

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 382**

51 Int. Cl.:

A61L 27/20 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 27/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2006** **E 11175994 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016** **EP 2399617**

54 Título: **Injerto de duramadre que comprende colágeno**

30 Prioridad:

30.06.2005 US 171638

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

05.10.2016

73 Titular/es:

CODMAN & SHURTLEFF, INC. (100.0%)
325 Paramount Drive
Raynham, MA 02767, US

72 Inventor/es:

SOMMERICH, ROBERT E. y
MACOMBER, LAUREL R.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 585 382 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).

Injerto de duramadre que comprende colágeno

Descripción

5 Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

Esta solicitud es una continuación en parte de la solicitud de utilidad de Estados Unidos Nº 10/955.835, presentada el 30 de septiembre, 2004 titulada "COLÁGENO Y MÉTODO PARA PREPARAR EL MISMO" que reivindica prioridad a solicitudes provisionales previamente presentadas: Nº de serie de Estados Unidos 60/542.968, presentada el 9 de febrero de 2004, titulada "COLÁGENO Y MÉTODO PARA PREPARAR EL MISMO", y Nº de serie 60/565.747, presentada el 27 de abril, 2004, titulada "COLÁGENO Y MÉTODO PARA PREPARAR EL MISMO". DECLARACIÓN RELATIVA A LA INVESTIGACIÓN FEDERALMENTE PATROCINADA.

10 No aplicable

15 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo de colágeno y un método para preparar el mismo. Más específicamente, la presente invención se refiere a un método para preparar un dispositivo de colágeno para su uso como un implante para sustituir, reforzar o fortalecer un tejido corporal, una barrera de adhesión o para uso como un contacto con el cuerpo a corto plazo para retención de humedad, hemostasia o protección de tejido.

20 Antecedentes de la invención

25 El cerebro humano y la médula espinal están cubiertos por membranas meníngeas cuya integridad es fundamental en la operación del sistema nervioso central. Cuando la integridad de las membranas meníngeas de una persona se compromete intencionadamente o accidentalmente, pueden suceder serias consecuencias, a menos que las membranas puedan repararse. La membrana meníngea comprende tres capas superpuestas que están en orden desde el exterior al interior: la duramadre (dura), la aracnoides y la piamadre. La reparación de membranas meníngeas dañadas se ha centrado en gran medida en construcciones implantables y/o reabsorbibles (conocidas como sustitutos de duramadre) que se injertan en la duramadre dañada y están diseñadas para sustituir y/o regenerar el tejido dañado.

35 Los sustitutos de duramadre convencionales se categorizan como injertos superpuestos (por ejemplo, sin suturas) o como injertos con suturas. Los injertos superpuestos se superponen y contactan con la duramadre cuando cubren un área de duramadre dañada. Con tal contacto, los injertos superpuestos se amoldan sustancialmente a una geometría o curvatura general de la membrana meníngea y/o cerebro. El peso del injerto superpuesto mantiene por sí mismo el injerto en su lugar para mantener el posicionamiento en relación con el tejido. Los injertos de duramadre con sutura cubren un área de duramadre dañada y se unen a las membranas meníngeas usando suturas para mantener el injerto en su lugar.

40 Resumen de la invención

La presente invención está definida en la reivindicación 1 con más realizaciones descritas en las reivindicaciones dependientes.

Breve descripción de los dibujos

50 La invención se entenderá de manera más completa a partir de la siguiente descripción detallada tomada junto con los dibujos acompañantes, donde:

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

55 La FIG. 2 es un dispositivo de colágeno que tiene una capa de refuerzo laminada en el mismo, de acuerdo con un aspecto de la invención;

La FIG. 3 es una vista en sección de una parte de un cráneo que tiene el dispositivo de colágeno de la FIG. 2 implantado en la misma;

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

La FIG. 5 es una realización con múltiples capas de un dispositivo de colágeno;

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

Las FIGS. 7A-7B muestra una realización más de un dispositivo de colágeno con múltiples capas; y

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

Descripción detallada de la invención

Se entenderá que lo anterior es solamente ilustrativo de los principios de la invención, y que aquellos expertos en la técnica pueden hacer varias modificaciones sin partir del alcance y espíritu de la invención. Todas las referencias aquí citadas se incorporan expresamente como 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 agua purificada está entre aproximadamente 0,4% a 5,0% p/p. El pH de la mezcla se ajusta después a un nivel de pH suficiente para solubilizar sustancialmente el colágeno. Una cantidad predeterminada de la mezcla se coloca después en un recipiente. La mezcla después se forma en una lámina de colágeno mediante un proceso de liofilización. La mezcla también podría formarse en un bloque, cilindro u otra forma deseada que a partir de ahora será referida colectivamente como una lámina de colágeno. La lámina de colágeno después se entrecruza. Durante el entrecruzamiento, la lámina de colágeno se expone preferentemente a una forma líquida o de vapor de un agente de entrecruzamiento, como formaldehído o glutaraldehído. Después, la lámina de colágeno se ventila si el agente de entrecruzamiento es vapor o se re-liofiliza si es líquido. Las etapas de formación de la mezcla en una lámina de colágeno y el entrecruzamiento pueden intercambiarse.

