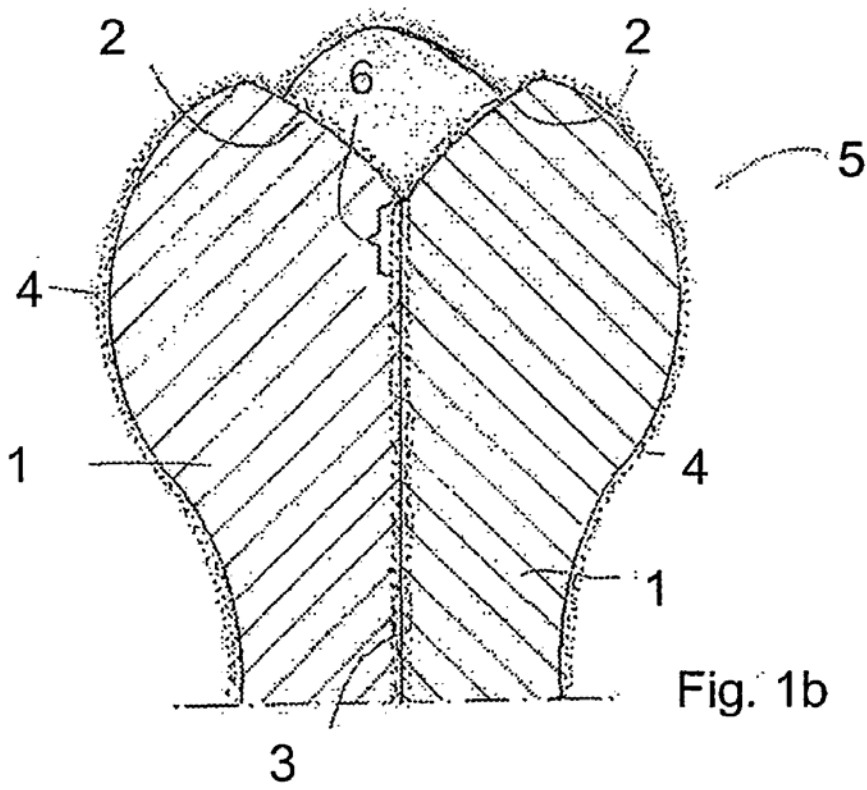
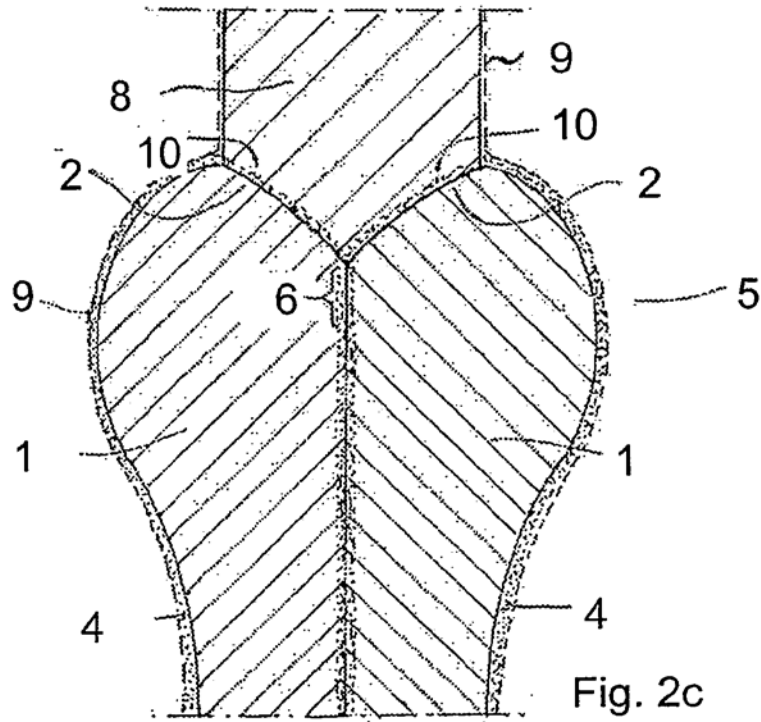
