(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 563 305**

(51) Int. Cl.:

A61L 27/24 (2006.01)
A61L 27/56 (2006.01)
A61L 31/04 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2005 E 05250694 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 1561480**

(54) Título: **Dispositivo de colágeno y procedimiento de preparación del mismo**

(30) Prioridad:

09.02.2004 US 542968 P
27.04.2004 US 565747 P
30.09.2004 US 955835

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.03.2016

(73) Titular/es:

CODMAN & SHURTLEFF INC. (100.0%)
325 PARAMOUNT DRIVE
RYNHAM, MA 02767, US

(72) Inventor/es:

MACOMBER, LAUREL R.;
SOMMERICH, ROBERT E.;
SHENOY, VIVEK N. y
HALVORSEN, MATTHEW J.

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 563 305 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

Dispositivo de colágeno y procedimiento de preparación del mismo

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo de colágeno y a un procedimiento para preparar el mismo. Más específicamente, la presente invención se refiere a procedimiento para preparar un dispositivo de colágeno para su uso como un implante para reemplazar, reforzar o fortalecer el tejido corporal, una barrera de adhesión, o para su uso como un contacto corporal de breve duración para la retención de la humedad, hemostasia o protección de tejidos.

Antecedentes de la invención

El cerebro humano y la médula espinal están cubiertos con membranas meníngeas cuya integridad es crítica para el funcionamiento del sistema nervioso central. Cuando la integridad de las membranas meníngeas de una persona es comprometida intencional o accidentalmente, graves consecuencias se pueden derivar de ello, a menos que las membranas puedan ser reparadas.

La membrana meníngea comprende tres capas superpuestas de tejido, que son, en orden de fuera hacia dentro, la duramadre (o dura), la aracnoides y la piamadre. La reparación de las membranas meníngeas dañadas se ha centrado principalmente en construcciones implantables y / o reabsorbibles (conocidas como sustitutos durales) que son injertadas en la duramadre dañada y que están diseñadas para sustituir y / o regenerar el tejido dañado.

La US5997895(A) describe sustitutos durales que incluyen colágenos que se tratan y/o preparan para ser fisiológicamente compatibles y sustancialmente libres de virus y priones activos. Los sustitutos durales están en la forma de una esponja, una película, una matriz no tejida, un fieltro o una combinación de al menos dos de las formas anteriores. También se proporciona en la US5997895(A) un método para preparar sustitutos durales y un procedimiento para proporcionar el crecimiento del tejido meníngea.

Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a un procedimiento para preparar un dispositivo de colágeno para su utilización como un sustituto dural que tiene una pluralidad de poros en el que una mayoría de los poros tiene un diámetro de menos de 10 µm. Sorprendentemente, el dispositivo de colágeno de la presente invención tiene buenas propiedades de manejo, puesto que el dispositivo de colágeno es suficientemente flexible para adaptarse a superficies de forma irregular pero todavía es lo suficientemente rígido para que no se doble o se adhiera a sí mismo, a los instrumentos o a las manos enguantadas del practicante cuando están mojadas. Además, el dispositivo de colágeno de acuerdo con la presente invención tiene propiedades de resistencia muy buenas, tales como de resistencia a la tracción, lo que hace que sea muy fácil de ser manipulado por el médico. Además, el dispositivo de colágeno de acuerdo con la presente invención puede tener la misma forma o tamaño que los dispositivos de colágeno convencionales, tales como los injertos durales de colágeno disponibles actualmente, al mismo tiempo que sigue proporcionando al cirujano un dispositivo que tiene una resistencia y propiedades de manipulación superiores.

El dispositivo de colágeno de acuerdo con la presente invención es sustancialmente reabsorbible totalmente, a pesar de que la mayoría de sus poros tienen un diámetro de menos de 10 micrómetros. Sorprendentemente, los presentes inventores han encontrado que a pesar del hecho de que los expertos en la técnica creen que el tamaño de poro debe ser suficientemente grande (es preferido un diámetro de poro de 150 µm para los poros internos y es preferido de 70 µm para los poros de la superficie) para permitir que el crecimiento de tejidos meníngeos se infiltre en el mismo, el colágeno de la presente invención es reemplazado por tejido meníngeo que crece y es sustancialmente reabsorbible totalmente aunque una mayoría de sus poros tengan un diámetro de menos de 10 µm.

De acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención, un dispositivo de colágeno para su uso como un sustituto dural se prepara mezclando colágeno con agua purificada durante un periodo de tiempo suficiente para formar una mezcla. El pH de la mezcla se ajusta a un nivel de pH suficiente para solubilizar sustancialmente el colágeno. Una primera cantidad predeterminada de la mezcla se coloca en un recipiente. La mezcla es sometida a un proceso de liofilización y se conforma en un dispositivo de colágeno. El dispositivo de colágeno es también reticulado. El dispositivo de colágeno tiene una pluralidad de poros en los que una mayoría de los poros tienen un diámetro de menos de 10 µm. Para utilizar el dispositivo de colágeno como un implante para reemplazar, reforzar o fortalecer el tejido corporal, o para actuar como barrera de adhesión, el dispositivo de colágeno se pone en contacto con el tejido corporal y ese contacto se mantiene hasta que el dispositivo de colágeno es reabsorbido sustancialmente dentro del tejido corporal.