La lámina de colágeno resultante tiene una pluralidad de poros donde una mayoría de los poros tienen un diámetro inferior a 10µm. Preferentemente, más del 80% de los poros tienen un diámetro inferior a 10µm. Más preferentemente, más del 90% de los poros tienen un diámetro inferior a 10µm. Incluso más preferentemente, más del 95% de los poros tienen un diámetro inferior a 10µm. Incluso más preferentemente, más del 98% de los poros tienen un diámetro inferior a 10µm. E incluso más preferentemente, aproximadamente todos los poros tienen un diámetro inferior a 10µm.

La lámina de colágeno 100 puede cortarse en formas predeterminadas o formarse en formas predeterminadas que se forman por tamaño. La lámina 100 tiene una superficie superior 102, superficie inferior 104 y borde periférico 106. El borde 106 de cada forma predeterminada puede estar biselado para permitir un perfil liso del borde cuando se moja *in situ*, como se muestra en las FIGS. 1A-1C. El ángulo del bisel D es preferentemente de 30 a 75 grados desde el vertical girando desde la superficie superior o inferior.

En una realización alternativa, antes del entrecruzamiento, la lámina de colágeno puede comprimirse con rodillos. La lámina de colágeno puede comprimirse entre aproximadamente la mitad y una octava parte el grosor original C de la lámina de colágeno.

En uso, para su uso como un sustituto de duramadre o barrera de adhesión, o para contacto con el cuerpo a corto plazo para retención de hidratación, o protección de tejido, la lámina de colágeno puede colocarse 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, actualmente estimado como aproximadamente (9) meses, la lámina de colágeno se reabsorberá por completo. Cuando se coloca la lámina de colágeno en contacto con el tejido corporal, la lámina de colágeno no se pega ni adhiere a instrumentos, incluyendo las manos del cirujano. También, si la lámina de colágeno necesita recolocarse, el cirujano es capaz de hacerlo sin que la lámina de colágeno se parta.

La lámina de colágeno tiene muy buenas propiedades de fuerza, como fuerza de tensión, lo que la hace muy fácil de manejar por parte del médico. En pruebas hechas de acuerdo con ASTM 638, Tipo V, la lámina de colágeno de acuerdo con la presente invención tuvo un fuerza de tensión media superior a 41,4 Kpa (6,00 psi), oscilando desde 51,2 kPa (7,43 psi) a 67,3 kPa (9,76 psi) por lote, con una media de aproximadamente 60,3 kPa (8,74) para todos los lotes probados. Las láminas de colágeno actualmente disponibles se probaron y tuvieron una fuerza de tensión media de aproximadamente 41,4 kPa (6,00 psi).

Un experto en la técnica fácilmente reconocerá que el dispositivo de colágeno aquí descrito también puede usarse para administrar agentes biológicamente activos tales como, por ejemplo, factores del crecimiento, células autólogas, médula ósea, antibióticos, agentes anti-cáncer y construcciones genéticas y de ADN.

El dispositivo de colágeno y método para preparar el mismo pueden usarse para proporcionar un componente de un producto con múltiples capas o laminado, como se ilustra en las FIGS. 2, 7A y 7B. La lámina de colágeno 100 puede incluir una o más capas o laminados 110, 112 como se muestra (FIG. 2 muestra un laminado y las FIGS. 7A y 7B muestra dos laminados). La lámina de colágeno descrita puede laminarse o unirse de otra manera con uno o un número de los siguientes: película, fieltro, tejido hilado o no hilado, malla o una segunda lámina de colágeno. Por ejemplo, una lámina de colágeno como la descrita puede combinarse con una película impermeable para proporcionar una construcción hermética. La construcción final con múltiples capas podría fabricarse con el fin

de mejorar una o un número de las siguientes características: fuerza de retención de sutura, impermeabilidad de fluidos, duración de reabsorción, características de manipulación, rigidez y/o propiedades de adhesión a tejidos.

La lámina de colágeno puede incluir una capa de una película o matriz tejida en el momento de procesamiento de la lámina de colágeno para que se incorpore en los límites de la lámina de colágeno. Un método alternativo aplicaría una segunda capa a la lámina de colágeno mediante varios métodos incluyendo aunque sin limitar adhesivos, presión con calor, calentamiento en un horno con o sin vacío, exposición del material a elementos calientes o aire caliente, y combinación de capas durante el procesamiento parcial de uno o ambos materiales. El laminado o producto con múltiples capas puede incluir cualquier material biocompatible que puede o no ser reabsorbible. Además, la capa añadida al dispositivo de colágeno puede tener agentes biológicos activos (por ejemplo, antibióticos, factores de crecimiento, factores de hemostasia, agentes anti-adhesión, agentes anti-cáncer) incorporados en la misma en o sobre el material mientras puede o no estar en el dispositivo de colágeno.

Las diferentes dimensiones de las estructuras del laminado pueden variar desde dimensiones correspondientes a una o múltiples capas con mayores o menores dimensiones que las otras capas. De esta manera, las características preferenciales de una capa pueden enfatizarse en una cierta localización si se desea, dependiendo de los requisitos del procedimiento quirúrgico.

