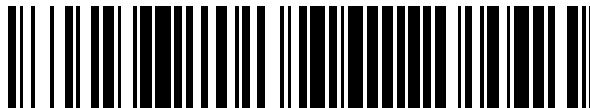


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 907**

51 Int. Cl.:

A61L 27/56 (2006.01)

A61L 27/48 (2006.01)

A61L 27/24 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2006 E 06253432 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 1738780**

54 Título: **Dispositivo bioimplantable de colágeno**

30 Prioridad:

30.06.2005 US 171638

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

02.08.2016

73 Titular/es:

**CODMAN & SHURTLEFF, INC. (100.0%)
325 PARAMOUNT DRIVE
RAYNHAM, MASSACHUSETTS 02767, US**

72 Inventor/es:

**SOMMERICH, ROBERT E. y
MACOMBER, LAUREL R.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 578 907 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).

Dispositivo bioimplantable de colágeno**Descripción****5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

10 **[0001]** Esta solicitud es una continuación parcial de la solicitud de utilidad de EE.UU N° 10/955.835, presentada el 30 de septiembre de 2004, COLÁGENO Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DEL MISMO que reivindica prioridad a las solicitudes provisionales presentadas anteriormente EE.UU N° de Serie 60/542.968, presentada el 9 de febrero de 2004, titulada COLÁGENO Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DEL MISMO, y N° de serie 60/565.747, presentada el 27 de abril de 2004, titulada DISPOSITIVO DE COLÁGENO Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DEL MISMO

15 Declaración en cuanto a investigación federalmente patrocinada.

[0002] No aplicable.

Campo de la invención

20 **[0003]** La presente invención se refiere a un dispositivo de colágeno y un método de preparación del mismo. Más específicamente, la presente invención se refiere a un método para preparar un dispositivo de colágeno para su uso como un implante para reemplazar, reforzar o fortalecer el tejido corporal, una barrera de adherencia, o para el empleo como un cuerpo a corto plazo que se pone en contacto para la retención de humedad, hemostasis o la protección de tejido.

25 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

30 **[0004]** El cerebro humano y la médula espinal están cubiertos con membranas meníngeas cuya integridad es fundamental para el funcionamiento del sistema nervioso central. Cuando la integridad de las membranas meníngeas de una persona está intencionadamente o accidentalmente en peligro, graves consecuencias pueden derivarse, a menos que las membranas puedan ser reparadas. La membrana meníngea comprende tres capas superpuestas de tejido, que son en orden desde el exterior al interior, la duramadre (o dura), la aracnoides y la piamadre. La reparación de las membranas meníngeas dañadas se ha centrado en gran medida en las construcciones implantables y/o reabsorbibles (conocidos como sustitutos de la duramadre), que están injertados a la duramadre dañada y están diseñados para sustituir y/o regenerar el tejido dañado.

35 **[0005]** Los sustitutos de la duramadre convencionales se clasifican ya sea como incrustaciones (por ejemplo, sin sutura) injertos o injertos como suturables. Los injertos suturables se superponen y entran en contacto con la duramadre, cubriendo un área de duramadre dañada. Con tal contacto, los injertos de aplicación se ajustan sustancialmente a una geometría o la curvatura general de la membrana y/o el cerebro meníngea. El peso del propio injerto de aplicación mantiene el injerto en su lugar para mantener el posicionamiento del injerto con relación al tejido. Injertos duros suturables cubren un área de duramadre dañada y se unen a las membranas meníngeas usando suturas para mantener el injerto en su lugar.

45 Resumen de la invención

50 **[0006]** La presente invención está dirigida a un dispositivo de colágeno que tiene una pluralidad de poros en el que una mayoría de los poros tienen un diámetro de menos de 10 mm. Sorprendentemente, el dispositivo de colágeno hecho de acuerdo con la presente invención tiene buenas propiedades de manipulación, como el dispositivo de colágeno es suficientemente flexible para ajustarse a las superficies en forma de irregular, pero lo suficientemente rígido que no se enrosca o se adhieren a sí mismo, o instrumentos o guantes del médico cuando está mojado. Además, el dispositivo de colágeno de acuerdo con la presente invención tiene muy buenas propiedades de resistencia, tales como resistencia a la tracción, lo que es muy fácil de manejar para el médico. Además, el dispositivo de colágeno de acuerdo con la presente invención se puede hacer de la misma forma o tamaño que los dispositivos colágeno convencionales, tales como los injertos duros de colágeno disponibles actualmente, mientras que todavía proporciona al cirujano un dispositivo con unas propiedades de resistencia y de manipulación superiores.

60 **[0007]** El dispositivo de colágeno hecho de acuerdo con la presente invención es sustancialmente totalmente reabsorbible, a pesar de tener la mayoría de sus poros con un diámetro de menos de 10 mm. 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 (se prefiere de 150 mm de diámetro de los poros internos y se prefiere de 70 mm para los poros de la superficie) para permitir el crecimiento de tejido meníngeo para infiltrarse en la misma, la presente invención colágeno se sustituye por el crecimiento de tejido meníngeo y está sustancialmente totalmente reabsorbible a pesar de que la mayoría de sus poros tienen un diámetro de menos de 10 mm. De

acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención, un dispositivo de colágeno se prepara mediante la mezcla de 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 forma en un dispositivo de colágeno. El dispositivo también es colágeno reticulado. El dispositivo de colágeno tiene una pluralidad de poros en el que una mayoría de los poros tienen un diámetro de menos de 10 μ m. Para utilizar el dispositivo de colágeno como un implante para reemplazar, reforzar o fortalecer el tejido corporal, o para actuar como una barrera de adherencia, el dispositivo de colágeno se pone en contacto con el tejido corporal y que el contacto se mantiene hasta que el dispositivo de colágeno es sustancialmente reabsorbido dentro del tejido corporal.

[0008] En una realización, un injerto dural incluye una capa de colágeno que tiene superficies opuestas sustancialmente planas y al menos una capa de refuerzo dispuesta en al menos una superficie plana de la capa de colágeno. Tanto la capa de colágeno y la capa de refuerzo están configurados para adaptarse sustancialmente a una curvatura de un tejido. La capa de refuerzo tiene una resistencia de retención de sutura que es mayor que una resistencia a la retención de la sutura de la capa de colágeno. El injerto de la duramadre presente, por lo tanto, está configurado para ser usado tanto como un injerto por aposición y un injerto suturable. Debido a que el injerto de la duramadre se adapta sustancialmente a un tejido de superficie curvada, el injerto dural reduce al mínimo la presencia de huecos entre el injerto dural y el tejido. Además, el injerto de la duramadre puede soportar una tensión de salida de sutura, ya sea mientras que el injerto de la duramadre se sutura a un tejido o después de que el injerto de la duramadre se ha suturado al tejido.

Breve descripción de los dibujos

[0009] La invención se puede entender más completamente a partir de la siguiente descripción detallada tomada en conjunto con los dibujos adjuntos, en los que:

FIG. 1A, 1B y 1C son una vista en perspectiva inferior, vista lateral y superior, respectivamente, de un dispositivo de colágeno;

FIG. 2 es un dispositivo de colágeno que tiene un laminado de capa de refuerzo a la misma, de acuerdo con un aspecto de la invención;

FIG. 3 es una vista en sección de una porción de un cráneo que tiene el dispositivo de colágeno de la FIG. 2. Por lo tanto, se implantaron en;

FIG. 4 es una vista en perspectiva del dispositivo de colágeno implantado de la FIG. 3;

FIG. 5 es una realización de varias capas de un dispositivo de colágeno;

FIG. 6 es otra realización de un dispositivo de colágeno de múltiples capas;

FIG. 7A-7B muestran una realización adicional de un dispositivo de múltiples capas de colágeno; y

FIG. 8 es un diagrama de flujo que ilustra un método de preparación un dispositivo de colágeno de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada de la invención

[0010] Se entenderá que lo anterior es ilustrativo de los principios de la invención.