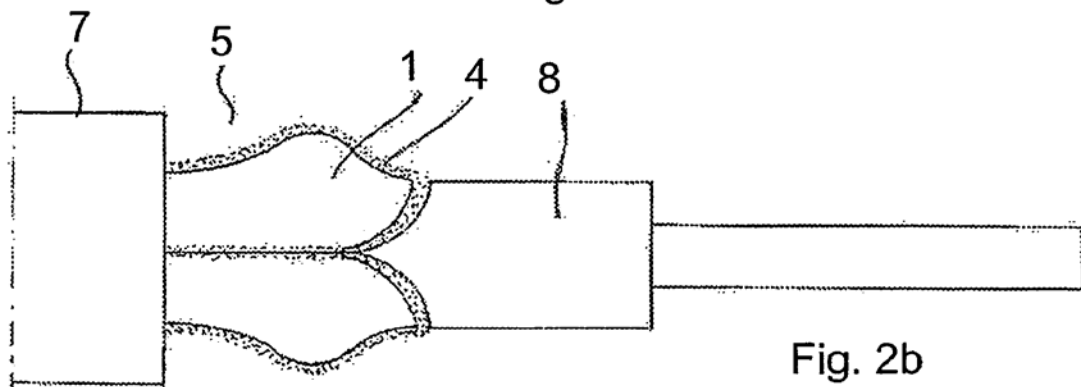
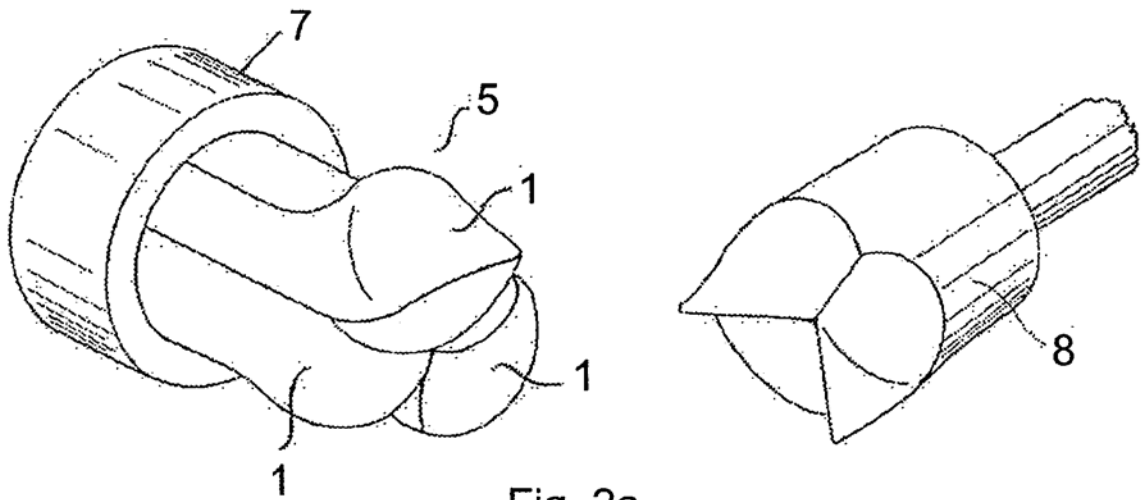