Un producto de injerto de duramadre laminado y biocompatible 90 se ilustra además en las FIGS. 2-7B. El injerto de duramadre 90, que es biocompatible, está configurado para su uso como injerto superpuesto y un como injerto con suturas. El producto de injerto de duramadre laminado 90, cuando se hidrata, es lo suficientemente flexible para adaptarse de manera suficiente a una curvatura de la superficie de un tejido al que se aplica. En una realización, el injerto de duramadre 90 tiene suficiente flexibilidad para permitir que se adapte a la superficie curva de una membrana meníngea. Como se ha señalado anteriormente, el uso de un producto de injerto laminado puede tener propiedades mejoradas, incluyendo fuerza de retención de sutura e impermeabilidad a fluidos.

La FIG. 2 ilustra una realización de un injerto de duramadre laminado 90 que tiene una capa de colágeno 100 y una capa de refuerzo 120. La capa de colágeno 100, como se ha descrito anteriormente con respecto a las FIGS. 1^A-1C, está formada como una lámina que tiene una primera superficie plana 122 y una segunda superficie plana opuesta 124. La capa de colágeno 100 está configurada para adaptarse de manera sustancial a una superficie curvada de tejido. Por ejemplo, la capa de colágeno 100 define una estructura sustancialmente porosa que, en parte, proporciona una capa de colágeno 100 con un nivel de elasticidad que permite que la capa de colágeno 100 se adapte sustancialmente o siga una geometría o curvatura general de una superficie de tejido.

La capa de refuerzo 120 puede ser una lámina o película biocompatible que mejora ciertas propiedades (por ejemplo, fuerza de retención de sutura, impermeabilidad a fluidos) de la capa de colágeno 100, si se usa sola, mientras sigue manteniendo la habilidad del injerto laminado 90 para adaptarse a una superficie a la que se aplica. Por ejemplo, la capa de refuerzo 120 puede formarse a partir de fluoropolímero, como GORTEX, para mantener un nivel deseado de elasticidad del injerto de duramadre 90. En otro ejemplo, la capa de refuerzo 120 puede estar formada por una película bioabsorbible, como ácido poliláctico (APL), ácido poliglicólico (APG), policaprolactona (PCL), polidioxanona (PDO), carbonato de trimetileno (CTM), copolímeros y mezclas de los mismos. El grosor de la capa de refuerzo 120, cuando se forma con una película bioabsorbible, junto con el grosor de la capa de colágeno 100, afecta a la adaptación general del injerto de duramadre 90. Por ejemplo, la capa de colágeno 100 tiene un grosor 133 en el rango de aproximadamente 0,51 mm (0,02 pulgadas) a 5,1 mm (0,20 pulgadas). Para mantener la adaptabilidad del injerto de duramadre 90, la capa de refuerzo bioabsorbible 120 tiene un grosor 134 en el rango de aproximadamente 0,025 mm (0,001 pulgadas) a 0,41 mm (0,016 pulgadas). Cuando se combinan, la capa de colágeno 100 y la capa de refuerzo 120 producen un injerto de duramadre adaptable 90 que tiene un grosor en el rango de aproximadamente 0,53 mm (0,021 pulgadas) a 0,549 mm (0,216 pulgadas).

Como se muestra en la FIG. 2, la capa de refuerzo 120 está colocada adyacente a la primera superficie plana 124 de la capa de colágeno 100. La capa de refuerzo 120 puede combinarse con la capa de colágeno 100 en una variedad de manera. Por ejemplo, las dos capas 100, 120 pueden combinarse físicamente o pueden estar simplemente colocadas una adyacente a la otra.

Los ejemplos de técnicas para unir físicamente la capa de refuerzo 120 y la capa de colágeno 100 incluyen presión con calor, calentamiento, como en un horno, con o sin vacío, exposición a elementos calientes o aire caliente o soldar por puntos ultrasónicamente la capa de refuerzo 120 con la superficie plana 124 de la capa de colágeno 100. Estos procedimientos fundieron una parte de la capa de refuerzo 120 con la capa de colágeno 100 para asegurar la capa de refuerzo 120 a la capa de colágeno 100 y minimizar el desplazamiento o movimiento relativo de la capa de refuerzo 120 en relación con la capa de colágeno 100 después del implante. La capa de refuerzo 120 puede introducirse en el colágeno durante el procesamiento del material de colágeno. La capa de refuerzo 120 puede colocarse en la parte superior o entre capas de la mezcla de colágeno antes del proceso final (por ejemplo, liofilización).

Como se ha señalado anteriormente, la capa de refuerzo 120 no necesita estar físicamente acoplada o unida a la capa de colágeno 100 antes del implante de duramadre 90. En su lugar, la tensión superficial de un fluido

corporal (por ejemplo, líquido cefalorraquídeo) en contacto con el injerto de duramadre 90 mantiene el contacto entre la capa de refuerzo 120 y la capa de colágeno 100 durante el implante. Por ejemplo, cuando el injerto de duramadre 90 se une a una membrana meníngea, se aplican suturas alrededor del perímetro del injerto 90, como se ilustra en la FIG. 4. Mientras las suturas se unen al injerto de duramadre 90 a la membrana meníngea, las suturas también se acoplan físicamente a la capa separada de refuerzo no unida 120 y a la capa de colágeno 100.