Breve descripción de los dibujos

La invención puede ser entendida más completamente a partir de la descripción detallada que sigue tomada en conjunto con los dibujos que se acompañan, en los que:

La figura 1 es un diagrama de flujo que ilustra un procedimiento de preparación de un dispositivo de colágeno de acuerdo con la presente invención;
Las figuras 2A, 2B y 2C son una vista en perspectiva inferior, una vista lateral y una vista superior, respectivamente, de un dispositivo de colágeno; y
Las figuras 3A - 3C muestran un dispositivo de colágeno hecho de un producto de capas múltiples o laminado.

Descripción detallada de la invención

Se entenderá que lo anterior es sólo ilustrativo de los principios de la invención, y que se pueden hacer varias modificaciones por los expertos en la técnica sin apartarse del alcance de la invención. Todas las referencias citadas en la presente se incorporan expresamente por referencia en su totalidad.

Un dispositivo de colágeno de acuerdo con la presente invención se prepara mezclando colágeno con agua purificada durante un periodo de tiempo suficiente para formar una mezcla. La proporción de colágeno con respecto al agua purificada se sitúa entre aproximadamente el 0,4% y el 5,0% en peso El pH de la mezcla se ajusta entonces a un nivel de pH suficiente para solubilizar sustancialmente el colágeno. Una cantidad predeterminada de la mezcla se coloca en un recipiente. La mezcla se conforma después en una lámina de colágeno por medio de un proceso de liofilización. La mezcla también podría estar conformada en un bloque, cilindro, u otra forma deseada, que en la presente memoria y a continuación se denominará colectivamente como una lámina de colágeno. La lámina de colágeno es reticulada a continuación. Durante la reticulación, la lámina de colágeno se expone preferiblemente a una forma líquida o de vapor de un agente de reticulación, tal como formaldehído o glutaraldehído. A continuación, la lámina de colágeno es ventilada si el agente de reticulación es vapor o reliofilizada si es líquido. Las etapas de formación de la mezcla en una lámina de colágeno y la reticulación pueden estar invertidas.

La lámina de colágeno resultante tiene una pluralidad de poros en la que una mayoría de los poros tienen un diámetro de menos de 10 µm, preferiblemente, más del 80% de los poros tienen un diámetro de menos de 10 µm. Más preferiblemente, más del 90% de los poros tienen un diámetro de menos de 10 µm. Incluso más preferiblemente, más del 95% de los poros tienen un diámetro de menos de 10 µm. Incluso todavía más preferiblemente, más del 98% de los poros tienen un diámetro de menos de 10 µm. E incluso más preferiblemente, aproximadamente todos los poros tienen un diámetro de menos de 10 µm.

La lámina de colágeno 100 se puede cortar en formas predeterminadas o conformar en formas predeterminadas que se conforman en tamaño. La lámina 100 tiene una superficie superior 102, una superficie inferior 104 y un borde periférico 106. El borde 106 de cada forma predeterminada puede estar biselado para permitir un perfil suave del borde cuando se humedece in situ, como se muestra en las figuras 2A - 2C. El ángulo del bisel D es preferiblemente de aproximadamente 30 a 75 grados con respecto a la vertical que pivota desde la superficie superior o inferior.

En una realización alternativa, antes de la reticulación, la lámina de colágeno puede ser comprimida por rodillos. La lámina de colágeno puede ser comprimida entre aproximadamente una mitad a un octavo del espesor original C de la lámina de colágeno.

En uso, para su uso como un sustituto dural o barrera de adhesión, o para el contacto de breve duración con el cuerpo para la retención de la humedad, hemostasia, o la protección de tejidos, la lámina de colágeno puede ser puesta en contacto con el tejido corporal. Cuando se usa como un implante, el contacto entre la lámina de colágeno y el tejido corporal se mantiene. Con el tiempo, que actualmente se estima en alrededor de nueve (9) meses, la lámina de colágeno es reabsorbida completamente. Cuando se coloca la lámina de colágeno en contacto con el tejido corporal, la lámina de colágeno no se pega o se adhiere a los instrumentos, incluyendo las manos del cirujano. También, si la lámina de colágeno necesita ser reposicionada, el cirujano puede hacerlo sin que la lámina de colágeno se rompa.

La lámina de colágeno tiene propiedades de resistencia muy buenas, tales como resistencia a la tracción, lo que la hace muy fácil de ser manipulada por el médico. En las pruebas realizadas de acuerdo con la norma ASTM 638, Tipo V, la lámina de colágeno de la presente invención tenía una resistencia media a la tracción superior a 41,4 kPa, oscilando desde 51,2 kPa a 67,3 kPa por lote, con un promedio de aproximadamente 60,3 kPa para todos los lotes evaluados. Las láminas de colágeno actualmente disponibles se ensayaron y tenían una resistencia media a la tracción de aproximadamente 41,4 kPa.