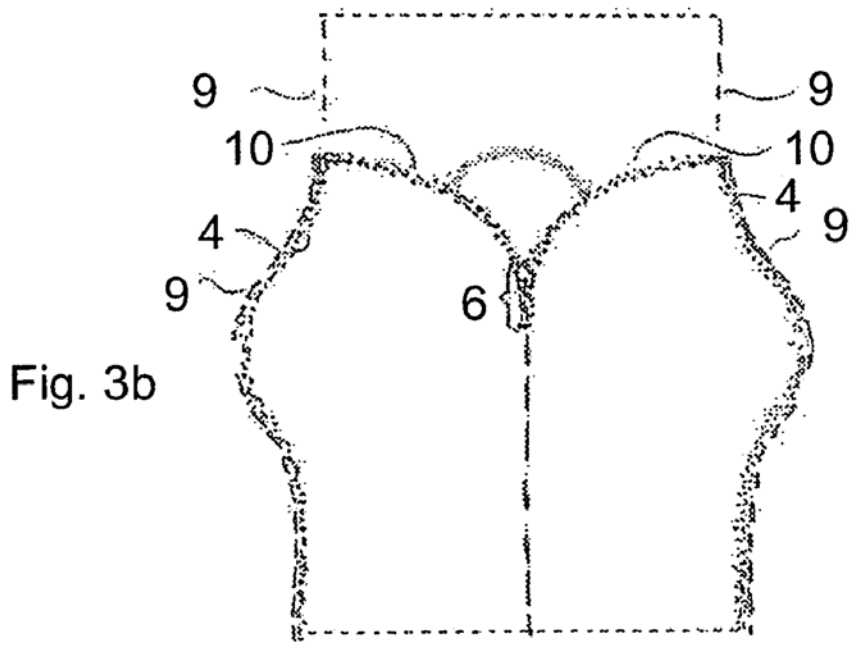
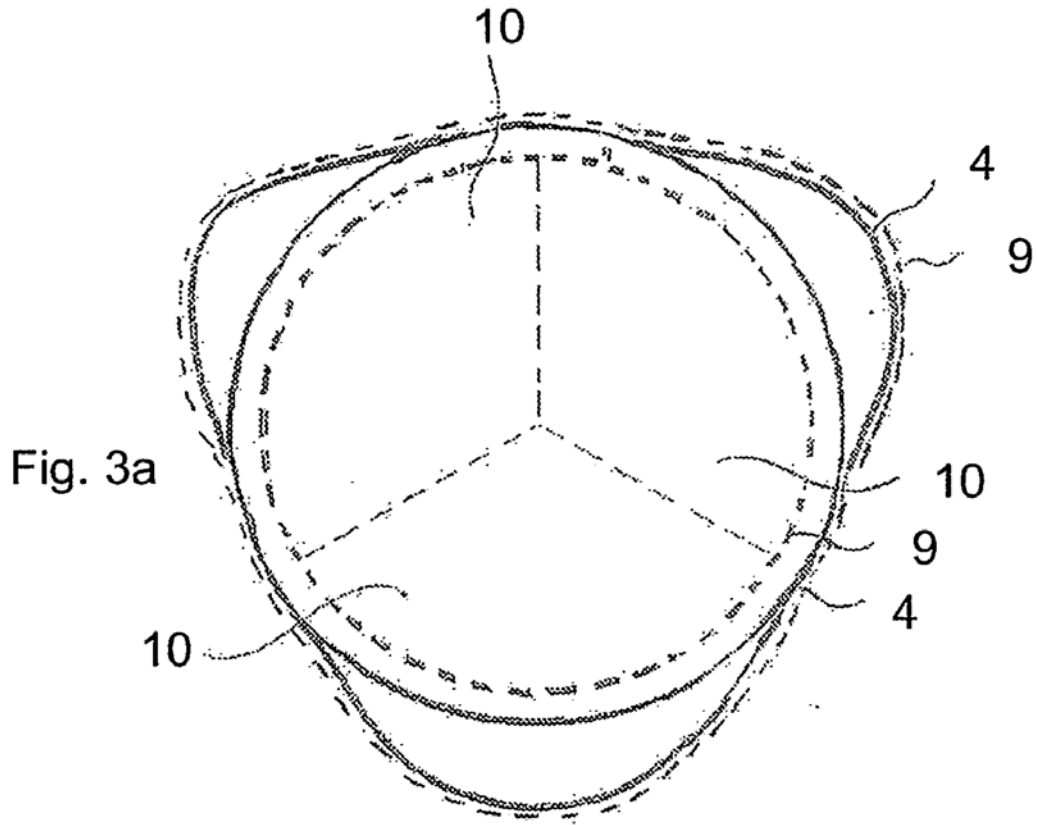