Como se ha señalado anteriormente, la capa de refuerzo 120 puede mejorar ciertas propiedades de la capa de colágeno 100, como fuerza de retención de sutura de la capa de colágeno 100. En un ejemplo la capa de refuerzo 120 tiene una fuerza de retención de sutura mayor que la de la capa de colágeno 100. Esta característica mejora la resistencia a los desgarros del injerto de duramadre 90, mientras el injerto de duramadre 90 se sutura en un tejido o después de que el injerto de duramadre se haya suturado en el tejido, y permite que el producto de injerto laminado 90 sea menos susceptible de abertura de sutura. Por ejemplo, la fuerza de retención de sutura de la capa de colágeno 100 sola es aproximadamente 1,022 N/m (0,07 libras de fuerza). La capa de refuerzo 120 aumenta la fuerza de retención de sutura de la capa de colágeno 100 para que la fuerza de retención de sutura para el injerto de duramadre 90 (por ejemplo, la combinación de la capa de refuerzo 120 y la capa de colágeno 100) esté en el rango de aproximadamente 2,712 N/m (2 libras de fuerza) y 5,423 N/m (4 libras de fuerza), por ejemplo. La capa de refuerzo 120 en combinación con la capa de colágeno, por lo tanto, aseguran una sutura segura del injerto de duramadre 90 en una membrana meníngea 120 para mantener la posición relativa del injerto de duramadre 90 en relación con la membrana meníngea 120 mientras se minimiza la habilidad para que la sutura se rasgue inadvertidamente, se abra o se extraiga del injerto de duramadre 90.

Como se ha indicado anteriormente, la capa de colágeno 100 define una estructura de tipo esponja sustancialmente porosa que resiste el paso de fluido, tal como líquido cefalorraquídeo (LCR), del cerebro 132. Sin embargo, la capa de colágeno 1210, no es impermeable al fluido. En una realización, la capa de refuerzo 120 es sustancialmente impermeable al fluido y proporciona un nivel de impermeabilidad al fluido al injerto de duramadre 90. Por ejemplo, la capa de refuerzo 120 puede formarse como una película de ácido poliláctico (APL), polidioxanona (PDO) u otros materiales como se ha señalado anteriormente. Tales materiales limitan el paso de fluidos, como FCF. Cuando se usa en combinación con la capa de colágeno 100, la capa de refuerzo impermeable al fluido 120 limita o minimiza el flujo de LCR del cerebro 132 y más allá de la capa de colágeno 100.

El injerto de duramadre 90 puede utilizarse durante un procedimiento quirúrgico para reparar o sustituir membranas meníngeas dañadas. Las FIGS. 3 y 4 ilustran ejemplos del posicionamiento y unión del injerto de duramadre 90 a la membrana meníngea durante un procedimiento quirúrgico. La FIG. 3 ilustra una parte del cráneo 125 que tiene un sitio dañado de duramadre 126. Durante el implante, el injerto de duramadre 90 se inserta a través de una abertura 129 de la cabeza 133 del cráneo 125 y se coloca en contacto con una membrana meníngea 128 en el lugar 126. Por ejemplo, el injerto de duramadre 90 se coloca en el sitio 126 de tal manera que el borde 127 del injerto de duramadre 90 esté superpuesto a una parte de la membrana meníngea 128 y contacte con una parte no dañada de la duramadre 130.

Cuando el injerto de duramadre 90 contacta con la duramadre 130, el injerto de duramadre 90 (por ejemplo, el injerto de duramadre hidratado) se adapta 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 como la capa de refuerzo 120 del injerto de duramadre 90 forman una forma curvada sustancialmente similar a una curvatura de la membrana meníngea 128. La adaptabilidad del injerto de duramadre 90 minimiza la presencia de espacios entre el injerto de duramadre 90 y la membrana meníngea 128 permitiendo así que el injerto de duramadre contenga sustancialmente LCR 131 en el cerebro 132 después del implante del injerto 90.

Teniendo el injerto una característica de adaptabilidad, el injerto de duramadre 90 puede usarse como un injerto superpuesto que no requiere suturas para asegurar el injerto de duramadre 90 a la membrana meníngea 128. Así, el peso del injerto de duramadre 90 mantiene el posicionamiento relativo del injerto de duramadre 90 en relación con el sitio 126. En otra realización, el injerto de duramadre 90 puede estar asegurado a la membrana meníngea 128 usando suturas 136. Como se ilustra en la FIG. 4, una o más suturas 136 se insertan a través del injerto de duramadre 90 y a través de la membrana meníngea 128 alrededor del borde o perímetro 127 del injerto de duramadre 90. La presencia de la capa de refuerzo 129, como parte del injerto de duramadre 90, aumenta la fuerza de retención de sutura de la capa de colágeno 100 y minimiza la habilidad para que las suturas 136 se rasguen inadvertidamente o se abran de la capa de colágeno 100.