Un experto en la técnica reconocerá fácilmente que el dispositivo de colágeno descrito en la presente memoria descriptiva también se puede utilizar para administrar agentes biológicamente activos, tales como, por ejemplo, factores de crecimiento, células autólogas, médula ósea, antibióticos, agentes anticancerosos, y construcciones de genes y ADN .

El dispositivo de colágeno y procedimiento para prepara el mismo se puede usar para proporcionar un componente de un producto de capas múltiples o laminado, como se ilustra en las figuras 3A - C. La lámina de colá-

geno 100 puede incluir una o más capas o laminados 110, 112 como se muestra (la figura 3A muestra un laminado, y las figuras 3B y 3C muestran dos laminados). La lámina de colágeno descrita puede ser laminada o unida de otra manera a uno o varios de entre los siguientes: película, fieltro, matriz tejida o no tejida, malla o una segunda lámina de colágeno. Por ejemplo, una lámina de colágeno como se ha descrito se puede combinar con una película impermeable para proporcionar una construcción estanca. La construcción final de capas múltiples sería fabricada con el fin de mejorar una o varias de las siguientes características: resistencia de retención de suturas, impermeabilidad a los líquidos, duración de la resorción, características de manejo, rigidez, y / o propiedades de adhesión a los tejidos.

La lámina de colágeno puede incluir una capa de una película o matriz tejida en el momento de procesar la lámina de colágeno de manera que se incorpore dentro de los límites de la lámina de colágeno Un procedimiento alternativo sería aplicar la segunda capa a la lámina de colágeno por diversos procedimientos, incluyendo pero no estando limitado a, adhesivos, prensado con calor, y capas de combinación durante el procesamiento parcial de uno o ambos materiales. El producto laminado o de capas múltiples puede incluir cualesquiera materiales biocompatibles que pueden ser reabsorbibles, o pueden no serlo. Además, la capa añadida al dispositivo de colágeno puede tener agentes activos biológicos (por ejemplo, antibióticos, factores de crecimiento, factores de hemostasia, agentes anticancerosos) incorporados dentro de o sobre el material mientras que este puede estar en el dispositivo de colágeno, o puede no estar,

Las diversas dimensiones de las estructuras laminadas pueden variar de dimensiones coincidentes a una o múltiples capas que tienen dimensiones mayores o menores que una de las otras capas. De esta manera, las características preferentes de una capa pueden ser enfatizadas en una localización determinada como se desee, dependiendo de los requisitos del procedimiento quirúrgico.

Ejemplo

Haciendo referencia a continuación a la figura 1, se ilustra un ejemplo no limitativo de un dispositivo de colágeno hecho de acuerdo con el procedimiento 10 para la preparación de un dispositivo de colágeno de acuerdo con la presente invención. El procedimiento incluye una primera etapa 12 de adición de un polvo de colágeno a agua purificada preferiblemente en una proporción de aproximadamente 0,4% a 5,0% en peso de polvo de colágeno con respecto al agua purificada para hidratar el polvo de colágeno. Una proporción de aproximadamente 0,40% a aproximadamente 3,50% en peso es incluso más preferido. Aunque una relación de aproximadamente 0,60% a aproximadamente 1,20% en peso es la más preferida. El polvo de colágeno está disponible comercialmente en Datascope de 14 Phillips Parkway, Montvale, Nueva Jersey.

El colágeno hidratado se mezcla a continuación en la etapa 14 con el agua purificada durante un periodo de tiempo suficiente para formar una mezcla. Este período de tiempo es preferiblemente aproximadamente de tres (3) a seis (6) minutos. La mezcla se consigue preferiblemente en primer lugar con un mezclador relativamente suave suficiente para solubilizar el colágeno con un cizallamiento mínimo o sin cizallamiento de las fibras de colágeno. Este mezclador suave puede ser un mezclador Lightnin™ modelo L1U03 que mezcla con una velocidad de 0 a 1000 rpm y está comercialmente disponible en Lightnin, que es una unidad de General Signal Coolock, de Dublín, Irlanda.

Durante la mezcla, el pH de la mezcla se ajusta a un nivel de pH predeterminado en la etapa 16. En una realización, el nivel de pH predeterminado se encuentra preferiblemente entre aproximadamente 1,5 y 4,0, que es inferior al punto isoeléctrico de la mezcla. En otra realización, el nivel de pH predeterminado se encuentra preferiblemente entre aproximadamente 11,0 y 13,5, que es superior al punto isoeléctrico de la mezcla. En la iniciación del ajuste del pH, se inicia un temporizador, como se ilustra en la etapa 18. El pH de la mezcla se consigue preferiblemente mientras la mezcla está siendo mezclada con el mezclador suave a una velocidad de mezclado de entre aproximadamente 400 y 1000 rpm con un pH de aproximadamente 3,0 – 3,2. Para ajustar el pH, se añade preferiblemente HCl 1,0 N a la mezcla. Por supuesto, aunque se usa preferiblemente ácido clorhídrico para ajustar el pH de la mezcla, se pueden usar otros ácidos, tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido láctico, o ácido fosfórico.