[0011] Un dispositivo de colágeno de acuerdo con la presente invención se prepara mediante la mezcla de colágeno con agua purificada por un periodo de tiempo suficiente para formar una mezcla. La proporción de colágeno a agua purificada es entre aproximadamente 0,4% a 5,0% w / w. El pH de la mezcla se ajusta a continuación a un nivel de pH suficiente para solubilizar sustancialmente el colágeno. Una cantidad predeterminada de la mezcla se coloca a continuación en un recipiente. La mezcla se forma después en una lámina de colágeno por un proceso de liofilización. La mezcla también podría estar formada en un bloque, cilindro, u otra forma deseada, que en lo sucesivo se hace referencia colectivamente como una lámina de colágeno. La lámina de colágeno es entonces reticulado. 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 partir de entonces, la lámina de colágeno se ventilado si el agente de reticulación es vapor o si es liofilizado de nuevo si es líquido. Las etapas de formar la mezcla en una lámina de colágeno y la reticulación podrían invertirse.

[0012] La hoja de colágeno resultante tiene una pluralidad de poros en el que una mayoría de los poros tienen un diámetro de menos de 10 μ m. Preferiblemente, mayor que 80% de los poros tienen un diámetro de menos de 10 μ m. Más preferentemente, mayor que 90% de los poros tienen un diámetro de menos de 10 μ m. Incluso más preferiblemente, mayor que 95% de los poros tienen un diámetro de menos de 10 μ m. Sin embargo, incluso más

preferiblemente, mayor que 98% de los poros tienen un diámetro de menos de 10 µm. Y aún más preferiblemente, aproximadamente todos los poros tienen un diámetro de menos de 10 µm.

5 **[0013]** La hoja de colágeno 100 se pueden cortar en formas preestablecidas o formadas en formas predeterminadas que se forman a medida. Hoja 100 tiene una superficie superior 102, la superficie inferior 104 y el borde periférico 106. El borde 106 de cada forma predeterminada puede ser achaflanadas para permitir un perfil liso del borde cuando se humedece in situ, como se muestra en las FIG 1A-1C. El ángulo del chafán D es preferiblemente de aproximadamente 30 a 75 grados de giro vertical de la superficie superior o inferior.

10 **[0014]** En una realización alternativa, antes de la reticulación, la lámina de colágeno se puede comprimir por medio de rodillos. La lámina de colágeno puede ser comprimido a entre aproximadamente un medio a uno octavos el espesor original de C de la lámina de colágeno.

15 **[0015]** En el uso, para su uso como un sustituto dural o barrera antiadhesión, o por el contacto del cuerpo a corto plazo para la retención de la humedad, protección de la hemostasia, o tejido, la lámina de colágeno puede ser colocado en contacto con el tejido corporal. Cuando se utiliza como un implante, se mantiene el contacto entre la lámina de colágeno y el tejido corporal. Con el tiempo, actualmente realizan estimaciones alrededor de nueve (9) meses, la lámina de colágeno se reabsorbe completamente. Al colocar la hoja de colágeno en contacto con el tejido corporal, la lámina de colágeno no se pegue o adhiera a los instrumentos, incluyendo las manos del cirujano. Además, es necesario que sea colocado de nuevo la hoja de colágeno, el cirujano es capaz de hacerlo sin la lámina de colágeno romperse.

20 **[0016]** La lámina de colágeno tiene muy buenas propiedades de resistencia, tales como resistencia a la tracción, por lo que es muy fácil de manejar para el médico. En las pruebas realizadas de acuerdo con la norma ASTM 638, Tipo V, la lámina de colágeno de acuerdo con la presente invención tenía una resistencia media a la tracción mayor de 41,37 kPa (6,0 psi), que van desde 51,23 kPa (7,43 psi) a 67,29 kPa (9,76 psi) por lote, con una media de aproximadamente 60,26 kPa (8,74 psi) para todos los lotes probados. Actualmente láminas de colágeno disponibles fueron probados y tenían una resistencia media a la tracción de aproximadamente 41,37 kPa (6,00 psi).

25 **[0017]** Un experto en la técnica reconocerán fácilmente que el dispositivo de colágeno descrito en este documento también se puede utilizar para suministrar agentes biológicamente activos tales como, por ejemplo, factores de crecimiento, las células autólogas, médula ósea, bióticos, agentes anticáncer, y de genes y construcciones de ADN.

30 **[0018]** El dispositivo de colágeno y método de preparación de la misma se puede usar para proporcionar un componente de una capa múltiple o producto laminado, como se ilustra en las FIG 2, 7A, y 7B. La hoja de colágeno 100 puede incluir una o más capas o laminados 110, 112 como se muestra (Fig. 2 muestra un laminado, y las FIG 7A y 7B muestran dos laminados). La lámina de colágeno descrita puede ser laminada o unida de otro modo con uno o varios de los siguientes: película, fieltro, tejido o matriz no tejida, malla o una segunda lámina de colágeno. Por ejemplo, una hoja de colágeno como describen se puede combinar con una película impermeable para proporcionar una construcción estanca. La construcción final de múltiples capas se elabora con el fin de mejorar una o varias de las siguientes características: resistencia de retención de sutura, impermeabilidad a los fluidos, la duración de la resorción, limitar la manejabilidad, la rigidez y/o adhesión a los tejidos propiedades.

35 **[0019]** La hoja de colágeno puede incluir una capa de una película o matriz de tejido en el momento de procesar la hoja de colágeno de manera que se incorpora dentro de los límites de la lámina de colágeno. Un método alternativo sería la de aplicar la segunda capa a la lámina de colágeno por varios métodos incluyendo pero no limitado a adhesivos, calor de prensado, calentamiento en un horno con o sin vacío, exponiendo el material a los elementos de calefacción o aire caliente, y la combinación de capas durante el procesamiento parcial de uno o de ambos materiales. El laminado o un producto multicapa pueden incluir cualquier material biocompatible que pueden o no pueden ser reabsorbible. Además, la capa adicional al dispositivo de colágeno puede tener agentes biológicos activos (por ejemplo, anti- bióticos, factores de crecimiento, factores de hemostasia, agentes anti-adhesión, agentes anticancer) incorporadas dentro o sobre el material mientras que puede o no puede estar en el dispositivo de colágeno.

40 **[0020]** Las diversas dimensiones de las estructuras laminadas pueden variar de dimensiones que emparejan a uno o varias capas, tienen dimensiones mayores o menores unas de las otras capas. De esta manera, las características preferentes de una capa pueden ser enfatizadas en un lugar determinado como se desee, dependiendo de las exigencias del procedimiento quirúrgico.

45 **[0021]** Un producto de injerto dural 90 laminado, bioimplantable se ilustra adicionalmente en las FIGs. 2-7B. El injerto de la duramadre 90, que es biocompatible, está conFIGdo para uso como un injerto por aposición y un injerto suturable. El producto de injerto dural laminado 90, cuando se hidrata, es suficientemente flexible de manera que se ajusta suficientemente a una curvatura de una superficie de tejido al que se aplica. En una realización, el injerto dural 90 tiene suficiente flexibilidad para permitir que se ajuste a la superficie curvada de una membrana meníngea. Como se señaló anteriormente, el uso de un producto de injerto laminado puede haber mejorado las propiedades, incluyendo la resistencia de retención de sutura y impermeabilidad a los fluidos.