Una vez que el injerto de duramadre 90 se ha implantado en un sitio 126, la capa de colágeno 100 resiste la formación de adhesiones con los tejidos circundantes. Por lo tanto, en relación con la membrana meníngea, la orientación del injerto de duramadre 90 puede seleccionarse para minimizar la adhesión entre el injerto de duramadre 90 y las partes del tejido circundantes. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 3, la capa de colágeno 100 del injerto de duramadre 90 está orientado hacia la membrana meníngea 128 y opuesta al cráneo 133. Con tal orientación, la capa de colágeno 100 del injerto de duramadre 90 limite o resiste la formación de adhesiones con la membrana meníngea 128. Alternativamente, si se orienta el injerto de duramadre 90 de tal manera que la capa de refuerzo 120 contacte con la membrana meníngea 128, el riesgo de formación de adhesiones entre la capa de colágeno 100 y el cráneo 133 se reduce.

Un experto en la técnica apreciará que un producto de injerto de duramadre laminado 190 puede construirse en una variedad de manera. En una construcción, como se muestra en la FIG. 5, el injerto de duramadre 190 incluye dos capas separadas de colágeno: 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 de duramadre 90 tiene dos superficies de colágeno planas disponibles 140, 142 que pueden contactar con el tejido en un sitio quirúrgico. Después del implante del injerto de duramadre 190 en un sitio 126, como se ilustra en la FIG. 3, ambas superficies 140, 142 de las capas de colágeno 100', 100'' limitan o resisten la formación de adhesiones entre el injerto de duramadre 190 y el tejido circundante (por ejemplo, las membranas meníngeas 128 del cráneo 133).

En una realización, como se muestra en la FIG. 6, un injerto de duramadre 290 tiene la capa de refuerzo 120 dispuesta sobre una superficie plana 122 de la capa de colágeno 100 y está colocada alrededor de un perímetro o borde 127 de la capa de colágeno 100. En esta realización, el injerto de duramadre 290 tiene dos superficies de colágeno planas disponibles 122, 124 que pueden contactar con el tejido en un punto quirúrgico. Después del implante de injerto de duramadre 290 en el sitio, ambas superficies 122, 124 de la capa de colágeno 100 100'' limitan o resisten la formación de adhesión entre el injerto de duramadre 290 y el tejido circundante (por ejemplo, las membranas meníngeas 128 o el cráneo 133).

En otra realización más, como se muestra en las FIGS. 7A y 7B, un injerto de duramadre 390 incluye la capa de colágeno 100 que tiene una primera capa de refuerzo 120' dispuesta en la primera superficie plana 122 de la capa de colágeno 100 y una segunda capa de refuerzo 120'' dispuesta en la segunda superficie plana de la capa de colágeno 100. En una realización ejemplar, la primera 120' y segunda 120'' capa de refuerzo están formadas por una lámina polimérica fina que contiene perforación. Los ejemplos de láminas poliméricas incluyen mezclas o copolímeros de ácido poliláctico (APL), ácido poliglicólico (APG), policaprolactona (PCL) y polidioxanona (PDO). Se cree que los poros o perforaciones son útiles porque permiten el crecimiento interno del tejido.

EJEMPLO

Ahora, en referencia a la FIG. 8, se ilustra un ejemplo no limitativo de un dispositivo de colágeno hecho de acuerdo con el método 10 para preparar un dispositivo de colágeno de acuerdo con la presente invención. El método incluye una primera etapa 12 de añadir polvo de colágeno a agua purificada preferentemente en una proporción de aproximadamente 0,4% a 5,0% p/p de polvo de colágeno con agua purificada para hidratar el polvo de colágeno. Una proporción de aproximadamente 0,40% a aproximadamente 3,50% p/p es incluso más preferente. Mientras una proporción de aproximadamente 0,60% a aproximadamente 1,20% p/p es la más preferente. El polvo de colágeno está disponible en el mercado en Datascope de 14 Phillips Parkway, Montvale, Nueva Jersey.

El colágeno hidratado se mezcla después 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 preferentemente desde aproximadamente tres (3) a seis (6) minutos. La mezcla preferentemente se consigue primero con un mezclador relativamente suave suficiente para solubilizar el colágeno con un mínimo o sin cizallamiento de las fibras de colágeno. El mezclador suave puede ser un mezclador Lightnin™ modelo LIU03 que mezcla de 0 a 1000 rpm y está disponible en el mercado en Lightnin, que es una unidad de General Signal de Coolock Dublín, Irlanda.