La etapa de ajuste del pH se consigue preferiblemente sin sobrepasar el nivel de pH predeterminado. Si se sobrepasase el nivel de pH, entonces tendría que ser añadido a la mezcla un aditivo tal como NaOH para elevar el nivel de pH. El hidróxido de sodio se utiliza preferiblemente para ajustar el pH de la solución de colágeno, aunque pueden ser utilizados otros hidróxidos, tales como, por ejemplo, otros hidróxidos de metales alcalinos o hidróxidos de amoniaco. Sin embargo, los presentes inventores han descubierto que la subida y la bajada o la bajada y la subida del pH de la mezcla pueden provocar una congelación inconsistente, lo cual puede afectar el tamaño de poro y la biocompatibilidad deseados debido al cambio en la fuerza iónica. Por lo tanto, rebasar el nivel de pH predeterminado no es preferido. Durante la etapa 16 de ajuste, se determina la cantidad de HCl añadido a la mezcla, el pH, y un cálculo del porcentaje de la concentración de sólidos, como se ilustra en la etapa 20.

Una vez que se alcanza el nivel de pH predeterminado en la etapa 16, la mezcla se continúa mezclando con el mezclador suave durante preferiblemente por lo menos una (1) hora en total de tiempo transcurrido desde el momento en que se añade el polvo al agua purificada en la etapa 12, como se ilustra en la etapa 22. El porcentaje de concentración de sólidos se encuentra preferentemente dentro del intervalo de 0,6% - 1,2%.

Después de mezclar con el mezclador suave, la mezcla se mezcla con un mezclador de cizallamiento, preferiblemente a una velocidad de mezclado de entre aproximadamente 8000 y 9000 rpm, como se ilustra en la etapa 24. La mezcla de cizallamiento funciona preferiblemente a una velocidad que es suficiente para romper mecánicamente el polvo de colágeno. Este mezclador de cizallamiento puede ser un mezclador Silverson™ que mezcla con una velocidad de 0 a 10.000 rpm y está comercialmente disponible en Silverson Machines Limited de Waterside Chesham Bucks, Inglaterra. El pH de la mezcla es ajustado adicionalmente preferiblemente mientras la mezcla se mezcla con el mezclador de cizallamiento a un pH de aproximadamente 3,4 – 3,6.

La viscosidad de la mezcla se mide en la etapa 26 preferiblemente con el inicio de la etapa de mezclado 24.

El pH se eleva para mejorar las propiedades de manipulación de la lámina. Este ajuste se consigue preferiblemente sin sobrepasar el nivel de pH predeterminado. Si se sobrepasa el nivel de pH, a continuación tendría que ser añadido un aditivo tal como HCl a la mezcla para reducir el nivel de pH.

Una vez que se ha completado la etapa 28, una cantidad predeterminada de la mezcla se coloca en un recipiente, como se ilustra en la etapa 30. Una cantidad suficiente de la mezcla se coloca en el recipiente de manera que el dispositivo de colágeno resultante tendrá un grosor suficiente para actuar como un sustituto dural, barrera de adhesión, o para un contacto de breve duración con el cuerpo para la retención de la humedad, hemostasia, o la protección de tejidos. La bandeja está hecha preferiblemente de un material plástico, tal como PETG. Sin embargo, las bandejas pueden estar hechas de vidrio, metal, cerámica, un material base revestido con una superficie no adherente tal como TEFLON® o metal pulido. Las bandejas también podrían ser conformadas con compartimentos individuales, estando conformado cada compartimento con la forma final deseada del dispositivo de colágeno. Por ejemplo, los compartimentos pueden ser cuadrados de 2,54 cm x 2,54 cm, con bordes biselados en cada borde. Por supuesto, se podrían hacer muchos tamaños o formas diferentes con o sin bordes biselados, incluso dentro de la misma bandeja, para satisfacer las necesidades del cirujano.

El recipiente se coloca en una cámara, como se ilustra en la etapa 32. En una realización actualmente referida, el recipiente puede ser colocado en un estante dentro de la cámara, y la plataforma tiene un mecanismo de control de temperatura para controlar la temperatura de la plataforma, y por lo tanto de la cámara. En la presente memoria descriptiva y a continuación, se hará referencia la temperatura de la cámara, pero un experto en la técnica reconocerá que esto incluye la temperatura del estante. El mecanismo de control de temperatura se regula de manera que la temperatura de la cámara sea preferiblemente mayor que la temperatura de cristalización de la mezcla. La superficie inferior del recipiente está preferiblemente aplanada para que se acople con la superficie aplanada de la superficie superior de la plataforma.