- 5 **[0022]** FIG. 2 ilustra una realización de un injerto dural laminado 90 que tiene una capa de colágeno 100 y una capa de refuerzo 120. La capa de colágeno 100, tal como se describe anteriormente con respecto a las FIG 1A-1C, se forma como una lámina que tiene una primera superficie plana 122 y una contraposición segunda superficie plana 124. El colágeno capa 100 está configurada para adaptarse sustancialmente a una superficie de tejido curvada. Por ejemplo, la capa de colágeno 100 define una estructura sustancialmente porosa que, en parte, provee la capa de colágeno 100 con un nivel de cumplimiento que permite que la capa de colágeno 100 para adaptarse sustancialmente a seguir o a una geometría general o curvatura de una superficie de tejido.
- 10 **[0023]** La capa de refuerzo 120 puede ser una hoja biocompatible o película que mejora ciertas propiedades (por ejemplo, la fuerza de retención de sutura, impermeabilidad a los fluidos) de la capa de colágeno 100, si se utiliza solo, mientras que todavía mantiene la capacidad del injerto laminado 90 para ajustarse a una superficie a la que se aplica. Por ejemplo, la capa de refuerzo 120 se puede formar a partir de un fluoropolímero, tal como GORTOX, para conservar un nivel deseado de cumplimiento del injerto dural 90. En otro ejemplo, la capa de refuerzo 120 puede estar formada de una película bioabsorbible, tal como el ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), policaprolactona (PCL), polidioxanona (PDO), carbonato de trimetileno (TMC), copolímeros o mezclas de los mismos. El espesor de la capa de refuerzo 120, cuando forma a partir de la película bioabsorbible, junto con el espesor de la capa de colágeno 100, afecta a la capacidad de conformación general del injerto dural 90. Por ejemplo, la capa de colágeno 100 tiene un grosor 133 en el intervalo de 0,508 mm (0,02 pulgadas) a 5,08 mm (0,20 pulgadas). Para mantener la capacidad de conformación del injerto dural 90, la capa de refuerzo bioabsorbible 120 tiene un grosor 134 en el intervalo de 0,0254 mm (0,001 pulgadas) a 0,4064 mm (0,016 pulgadas). Cuando se combinan, la capa de colágeno 100 y la capa de refuerzo 120 producen un injerto dural conformable 90 que tiene un espesor en el rango de 0.5334 mm (0.021 pulgadas) a 5,4864 mm (0,216 pulgadas).
- 15 **[0024]** Como se muestra en la FIG. 2, la capa de refuerzo 120 está situada adyacente a la primera superficie plana 124 de la capa de colágeno 100. El refuerzo capa 120 se puede combinar con la capa de colágeno 100 en una variedad de maneras. Por ejemplo, las dos capas 100, 120 pueden ser físicamente combinada o simplemente se pueden colocar adyacentes entre sí.
- 20 **[0025]** Ejemplos de técnicas para unir físicamente la capa de refuerzo 120 y la capa de colágeno 100 incluyen el calor de prensado, calentamiento, tal como en un horno, con o sin vacío, exponiendo el material a los elementos de calefacción o aire caliente, o soldadura por ultrasonidos punto la capa de refuerzo 120 a la superficie plana 124 de la capa de colágeno 100. Estos procedimientos funden una porción de la capa de refuerzo 120 a la capa de colágeno 100 para asegurar la capa de refuerzo 120 a la capa de colágeno 100 y minimizar el desplazamiento relativo o desplazamiento de la armadura la capa 120 con relación a la capa de colágeno 100 después de la implantación. La capa de refuerzo 120 puede ser introducido a la de colágeno durante la tramitación del material de colágeno. La capa de refuerzo 120 se puede colocar en la parte superior o entre la capa (s) de la mezcla de colágeno antes de la elaboración final (por ejemplo, liofilización).
- 25 **[0026]** Como se señaló anteriormente, la capa de refuerzo 120 no necesita estar acoplada o unida a la capa colágeno 100 físicamente antes de la implantación del injerto dural 90. En lugar de ello, la tensión superficial de un fluido corporal (por ejemplo, el líquido cerebroespinal) en contacto con el injerto dural 90 mantiene el contacto entre la capa de refuerzo 120 y la capa de colágeno 100 durante la implantación. En una realización, la capa de refuerzo 120 y la capa de colágeno 100 se pueden unir físicamente juntos después de la implantación. Por ejemplo, cuando el injerto dural 90 se une a una membrana meníngea, las suturas se aplican sobre el perímetro del injerto 90, tal como se ilustra en la FIG 4. Mientras que las suturas fijan el injerto dural 90 a la membrana meníngea, las suturas también físicamente une la capa de refuerzo separada, no inscrita 120 y una capa de colágeno 100.
- 30 **[0027]** Como se señaló anteriormente, la capa de refuerzo 120 puede mejorar ciertas propiedades de la capa de colágeno 100, tales como la resistencia de retención de sutura de la capa de colágeno 100. En un ejemplo, la capa de refuerzo 120 tiene una resistencia de retención de sutura superior a la de la capa de colágeno 100. Esta característica aumenta la resistencia a la rotura del injerto dural 90, ya sea mientras que el injerto dural 90 se sutura a un tejido o después de que el injerto de la duramadre se ha suturado al tejido, y permite que el producto de injerto laminado 90 sea menos susceptible a la sutura de extracción. Por ejemplo, la resistencia de retención de sutura de la capa de colágeno 100 solo es de aproximadamente 0,31 N (fuerza de 0,07 libras). La capa de refuerzo 120 aumenta la resistencia de retención de sutura de la capa de colágeno 100 de manera que la resistencia de retención de sutura para el injerto dural 90 (por ejemplo, la combinación de la capa de refuerzo 120 y la capa de colágeno 100) está en el intervalo de aproximadamente 8,9 N (fuerza de 2 libras) y el 17,8 N (fuerza de 4 libras), por ejemplo. La capa de refuerzo 120 en combinación con la capa de colágeno, por lo tanto, permite seguridad a la sutura del injerto dural 90 a una membrana meníngea 128 para mantener la posición relativa de la dural injerto 90 con relación a la membrana meníngea 128 y reducir al mínimo la posibilidad de la sutura se rompa inadvertidamente, tire hacia fuera de, o se vuelven extrae del injerto dural 90.
- 35 **[0028]** Como se indicó anteriormente, la capa de colágeno 100 se define como una estructura sustancialmente porosa, similar a una esponja que resiste el paso del fluido, tal como líquido cefalorraquídeo espinal (CSF), desde el cerebro 132. La capa de colágeno 100, sin embargo, no es impermeable a los fluidos. En una realización, la capa de
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

refuerzo 120 es sustancialmente impermeable a los fluido y proporciona un nivel de impermeabilidad a los fluidos al injerto dural 90. Por ejemplo, la capa de refuerzo 120 se puede formar como una película de ácido poliláctico (PLA), polidioxanona (PDO), u otros materiales como se ha indicado anteriormente. Tales materiales limitan el paso de fluidos, tales como CSF. Cuando se utiliza en conjunción con la capa de colágeno 100, la capa de refuerzo impermeable a los fluidos 120 limita o minimiza el flujo de CSF desde el cerebro 132 y más allá de la capa de colágeno 100.