Durante la mezcla, el pH de la mezcla se ajusta a un nivel pH predeterminado en la etapa 16. En una realización, el nivel de pH predeterminado está preferentemente entre aproximadamente 1,5 y 4,0, que está por debajo del punto isoeléctrico de la mezcla. En otra realización, el nivel de pH predeterminado está preferentemente entre aproximadamente 11,0 y 13,5, que está por encima del punto isoeléctrico de la mezcla. Al inicio del ajuste del pH, se inicia un temporizador, como se ilustra en la etapa 18. El pH de la mezcla se consigue preferentemente mientras la mezcla se está mezclando con el mezclador suave a una velocidad de mezcla de entre aproximadamente 400 a aproximadamente 1000 rpm en un pH de aproximadamente 3,0-3,2. Para ajustar el pH, se añaden preferentemente 1,0N HCl a la mezcla. Por supuesto, mientras preferentemente se usa ácido hidroclórico para ajustar el pH de la mezcla, pueden usarse otros ácidos, como, por ejemplo, ácido acético, ácido láctico o ácido fosfórico.

La etapa de ajuste de pH se consigue preferentemente sin exceder el nivel de pH predeterminado. Si se excede el nivel de pH, entonces tendría que añadirse un aditivo como NaOH a la mezcla para elevar el nivel de pH. Preferentemente se usa hidróxido de sodio para ajustar el pH de la solución de colágeno, aunque pueden usarse otros hidróxidos, como, por ejemplo, otros hidróxidos de metal alcalino o hidróxidos de amonio. Pero los presentes inventores han descubierto que el elevar y descender o descender y elevar el pH de la mezcla puede provocar congelación inconsistente, lo que puede afectar al tamaño deseado de poro y a la biocompatibilidad debido al cambio en la fuerza iónica. Así, es preferente no exceder el nivel de pH predeterminados. Durante la etapa de ajuste 16, se determinan la cantidad de HCl añadida 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 ha conseguido el nivel de pH predeterminado en la etapa 16, la mezcla se continua mezclando con el mezclador suave durante preferentemente al menos una (1) hora de tiempo total transcurrido

desde el momento en el que el polvo se añadió al agua purificada en la etapa 12, como se ilustra en la etapa 22. El porcentaje de concentración de sólidos está preferentemente entre 0,6% y 1,2%.

Después de mezclar con el mezclador suave, la mezcla se mezcla con una mezcladora con cizallas a una velocidad de mezcla de aproximadamente 800 a 9000 rpm, como se ilustra en la etapa 24. La mezcladora con cizallas funciona preferentemente a una velocidad que es suficiente para partir mecánicamente el polvo de colágeno. Esta mezcladora con cizallas puede ser una mezcladora Silverson™ que mezcla de 0 a 10.000 rpm y está disponible en el mercado en Silverson Machines Limited de Waterside Chesham Bucks, Inglaterra. El pH de la mezcla se ajusta además preferentemente mientras la mezcla se está mezclando con la mezcladora con cizallas a un pH de aproximadamente 3,4-3,6.

La viscosidad de la mezcla se mide en la etapa 26 preferentemente al inicio de la etapa de mezcla.

El pH se eleva para mejorar las propiedades de manipulación de la lámina. Este ajuste se consigue preferentemente sin exceder el nivel de pH predeterminado. Si se exceden el nivel de pH, entonces tendría que añadirse un aditivo 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 para que el dispositivo de colágeno resultante tenga un grosor suficiente para actuar como un sustituto de duramadre, barrera de adhesión o contacto corporal a corto plazo para retención de hidratación, hemostasia o protección de tejido. La bandeja está hecha preferentemente de un material plástico, como PETG. Sin embargo, las bandejas podrían estar hechas de cristal, metal, cerámica o, una base material cubierta con una superficie antiadherente como TEFLON® o metal pulido. Las bandejas también podrían tener la forma de compartimientos individuales teniendo cada compartimento la forma con la forma final del dispositivo de colágeno. Por ejemplo, los compartimientos pueden ser un cuadrado de 1" x 1", con bordes biselados en cada lado. Por supuesto, podrían hacerse muchas formas y tamaños diferentes con o sin bordes biselados, incluidos en la misma bandeja, para cumplir las necesidades del cirujano.

El recipiente se coloca en una cámara, como se ilustra en la etapa 32. En una realización actualmente preferente, el recipiente se coloca en un estante en la cámara, y el estante tiene un mecanismo de control de temperatura para controlar la temperatura del estante, y por lo tanto de la cámara. Después, se hará referencia a la temperatura de la cámara, pero un experto en la técnica reconocerá que ésta incluye la temperatura del estante. El mecanismo de control de temperatura está regulado para que la temperatura de la cámara esté preferentemente por encima de la temperatura de cristalización de la mezcla. La superficie inferior del recipiente es preferentemente más plano para emparejarse con la superficie más plana de la superficie superior del estante.

En una realización, la temperatura de la cámara puede ser temperatura ambiente, que es entre aproximadamente 15 y 25 °C. En otra realización, la cámara puede estar aproximadamente a 3 °C. En otra realización más, la temperatura de la cámara fijarse por debajo de la temperatura de cristalización de la mezcla a aproximadamente -50 °C para congelar la mezcla después de su colocación en la cámara. Si la temperatura está a 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 primer periodo de tiempo predeterminado, como se ilustra en la etapa 34. Preferentemente, la segunda temperatura predeterminada es de -3 °C a -5 °C, y el primer periodo de tiempo predeterminado es aproximadamente sesenta (60) minutos. La cámara después se mantiene en la segunda temperatura predeterminada durante aproximadamente cuarenta y cinco (45) minutos.