En una realización, la temperatura de la cámara puede estar a temperatura ambiente, que es de entre aproximadamente 15 a 25°C. En otra realización, la cámara puede estar a aproximadamente -3°C. En todavía otra realización, la temperatura de la cámara se puede ajustar muy por debajo de la temperatura de cristalización de la mezcla, a aproximadamente -50°C para congelar profundamente la mezcla cuando se coloca en la cámara. Si la temperatura es la temperatura ambiente, entonces la temperatura de la cámara se ajusta a una segunda temperatura predeterminada aproximadamente ligeramente por encima de la temperatura de cristalización de la mezcla durante aproximadamente un primero periodo de tiempo predeterminado, como se ilustra en la etapa 34. Preferiblemente, la segunda temperatura predeterminada es de -3°C a -5°C, y el primer período de tiempo predeterminado es de aproximadamente sesenta (60) minutos. La cámara se mantiene a la segunda temperatura predeterminada durante aproximadamente cuarenta y cinco (45) minutos.

La temperatura de la cámara es enfriada entonces a aproximadamente -45°C durante un período de aproximadamente una (1) hora, como se ilustra en la etapa 36. La cámara se mantiene preferiblemente a esta temperatura aproximada durante al menos treinta (30) minutos.

Se produce entonces un vacío en la cámara, hasta aproximadamente un primer nivel predeterminado suficiente para permitir la sublimación adecuada de los cristales de hielo y la cámara es evacuada, como se ilustra en la etapa 38. El vacío se puede producir mientras la temperatura de la cámara se mantiene a 45°C en la etapa 34. En una realización ejemplar actualmente preferida, la cámara se evacua a aproximadamente 6,66 a 33,33 Pa (50-250 mTorr). La sublimación de los cristales de hielo produce como resultado la formación de una lámina de colágeno que tiene una pluralidad de poros en la que una mayoría de los poros tienen un diámetro inferior a 10 µm.

La temperatura de la cámara se eleva entonces a una temperatura suficiente y se mantiene a esta temperatura durante el tiempo suficiente hasta que se produce un secado primario en la mezcla, como se ilustra en la etapa 40. En una realización ejemplar actualmente preferida, la cámara se calienta de manera escalonada hasta aproximadamente -5°C durante aproximadamente cinco (5) horas y se mantiene esta temperatura durante aproximadamente cinco (5) horas. En este ejemplo no limitativo, la mezcla es transformada por las etapas anteriores en una lámina de colágeno.

Como se ilustra en la etapa 42, la temperatura de la cámara se cambia a continuación hasta aproximadamente la temperatura ambiente durante aproximadamente siete (7) horas. En una realización ejemplar actualmente preferida, la temperatura de la cámara se puede elevar a aproximadamente 35°C durante aproximadamente tres (3) horas y se mantiene a esta temperatura durante un periodo de tiempo suficiente, hasta que se produzca el secado secundario en la lámina de colágeno sin que se produzca un excesivo secado o se vuelva a fundir, lo que en una realización actualmente preferida es de aproximadamente de siete (7) a veinte (20) horas.

En una realización alternativa, la lámina de colágeno puede ser comprimida por rodillos o placas, como un experto en la técnica reconocerá fácilmente. Los rodillos pueden comprimir la lámina de entre la mitad a menos del 5% del espesor original de la lámina. La compresión de la lámina puede producir una lámina de colágeno que es más resistente que las láminas convencionales.

La lámina de colágeno se coloca entonces en una cámara de reticulación, como se ilustra en la etapa 44. Las láminas de colágeno pueden ser colgadas en la cámara de reticulación o colocadas sobre pantallas. Por supuesto, las láminas pueden permanecer en la misma cámara, y el procesamiento de reticulación puede tener lugar en esta cámara.

Una cantidad predeterminada de un agente de reticulación es añadida a la cámara de reticulación en la etapa 46. La cantidad predeterminada de formaldehído es suficiente para saturar al menos parcialmente, la lámina de colágeno. En una realización ejemplar actualmente preferida, el agente de reticulación es formaldehído, y la cantidad predeterminada de formaldehído puede ser de entre aproximadamente 25 ml y 35 ml. (Por supuesto, la cantidad de formaldehído añadido depende del número de láminas y del tamaño de las cámaras). La lámina de colágeno es expuesta a una forma líquida o de vapor del agente de reticulación. El agente de reticulación se retira de la cámara de reticulación después de aproximadamente dieciséis (16) y veinticuatro (24) horas en las etapas 48 y 50.

La lámina de colágeno es reticulada preferiblemente por reticulación por vapor o reticulación por solución. Si se usa una solución, la lámina es deshidratada preferiblemente por liofilización. Se pueden utilizar agentes de reticulación tales como el formaldehído, el glutaraldehído, las carbodiimidas o las succinimidas difuncionales. Alternativamente, la matriz puede ser reticulada por reticulación deshidrotérmica o por radiación de UV.

Las láminas de colágeno son ventiladas entre aproximadamente ocho (8) y setenta (70) horas en la etapa 52, para eliminar el exceso de agente de reticulación.

La lámina de colágeno se corta después en las formas deseadas en una estación de corte en la etapa 54. La lámina de colágeno se puede conformar en formas predeterminadas, que se conforman en tamaño dentro de la bandeja. El borde de cada forma predeterminada puede estar biselado para permitir un perfil suave del borde cuando se humedece in situ. El ángulo del bisel es preferiblemente de aproximadamente 30 a 75 grados con respecto a la vertical.