[0029] El injerto de la duramadre 90 se puede utilizar durante un procedimiento quirúrgico para reparar o sustituir las membranas meníngeas dañadas. FIGs. 3 y 4 ilustran ejemplos de la posición y el acoplamiento del injerto dural 90 a una membrana meníngea durante un procedimiento quirúrgico. FIG. 3 ilustra una porción de un cráneo 125 que tiene un sitio duramadre dañada 126. Durante la implantación, el injerto dural 90 se inserta a través de una abertura 129 del cráneo 133 del cráneo 125 y se coloca en contacto con una membrana meníngea 128 en el sitio 126. Por ejemplo, el injerto dural 90 se coloca en el sitio 126 de tal manera que un borde 127 del injerto dural 90 se superpone a una porción de la membrana meníngea 128 y en contacto con una parte no dañada de la duramadre 130.

[0030] Como el injerto dural 90 tiene contacto con la duramadre 130, el injerto dural 90 (por ejemplo, el injerto dural hidratado) se ajusta sustancialmente a una curvatura general de la membrana meníngea 128. Por ejemplo, como se muestra en las FIGs 3 y 4, tanto la capa de colágeno 100 y la capa de refuerzo 120 del injerto dural 90 forman una forma curvada sustancialmente similar a la curvatura de la membrana meníngea 128. La conformidad del injerto dural 90 minimiza la presencia de espacios entre la injerto dural 90 y la membrana meníngea 128 permitiendo así que el injerto de la duramadre pueda contener sustancialmente CSF 131 dentro del cerebro 132 después de la implantación del injerto 90.

[0031] Con el injerto que tiene una característica de adaptabilidad, el injerto dural 90 se puede utilizar como un injerto por aposición que no requiere suturas para asegurar el injerto dural 90 a la membrana meníngea 128. Como tal, el peso del injerto dural 90 mantiene el posicionamiento relativo del injerto dural 90 con relación al sitio 126. En otra realización, el injerto dural 90 puede ser asegurado a la membrana meníngea 128 utilizando suturas 136. Como se ilustra en la FIG 4, uno o más suturas 136 se insertan a través del injerto dural 90 y a través de la membrana meníngea 128 sobre el borde o perímetro 127 del injerto dural 90. La presencia de la capa de refuerzo 120, como parte del injerto dural 90, aumenta la sutura resistencia de retención de la capa de colágeno 100 y minimizando la capacidad para que las suturas 136 se desgarre o se tira hacia fuera de la capa de colágeno 100 inadvertidamente.

[0032] Una vez que el injerto dural 90 ha sido implantado en un sitio 126, la capa de colágeno 100 resiste la formación de adherencias con los tejidos circundantes. Por lo tanto, con relación a la membrana meníngea, la orientación del injerto dural 90 se puede seleccionar para minimizar las adherencias entre el injerto dural 90 y las porciones del tejido circundante. Por ejemplo, como se muestra en la FIG 3, la capa de colágeno 100 del injerto dural 90 está orientada hacia la membrana meníngea 128 y opuesta al cráneo 133. Con una orientación tal, la capa de colágeno 100 del injerto dural 90 límites o resiste la formación de adherencias con la membrana meníngea 128. Alternativamente, si se orienta el injerto dural 90 de tal manera que la capa de refuerzo 120 en contacto con la membrana meníngea 128, el riesgo de la formación de adherencias entre la capa de colágeno 100 y el cráneo 133 se reduce.

[0033] Un experto en la técnica apreciarán que un producto injerto dural laminado 190 se puede construir en una variedad de formas. En una construcción, como se muestra en la FIG 5, el injerto dural 190 incluye dos capas de colágeno separadas: una primera capa de colágeno 100' y una segunda capa de colágeno 100 "con la capa de refuerzo 120 dispuesta entre las capas 100', 100". En esta configuración, el injerto dural 90 tiene dos superficies disponibles de colágeno plana 140, 142 que pueden ponerse en contacto con el tejido en un lugar quirúrgico. Después de la implantación del injerto dural 190 en un sitio 126, tal como se ilustra en la FIG 3, ambas superficies 140, 142 de las capas de colágeno 100', 100 "limitar o resistir la formación de adherencias entre el injerto dural 190 y el tejido circundante (por ejemplo, las membranas meníngeas 128 o el cráneo 133).

[0034] En una realización, como se muestra en la FIG 6, un injerto dural 290 tiene la capa de refuerzo 120 dispuesto sobre una superficie plana 122 de la capa de colágeno 100 y colocado alrededor de un perímetro o borde 127 de la capa de colágeno 100. En esta forma de realización, el injerto dural 290 tiene dos superficies de colágeno plana disponibles 122, 124 que pueden ponerse en contacto con el tejido en un lugar quirúrgico. Después de la implantación del injerto dural 290 en el sitio, tanto las superficies 122, 124 de la capa de colágeno 100 "límite o resistir la formación de adherencias entre el injerto dural 290 y el tejido circundante (por ejemplo, las membranas meníngeas 128 o el cráneo 133).

[0035] En otra realización, como se muestra en las FIGs 7A y 7B, un injerto dural 390 incluye la capa de colágeno 100 que tiene una capa de refuerzo primero 120' dispuesta sobre la primera superficie plana 122 de la capa de colágeno 100 y una capa de segundo refuerzo 120 "dispuesto sobre la segunda superficie plana de la capa de del colágeno 100. En una realización ejemplar, el primero 120' y segundo 120 "las capas de refuerzo se forman a partir de una delgada perforación que contiene una lámina polimérica. Ejemplos de hojas poliméricas adecuados incluyen

mezclas o copolímeros de ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), policaprolactona (PCL), y polidioxanona (PDO). Los poros o perforaciones se cree que son útiles en que permiten el crecimiento de tejido.

EJEMPLO

5 **[0036]** Con referencia ahora a la FIG 8, un ejemplo no limitativo de un dispositivo de colágeno hecho de acuerdo con el método 10 para la preparación de un dispositivo de colágeno de acuerdo con la presente invención se ilustra. El método incluye una primera etapa 12 de la adición de un polvo de colágeno a agua purificada preferiblemente en una relación de aproximadamente 0,4% a 5,0% w/w de polvo de colágeno a agua purificada para hidratar el polvo de colágeno. Una proporción de 0,40% a 3,50% w/w es aún más preferido. Mientras que una proporción de 0,60% a 1,20% w/w es el más preferido. El polvo de colágeno está disponible comercialmente de Datascope de 14 Philips Parkways, Montvale, New Jersey.

15 **[0037]** El colágeno hidratado se mezcla entonces en la etapa 14 con el agua purificada durante un periodo de tiempo suficiente para formar una mezcla. En una realización ejemplar, este periodo de tiempo es preferiblemente de aproximadamente tres (3) a seis (6) minutos. La mezcla se consigue preferiblemente primero con un mezclador relativamente suave, suficiente para solubilizar el colágeno con un mínimo o ningún cizallamiento de las fibras de colágeno. Este mezclador suave puede ser un modelo LUI03 mezclador LightninTM que mezcla a 0 a 16,67 Hz (de 0 a 1000 rpm) y está comercialmente disponible de Lightnin, que es una unidad de General Signal de Coolock Dublín, Irlanda.