Fig. 1b





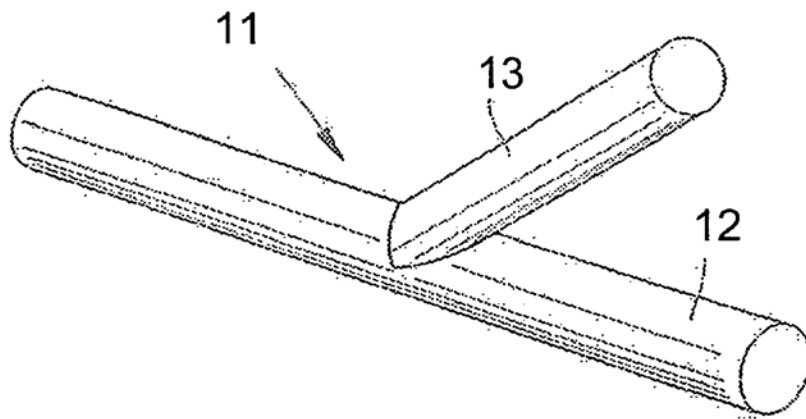


Fig. 4a

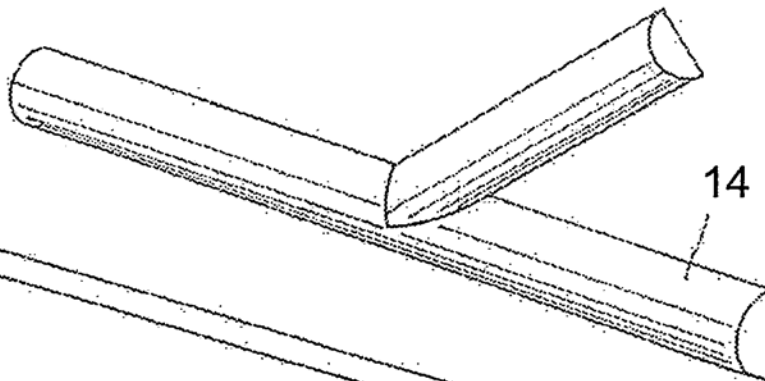


Fig. 4b

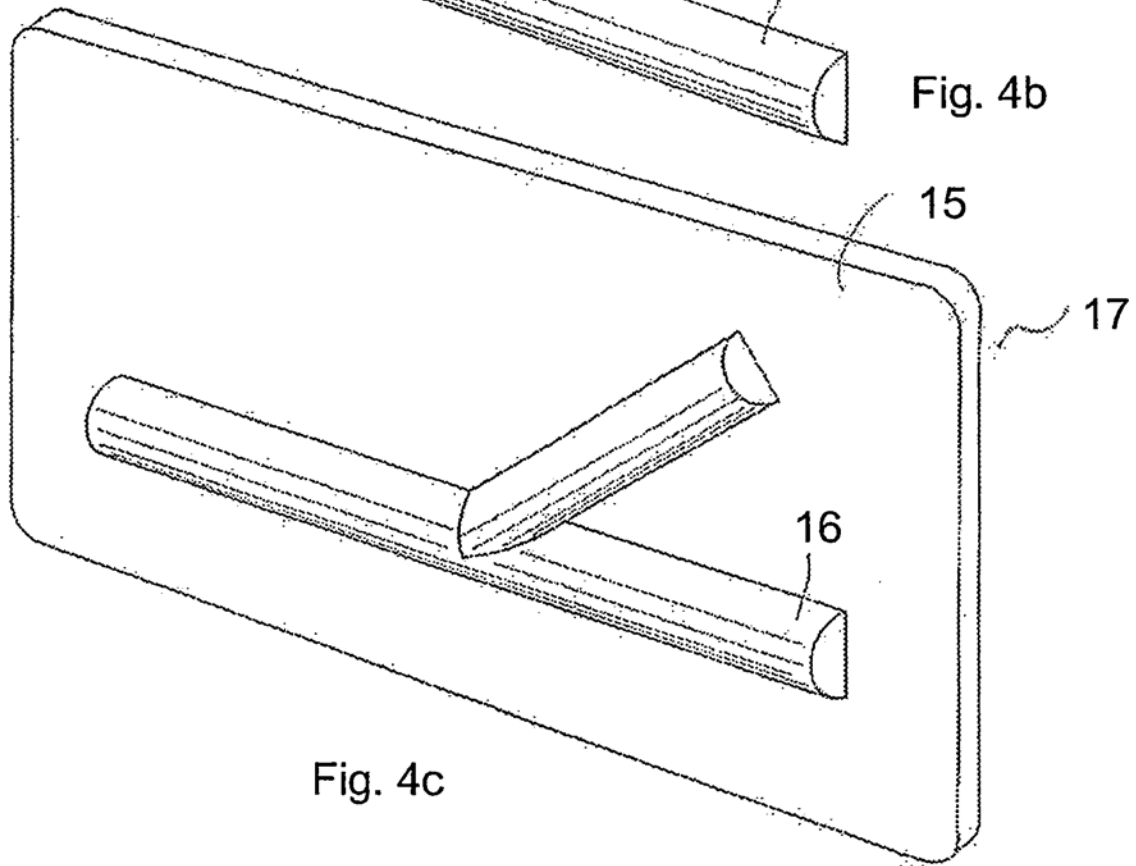


Fig. 4c

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citada por el solicitante lo es solamente para utilidad del lector, no formando parte de los documentos de patente europeos. Aún cuando las referencias han sido cuidadosamente recopiladas, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

5

Documentos de patente citados en la descripción

- US 20020173213 A [0002] [0034]