Cada sección cortada de la lámina de colágeno es inspeccionada entonces, preferiblemente visualmente, en la etapa 56. Después de ello, algunas muestras se pueden enviar para la realización de pruebas en la etapa 58 y las restantes secciones cortadas se pueden empaquetar de una manera convencional, esterilizar y a continuación se envían al usuario final, en la etapa 60. La lámina de colágeno se prueba, preferiblemente por el procedimiento de prueba ASTM E1294, para asegurar que la porosidad de la lámina es inferior a 10 µm en la etapa 58.

Las etapas de cortar la lámina de colágeno en las formas deseadas y la reticulación pueden ser invertidas.

Un experto en la técnica apreciará características y ventajas adicionales de la invención basadas en las realizaciones que se han descrito más arriba. Aunque se han mostrado, descrito y señalado características fundamentales nuevas de la invención tal como se aplican a una forma de realización preferida de la misma, se entenderá que diversas omisiones, sustituciones y cambios en la forma y detalles de los dispositivos ilustrados, y en su operación, pueden ser realizadas por los expertos en la técnica sin apartarse del alcance de la invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, se pretende expresamente que todas las combinaciones de aquellos elementos y / o etapas que realizan sustancialmente la misma función, sustancialmente de la misma manera, para lograr los mismos resultados, se encuentren dentro del alcance de la presente invención. Las sustituciones de elementos de una realización descrita por los de otra también se encuentran totalmente previstas y contempladas. También se debe entender que los dibujos no están necesariamente a escala, sino que son meramente de naturaleza conceptual. Como consecuencia, la invención no está limitada por lo que se ha mostrado y descrito en particular, excepto como se indica en las reivindicaciones adjuntas.

Reivindicaciones

1. Un procedimiento para preparar un dispositivo de colágeno para su uso como un sustituto dural que tiene una pluralidad de poros en el que una mayoría de los poros tienen un diámetro de menos de 10 µm, dicho procedimiento comprendiendo las etapas de:

i) mezclar colágeno con agua purificada durante un periodo de tiempo suficiente para formar una mezcla en la que la proporción de colágeno a agua purificada está entre el 0,4% y el 5,0% p/p;
ii) ajustar el pH de la mezcla a un nivel de pH predeterminado suficiente para solubilizar sustancialmente el colágeno;
iii) liofilizar la mezcla en un dispositivo de colágeno; y
iv) reticular el dispositivo de colágeno

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa de ajustar se logra sin exceder dicho nivel de pH predeterminado.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que también comprende la etapa de colocar una primera cantidad predeterminada de la mezcla en un recipiente antes de liofilizar la mezcla en un dispositivo de colágeno.

4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en la etapa de reticulación, el agente de reticulación es o formaldehido o glutaraldehido.

5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la lámina de colágeno o se corta en formas predeterminadas o se forma en formas predeterminadas que se conforman en tamaño, y en el que el borde de cada forma predeterminada es biselado para permitir un perfil liso del borde cuando se humedece in situ.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el ángulo del bisel es de 30 a 75 grados desde la vertical.

7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la etapa de, antes de la etapa de reticulación, comprimir la lámina de colágeno.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que, en el paso de compresión, la lámina se comprime a entre la mitad y un octavo del grosor original de la lámina de colágeno.

9. El procedimiento de cualquier reivindicación anterior, que comprende además la etapa de añadir un agente biológico activo a la mezcla.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el agente biológico activo es al menos un factor de crecimiento.

11. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el agente biológico activo es un al menos un antibiótico.

12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el antibiótico es una combinación de antibióticos.

13. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el agente biológico activo es al menos un agente anticancerígeno.