La temperatura de la cámara se enfría después a aproximadamente -45 °C durante un periodo de aproximadamente una (1) hora, como se ilustra en la etapa 36. La cámara se mantiene aproximadamente a esta temperatura aproximada durante aproximadamente treinta (30) minutos.

Después se saca un vacío en la cámara hasta aproximadamente un primer nivel predeterminado suficiente para permitir que una sublimación adecuada de cristales de hielo se evacúe de la cámara, como se ilustra en la etapa 38. El vacío puede sacarse con la temperatura de la cámara manteniéndose a -45 °C en la etapa 34. En una realización actualmente preferente, la cámara se evacua en aproximadamente 50 – 250 mTorr. La sublimación de cristales de hielo da como resultado la formación de una lámina de colágeno que tiene una pluralidad de poros donde una mayoría de los poros tienen un diámetro inferior a 10 µm.

La temperatura de la cámara después se eleva a una temperatura suficiente y se mantiene a esta temperatura durante un periodo suficiente de tiempo hasta que ocurre el secado primario en la mezcla, como se ilustra en la etapa 40. En una realización ejemplar actualmente preferente, la cámara se reduce a aproximadamente -5 °C durante aproximadamente cinco (5) horas y esta temperatura se mantiene durante aproximadamente cinco (5) horas. En este ejemplo no limitativo, la mezcla se transforma mediante las etapas anteriores en una lámina de colágeno.

Como se ilustra en la etapa 42, la temperatura de la cámara cambia después a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente siete (7) horas. En una realización ejemplar actualmente preferente, la cámara se eleva a aproximadamente 35 °C durante aproximadamente tres (3) horas y se mantiene a esta temperatura durante un periodo de tiempo suficiente hasta que ocurre el segundo secado en la lámina de colágeno sin excesivo secado o fundición, que en una realización actualmente preferente es desde aproximadamente siete (7) a veinte (20) horas.

En una realización alternativa, la lámina de colágeno puede comprimirse mediante rodillos o placas, como un experto en la técnica reconocerá fácilmente. Los rodillos pueden comprimir la lámina a entre la mitad a menos del 5% del grosor original de las láminas. La compresión de la lámina da como resultado una lámina de colágeno que es más fuerte que las láminas convencionales.

La lámina de colágeno se coloca después en una cámara de entrecruzamiento, como se ilustra en la etapa 44. Las láminas de colágeno pueden colgarse en la cámara de entrecruzamiento o colocarse en pantallas. Por supuesto, las láminas podrían permanecer en la misma cámara, y el proceso de entrecruzamiento podría tener lugar en esta cámara.

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

La lámina de colágeno se entrecruza preferentemente mediante entrecruzamiento con vapor o entrecruzamiento con solución. Si se usa una solución, la lámina se deshidrata preferentemente mediante liofilización. Pueden usarse agentes de entrecruzamiento como formaldehído, glutaraldehído, carbodiimidas o succinimidas difuncionales. Alternativamente, la matriz puede entrecruzarse mediante entrecruzamiento deshidrotermal o radiación UV.

Las láminas de colágeno se ventilan durante aproximadamente entre ocho (8) y setenta (70) horas en la etapa 52, para retirar el exceso de agente de entrecruzamiento. Cuando se dese incluir una capa de refuerzo 120, esta capa puede aplicarse a la lámina de colágeno después de la etapa 52. En una realización, si se desea una acumulación física de capa 120 y la capa de colágeno, esto puede afectarse usando presión con calor, calor en un horno con o sin vacío, exposición del material a elementos de calor o aire caliente, o soldadura ultrasónica por puntos.

La lámina de colágeno después se corta en las formas adecuadas en una estación de corte en la etapa 54. La lámina de colágeno puede formarse en formas predeterminadas que se forman para tener el tamaño de la bandeja. El borde de cada forma predeterminada puede biselarse para permitir un perfil liso del borde cuando se humedece *in situ*. El ángulo del bisel es preferentemente aproximadamente 30 a 75 grados desde la vertical.

Cada sección cortada de la lámina de colágeno después se inspecciona, preferentemente visualmente, en la etapa 56. Después, algunas muestras se envían para pruebas en la etapa 58 y el resto de las secciones cortadas pueden empaquetarse de una manera convencional, esterilizarse y después enviarse al usuario final, en la etapa 60. La lámina de colágeno se prueba, preferentemente mediante el método de prueba ASTM E1294, para asegurar que la porosidad de la lámina es inferior a 10µm en la etapa 58.

Las etapas de corte de la lámina de colágeno en las formas deseadas y el entrecruzamiento podrían intercambiarse.

Se entiende que los dibujos no están dibujados necesariamente a escala, pero son meramente conceptuales por naturaleza.