25 **[0038]** Durante la mezcla, el pH de la mezcla se ajusta a un nivel de pH predeterminado en el paso 16. En una realización, el nivel de pH predeterminado está 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 está preferiblemente entre 11,0 y 13,5, que es superior al punto isoeléctrico de la mezcla. En el inicio de la marcha del pH, se inicia un contador de tiempo, como se ilustra en el paso 18. El pH de la mezcla se consigue preferiblemente mientras la mezcla se mezcla con la mezcladora a una velocidad suave de entre aproximadamente 6,67 y 16,67 Hz (400 y 1000 rpm) a un pH de 3,0 a 3,2. Para ajustar el pH, 1,0 N HCl se añade preferiblemente a la mezcla. Por supuesto, mientras que el ácido clorhídrico se usa preferiblemente para ajustar el pH de la mezcla, otros ácidos se pueden utilizar, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido láctico, o ácido fosfórico.

35 **[0039]** El ajuste de la etapa del pH se consigue preferiblemente sin superar el nivel de pH predeterminado. Si uno fuera a sobrepasar el nivel de pH, a continuación, un aditivo tal como NaOH tendría que ser añadido a la mezcla para elevar el nivel de pH. El hidróxido de sodio se utiliza preferiblemente para ajustar el pH de la solución de colágeno, aunque se pueden usar otros hidróxidos, tal como, por ejemplo, otros hidróxidos de metales alcalinos o hidróxidos de amonio. Sin embargo, los presentes inventores han descubierto que la elevación y el descenso o el descenso y la elevación del pH de la mezcla puede provocar la congelación incompatible que puede afectar el tamaño de poro deseado y biocompatibilidad debido al cambio en la fuerza iónica. Por lo tanto, es preferible no sobrepasar el nivel de pH predeterminado. Durante la etapa de ajuste 16, la cantidad de HCl añadido a la mezcla, el pH, y un cálculo del porcentaje de la concentración de sólidos se determina, como se ilustra en el paso 20.

45 **[0040]** Una vez que el nivel de pH predeterminado se consigue en el paso 16, se continúa para ser mezclado con el mezclador suavemente durante el tiempo preferiblemente al menos una (1) hora total transcurrido desde el momento en que se añadió el polvo al agua purificada en el paso de la mezcla 12, como se ilustra en el paso 22. El porcentaje de concentración de sólidos es preferentemente dentro de 0,6%-1,2%.

50 **[0041]** Después de mezclar con el mezclador suavemente, la mezcla se mezcla con un mezclador de cizallamiento preferiblemente a una velocidad de mezclado de entre 133,33 y 150 Hz (8.000 y 9.000 rpm), como se ilustra en el paso 24. La mezcla de cizallamiento preferiblemente funciona en una velocidad que es suficiente para romper mecánicamente por el polvo de colágeno. Este mezclador de cizallamiento puede ser un mezclador que mezcla SilversonTM en 0-166,67 Hz (0 a 10000 rpm) y está comercialmente disponible de Silverson Machines Limited de Bucks Waterside Chesham, England. El pH de la mezcla se ajusta preferiblemente más mientras que la mezcla se mezcla con el mezclador de cizallamiento para a pH de 3.4 a 3.6.

55 **[0042]** La viscosidad de la mezcla se mide en el paso 26 de preferencia con el inicio de la etapa de mezcla 24.

60 **[0043]** El pH se eleva para mejorar las propiedades de manipulación de hojas. Este ajuste se consigue preferentemente, sin superar el nivel de pH predeterminado. Si uno fuera a sobrepasar el nivel de pH, a continuación, un aditivo tal como HCl tendría que ser añadido a la mezcla para disminuir el nivel de pH.

65 **[0044]** Una vez que la etapa 28 se ha completado, una cantidad predeterminada de la mezcla se coloca en un recipiente, como se ilustra en el paso 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 llevar a cabo como un sustituto de la duramadre, la barrera de adherencia, o para el cuerpo corto plazo de contacto para la retención de la humedad, la homeostasia, 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 de base revestido

con una superficie antiadherente tal como TEFLON® o de metal pulido. Las bandejas también podrían estar formadas con compartimentos individuales con cada compartimento formado a la forma final deseada del dispositivo de colágeno. Por ejemplo, los compartimentos pueden ser de 25,4 mm x 25,4 mm cuadrado (1 "x 1"), con bordes biselados. Por supuesto, muchos tamaños o formas diferentes podrían hacerse con o sin bordes biselados, incluso dentro de la misma bandeja, para satisfacer las necesidades del cirujano.

[0045] El recipiente se coloca en una cámara, como se ilustra en el paso 32. En una realización actualmente preferida, el recipiente se coloca en un estantería dentro de la cámara, y la plataforma tiene un mecanismo de control de temperatura para controlar la temperatura de la estantería, y por lo tanto la cámara. A continuación, se denominará la temperatura de la cámara, pero un experto en la técnica reconocerá que esto incluye la temperatura de la estantería. El mecanismo de control de temperatura se regula de modo que la temperatura de la cámara es preferiblemente por encima de la temperatura de cristalización de la mezcla. La superficie inferior del recipiente es preferiblemente más plana para acoplarse con su superficie plana de la superficie superior de la plataforma.

[0046] En una realización, la temperatura de la cámara puede estar a temperatura ambiente, que es de entre 15 a 25°C. En otra realización, la cámara puede ser de aproximadamente -3°C. En 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 a lo profundo de congelación de la mezcla tras la colocación en la cámara. Si la temperatura es a temperatura ambiente, a continuación, la temperatura de la cámara se ajusta a un segundo predeterminado temperatura ambiente aproximadamente ligeramente por encima de la temperatura de cristalización de la mezcla durante aproximadamente un primer periodo de tiempo predeterminado, como se ilustra en el paso 34. Preferentemente, la segunda temperatura predeterminada es de -3°C y -5°C, y el primer período de tiempo predeterminado es aproximadamente de los sesenta (60) minutos. La cámara se mantiene entonces a la segunda temperatura predeterminada aproximadamente durante cuarenta y cinco (45) minutos.

[0047] La temperatura de la cámara se enfría aproximadamente -45°C durante un período de aproximadamente una (1) hora, como se ilustra en el paso 36. La cámara se lleva a cabo preferiblemente a esta temperatura aproximada de alrededor de al menos treinta (30) minutos.

[0048] Un vacío se tira a continuación en la cámara para aproximadamente un primer nivel predeterminado suficiente para permitir la sublimación adecuada de cristales de hielo de la cámara es evacuada, como se ilustra en el paso 38. El vacío se puede extraer mientras la temperatura de la cámara se lleva a cabo a -45°C en el paso 34. En un ejemplo de realización, la cámara se evacua 6,67-33.33 Pa (50 a 250 mTorr). La sublimación de los resultados de los cristales de hielo en la formación de una lámina de colágeno que tiene una pluralidad de poros en la que la mayoría de los poros tienen un diámetro de menos de 10 µm.

[0049] La temperatura de la cámara se eleva entonces a una temperatura suficiente y se mantiene a esta temperatura durante un período de tiempo suficiente hasta que se produce el secado primario en la mezcla, como se ilustra en el paso 40. En una forma de realización ejemplar actualmente preferida, la cámara se intensificó a alrededor de -5°C a lo largo de unas cinco (5) horas y se mantiene esta temperatura durante aproximadamente cinco (5) horas. En este ejemplo no limitativo, la mezcla es transformada por los pasos anteriores en una lámina de colágeno.