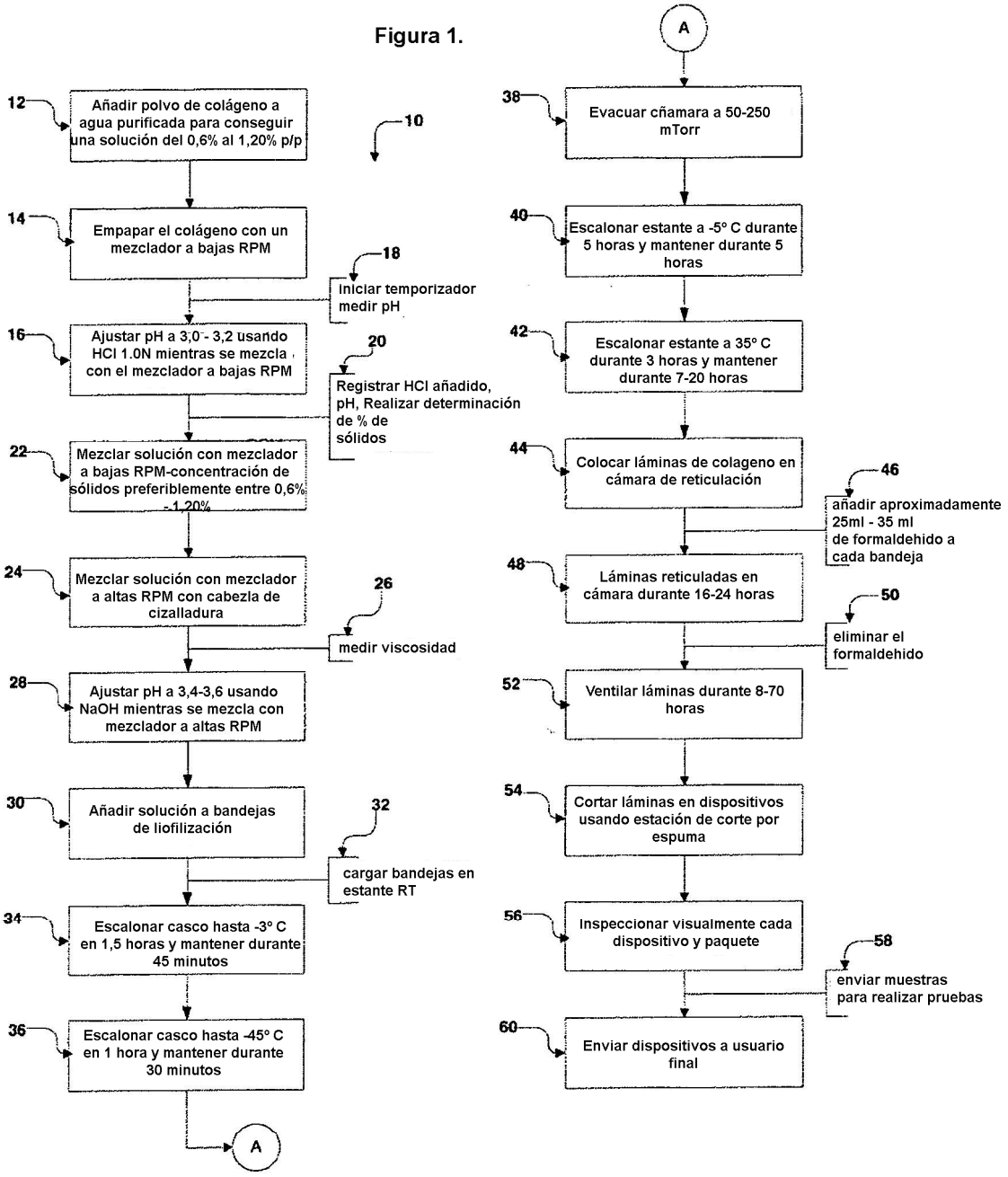
14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el agente anti-cancerígeno es una combinación de agentes anti-cancerígenos.

15. El procedimiento de cualquier reivindicación anterior, en el que más del 95% de los poros del dispositivo tienen un diámetro de menos de 10 µm.

16. El procedimiento de cualquier reivindicación anterior, en el que más del 98% de los poros del dispositivo tienen un diámetro de menos de 10 µm.

17. El procedimiento de cualquier reivindicación anterior, en el que el colágeno es un colágeno recombinante.

Figura 1.


10
12
Añadir polvo de colágeno a agua purificada para conseguir una solución del 0,6% al 1,20% p/p
14
Empapar el colágeno con un mezclador a bajas RPM
18
Iniciar temporizador medir pH
16
Ajustar pH a 3,0 - 3,2 usando HCl 1.0N mientras se mezcla con el mezclador a bajas RPM
20
Registrar HCl añadido, pH, Realizar determinación de % de sólidos
22
Mezclar solución con mezclador a bajas RPM-concentración de sólidos preferiblemente entre 0,6% - 1,20%
24
Mezclar solución con mezclador a altas RPM con cabezla de cizalladura
26
medir viscosidad
28
Ajustar pH a 3,4-3,6 usando NaOH mientras se mezcla con mezclador a altas RPM
30
Añadir solución a bandejas de liofilización
32
cargar bandejas en estante RT
34
Escalonar casco hasta -3° C en 1,5 horas y mantener durante 45 minutos
36
Escalonar casco hasta -45° C en 1 hora y mantener durante 30 minutos
A
A
38
Evacuar cñamara a 50-250 mTorr
40
Escalonar estante a -5° C durante 5 horas y mantener durante 5 horas
42
Escalonar estante a 35° C durante 3 horas y mantener durante 7-20 horas
44
Colocar láminas de colageno en cámara de reticulación
46
añadir aproximadamente 25ml - 35 ml de formaldehido a cada bandeja
48
Láminas reticuladas en cámara durante 16-24 horas
50
eliminar el formaldehido
52
Ventilar láminas durante 8-70 horas
54
Cortar láminas en dispositivos usando estación de corte por espuma
56
Inspeccionar visualmente cada dispositivo y paquete
58
enviar muestras para realizar pruebas
60
Enviar dispositivos a usuario final