[0050] Como se ilustra en el paso 42, la temperatura de la cámara se cambia a continuación a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente siete (7) horas. En un ejemplo de realización actualmente preferida, la cámara se aumenta hasta 35°C durante aproximadamente tres (3) horas y se mantiene a esta temperatura durante un periodo suficiente de tiempo hasta que se produce el secado secundario en la hoja de colágeno sin secado excesivo o retrofusión, que a su una realización actualmente preferida es de alrededor de siete (7) a veinte (20) horas.

[0051] En una realización alternativa, la hoja de colágeno puede ser comprimido por medio de rodillos o placas, como un experto en la técnica reconocerá fácilmente. Los rodillos pueden comprimir la hoja de entre la mitad a menos del 5% de las láminas de espesor original. La compresión de la lámina puede resultar en una hoja de colágeno que es más fuerte que las hojas convencionales.

[0052] La lámina de colágeno se coloca entonces en una cámara de reticulación, como se ilustra en el paso 44. Las láminas de colágeno se pueden colgar en la cámara de reticulación o se colocan en las pantallas. Por supuesto, las hojas podrían permanecer en la misma cámara, y el procesamiento de entrecruzamiento podrían tener lugar en esta cámara.

[0053] Se añade una cantidad predeterminada de un agente de reticulación a la cámara de la reticulación en el paso 46. La cantidad predeterminada de formaldehído es suficiente para saturar al menos parcialmente, la hoja de colágeno. En un ejemplo de realización actualmente preferida, el agente de reticulación es formaldehído, y la cantidad predeterminada de formaldehído es de entre 25 ml y 35 ml. (Por supuesto, la cantidad de formaldehído añadido depende del número de hojas y el tamaño de las cámaras). La lámina de colágeno se expone a una forma

líquida o de vapor del agente de reticulación. El agente de reticulación se retira de la cámara de reticulación adolescente después de aproximadamente dieciséis (16) y veinticuatro (24) horas en los pasos 48 y 50.

5 **[0054]** La lámina de colágeno es preferiblemente reticulada por el vapor o solución de reticulación. Si se usa una solución, la hoja se deshidrata preferiblemente por liofilización. Agentes de reticulación tales como formaldehído, glutaraldehído, carbodiimidas o se pueden utilizar succinimidas difuncionales. Alternativamente, la matriz puede ser reticulada por reticulación deshidrotérmica o radiación UV.

10 **[0055]** Las láminas de colágeno son ventiladas de entre aproximadamente ocho (8) y setenta (70) horas en la etapa 52, para eliminar el agente de reticulación en exceso. Cuando es deseable incluir una capa de refuerzo 120, esta capa se puede aplicar a la lámina de colágeno después de la etapa 52. En una realización, si se desea la acumulación física de la capa 120 y la capa de colágeno, esto puede verse afectado mediante prensado térmico, calentamiento en un horno con o sin vacío, exponiendo el material a los elementos de calefacción o aire caliente, o soldadura por puntos ultrasónica.

15 **[0056]** La lámina de colágeno se corta en las formas deseadas en una estación de corte en el paso 54. La lámina de colágeno se puede formar en formas o tamaño predeterminados dentro de la bandeja. El borde de cada forma predeterminada puede estar achaflanado para permitir un perfil liso del borde cuando se humedece in situ. El ángulo del chaflán es de preferencia aproximadamente 30 a 75 grados de la vertical.

20 **[0057]** Cada sección de corte de la lámina de colágeno continuación se inspecciona, preferentemente visual, en la etapa 56. A partir de entonces, algunas muestras pueden ser enviadas para análisis en el paso 58 y las secciones de corte se puede envasar de una manera convencional esterilizada y luego envía al usuario final, a el paso 60. Se prueba la lámina de colágeno, preferiblemente por el método de ensayo ASTM E1294, para asegurar que la porosidad de la lámina es menos de 10 mm en el paso 58.

25 **[0058]** Las etapas de corte de la lámina de colágeno en las formas deseadas y la reticulación puede estar invertida.

30 **[0059]** Un experto en la técnica apreciarán otros rasgos y ventajas de la invención basada en las realizaciones descritas anteriormente.

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

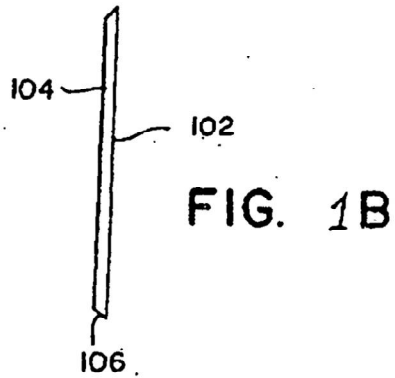
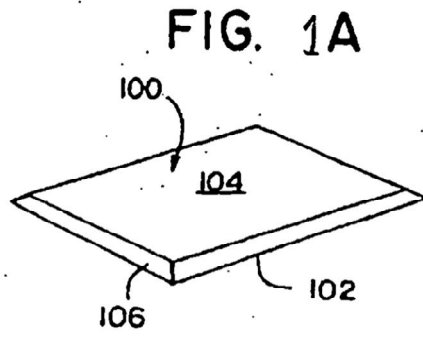
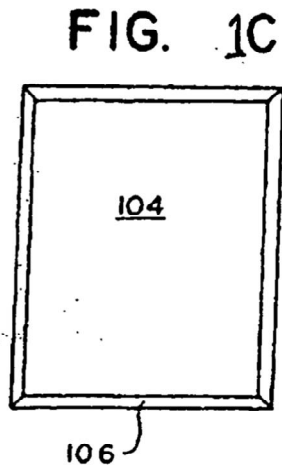
1. Un sustituto dural bioimplantable injerto (90) comprende:

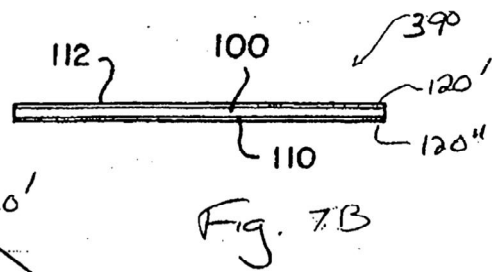
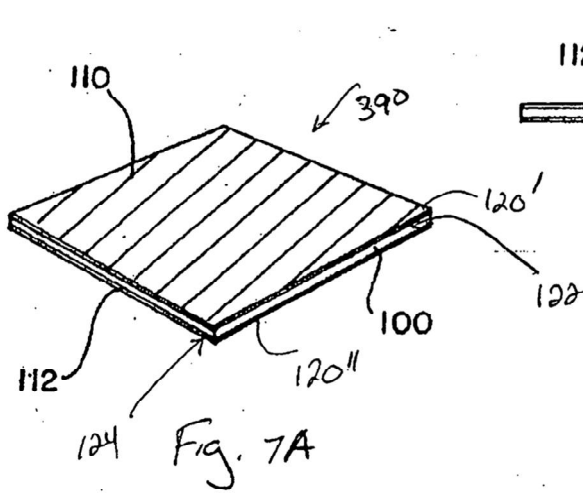
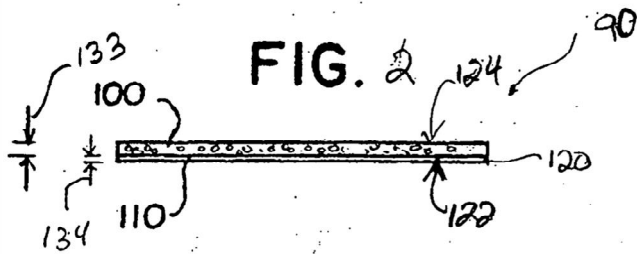
- 5 Una capa de colágeno (100) que tiene sustancialmente plana opuesto superficies ;
y al menos uno reforzamiento capa (120) dispuesto en al menos una superficie plana de la capa de colágeno, la
capa de refuerzo que tiene una sutura, la resistencia de retención mayor que una retención de sutura, la fuerza de la
capa de colágeno y ser configurado para adaptarse sustancialmente a una curvatura una de capa de colágeno ligado
define una pluralidad de poros, la mayoría de la pluralidad de poros que definen un diámetro de menos de 10
10 micrómetros.
2. El bioimplantable sustituto dural injerto de la reivindicación 1 en el que la capa de refuerzo y la capa de colágeno
tienen una resistencia de retención de sutura sustancialmente en el rango de 8.9N (2 libras de fuerza) a 17.8N (4
15 libras de fuerza).
3. El bioimplantable sustituto de injerto de la duramadre de la reivindicación 1 en el que la capa de refuerzo
comprende un material sustancialmente impermeable fluido.
4. El bioimplantable sustituto de injerto de la duramadre de la reivindicación 1 en el que la capa de refuerzo se forma
20 a partir de un polímero bioabsorbible.
5. El bioimplantable sustituto de injerto de la duramadre de la reivindicación 4 en el que el polímero bioabsorbible se
selecciona del grupo que consiste en ácido poliláctico, ácido poliglicólico, policaprolactona, polidioxanona, carbonato
de trimetileno, copolímeros o mezclas de los mismos.
- 25 6. El bioimplantable sustituto de injerto de la duramadre de la reivindicación 1 en el que las parejas capa de refuerzo
a al menos una superficie plana de la capa de colágeno.
7. El bioimplantable sustituto de injerto de la duramadre de la reivindicación 6 en el que la capa de refuerzo
30 físicamente se acopla a la superficie de al menos un plano de la capa de colágeno, el acoplamiento físico
seleccionado del grupo que consiste de una sutura, una prensa de adhesión de calor, de calentamiento en el
presencia de un vacío, de calentamiento en ausencia de un vacío, la exposición a un elemento de calentamiento, la
exposición a aire caliente, o una adherencia de soldadura por puntos.
- 35 8. El bioimplantable sustituto de injerto de la duramadre de la reivindicación 1 en el que al menos una capa de
refuerzo comprende una primera capa de refuerzo y una segunda capa de refuerzo, cada uno de la primera capa de
refuerzo y la segunda capa de refuerzo dispuesta en uno de los planos opuestos a la superficies de la capa de
colágeno.
- 40 9. El bioimplantable sustituto de injerto de la duramadre de la reivindicación 1 en el que la capa de colágeno
comprende una primera capa de colágeno y una segunda capa de colágeno, al menos una capa de refuerzo
dispuesta entre la primera capa de colágeno y la segunda capa de colágeno.
- 45 10. La bioimplantable sustituto de injerto de la duramadre de la reivindicación 1 en el que la capa de colágeno
comprende un espesor en el intervalo de 0,508 mm (0,02 pulgadas) a 5,08 mm (0,20 pulgadas).
11. El bioimplantable sustituto de injerto de la duramadre de la reivindicación 1 en el que los al menos una capa de
refuerzo comprende un espesor en el intervalo de 0,0254 mm (0,001) capa de colágeno (100) que tiene
sustancialmente superficies planas y opuestas;
- 50 12. El bioimplantable sustituto de injerto de la duramadre de la reivindicación 1 en el que la al menos una capa de
refuerzo comprende un agente biológico seleccionado del grupo que consiste de un antibiótico, un factor de
crecimiento, un factor de hemostasia, un agente antiadherencia, o un agente anticáncer.