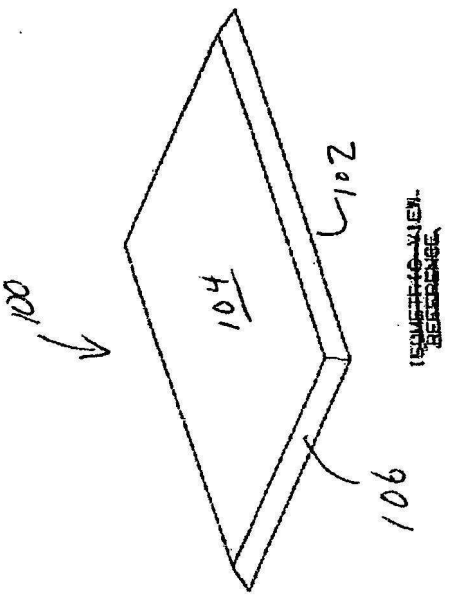


Fig. 2A

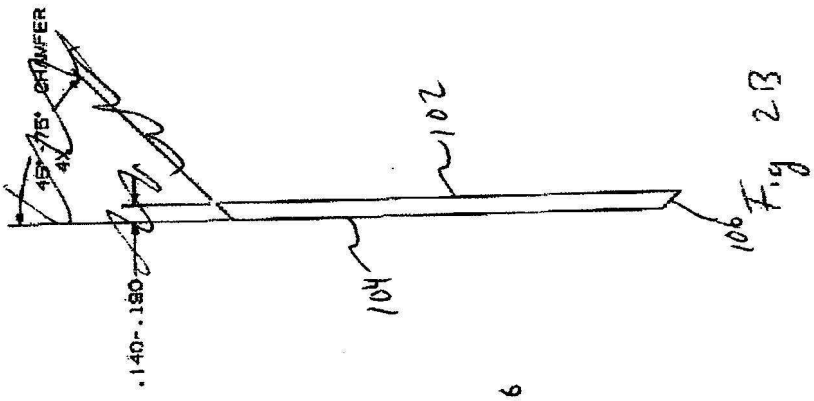


Fig 2B

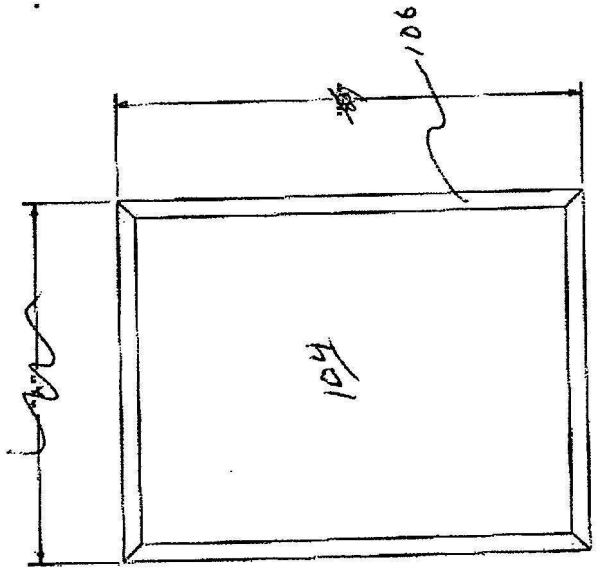


Fig 2C

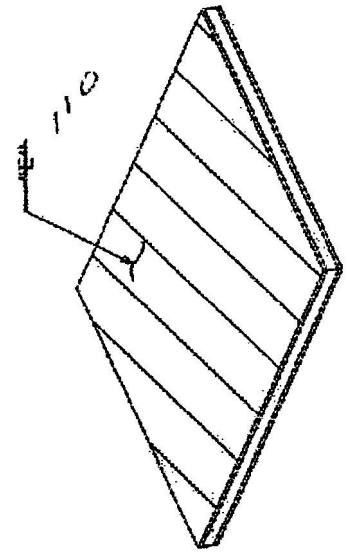


FIG. 3C

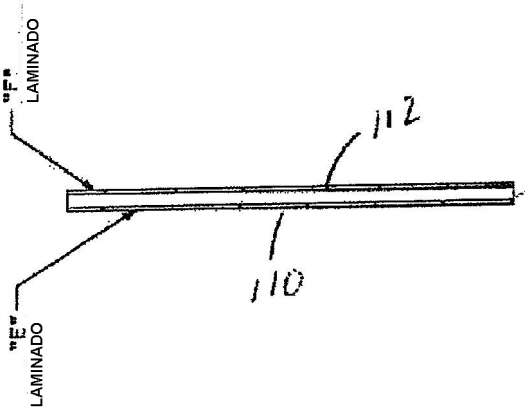


FIG. 3B

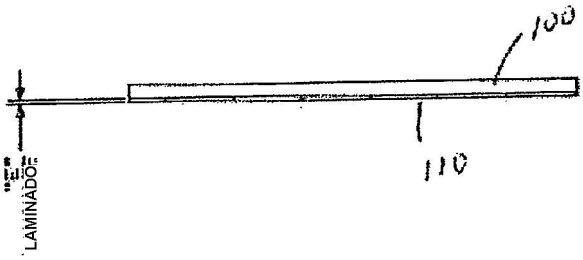


FIG. 3A