55

60

65





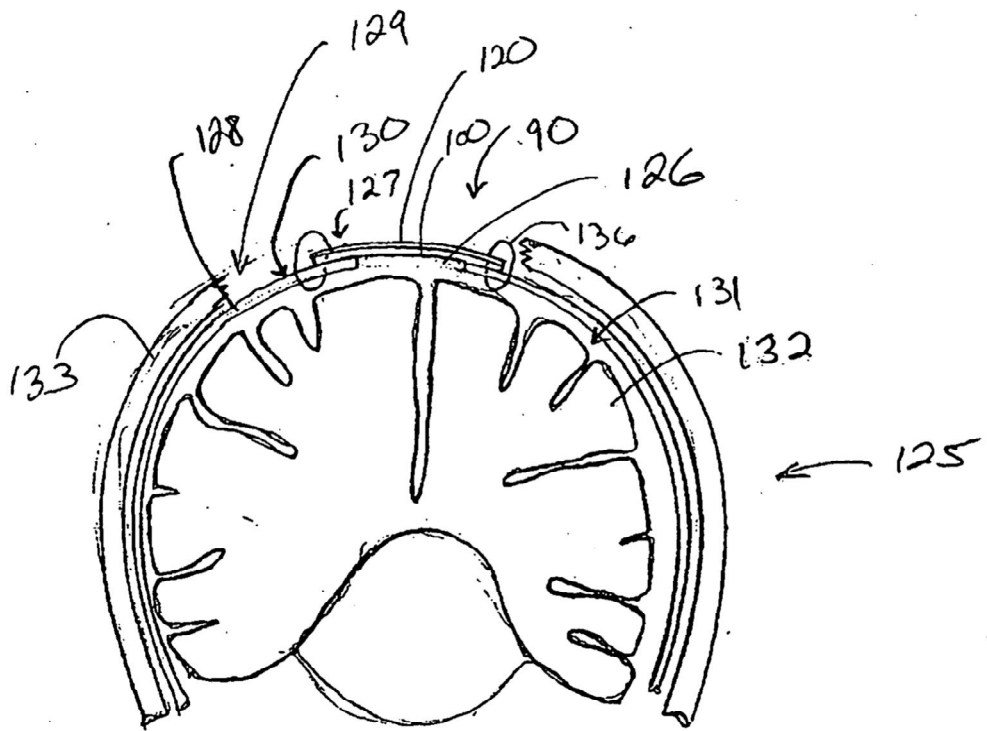


Fig. 3

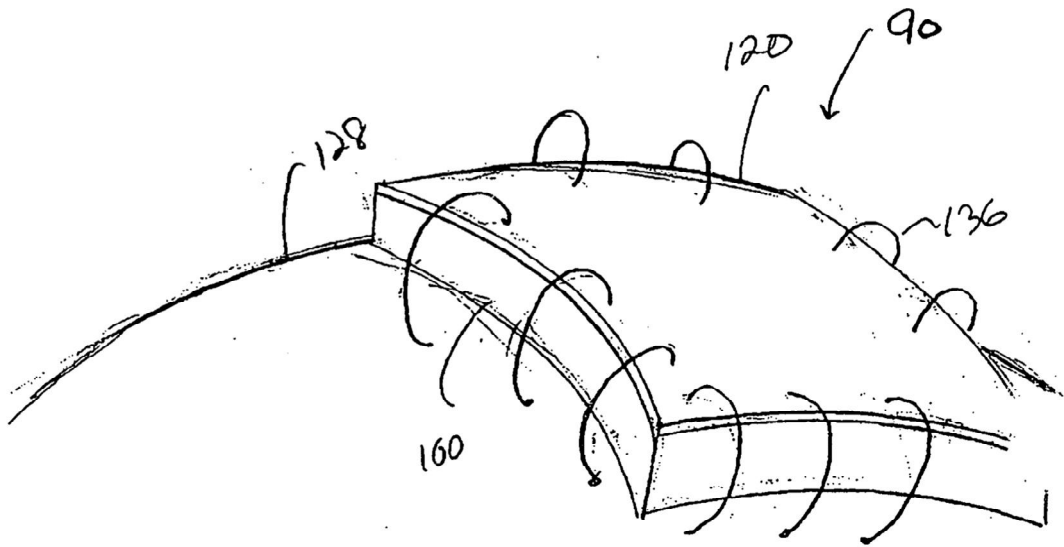


Fig. 4

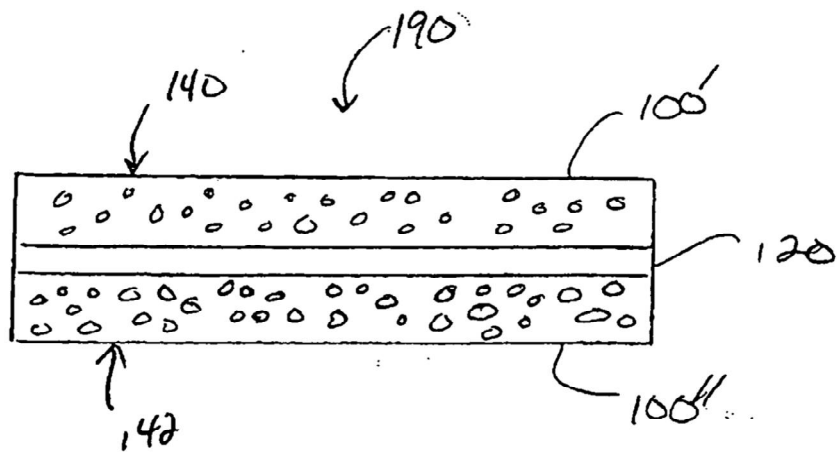


Fig. 5

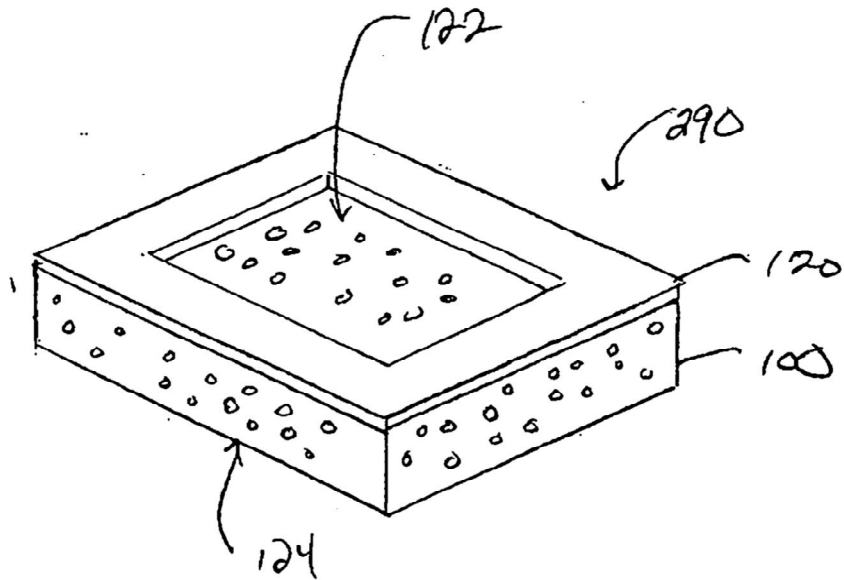


Fig. 6

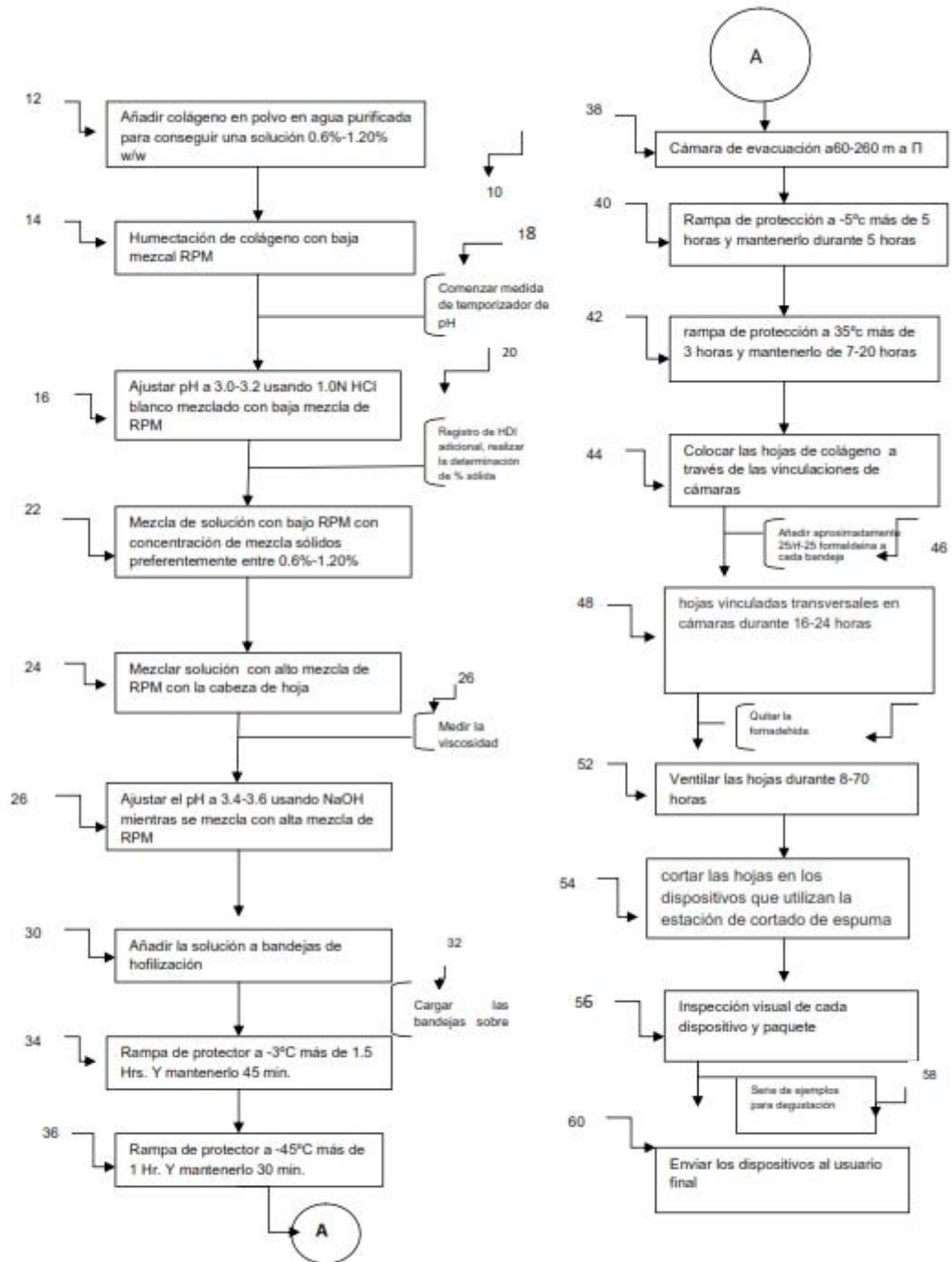


FIG. 8