REIVINDICACIONES

1. Un material de injerto de duramadre que comprende:

5 al menos una capa de colágeno que define una pluralidad de poros, donde una mayoría de la pluralidad de poroso tienen un diámetro inferior a 10 micrómetros, y donde la capa de colágeno tiene un grosor en el rango de aproximadamente 0,51mm a 5,1mm (de aproximadamente 0,02 pulgadas a 0,20 pulgadas).

10 **2.** El material de injerto de duramadre de la reivindicación 1 donde la capa de colágeno tiene una fuerza de retención de sutura de aproximadamente 1,022 N/m (aproximadamente 0,07 libras de fuerza).

3. El material de injerto de duramadre de la reivindicación 1 donde la capa de colágeno comprende una capa de colágeno entrecruzada.

15

20

25

30

35

40

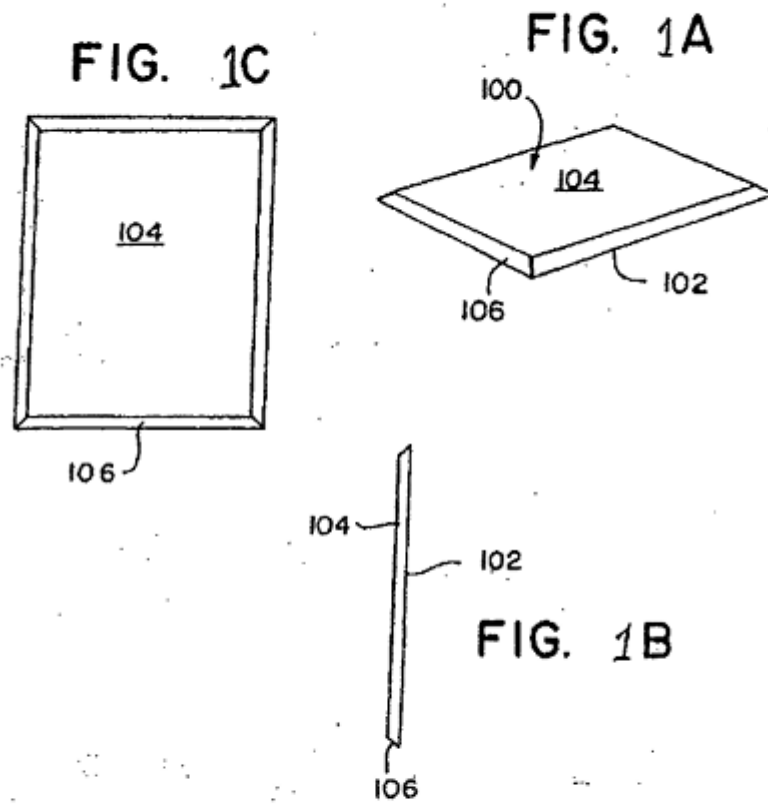
45

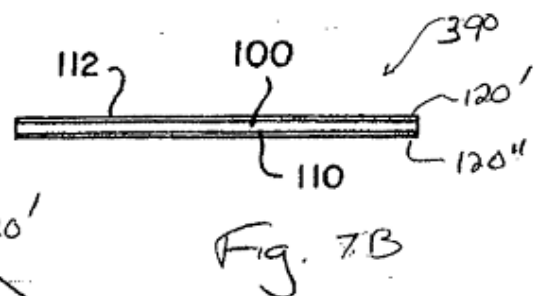
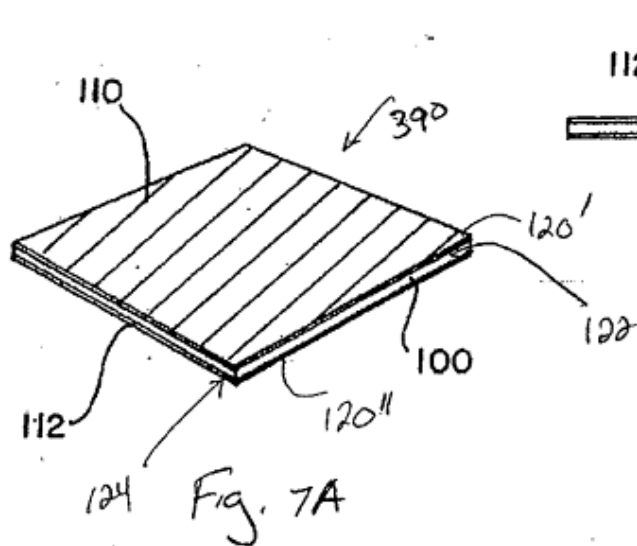
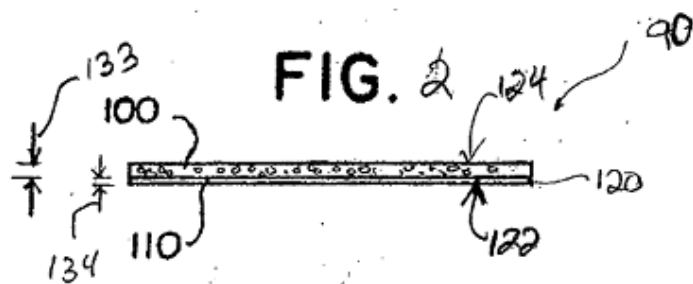
50

55

60

65





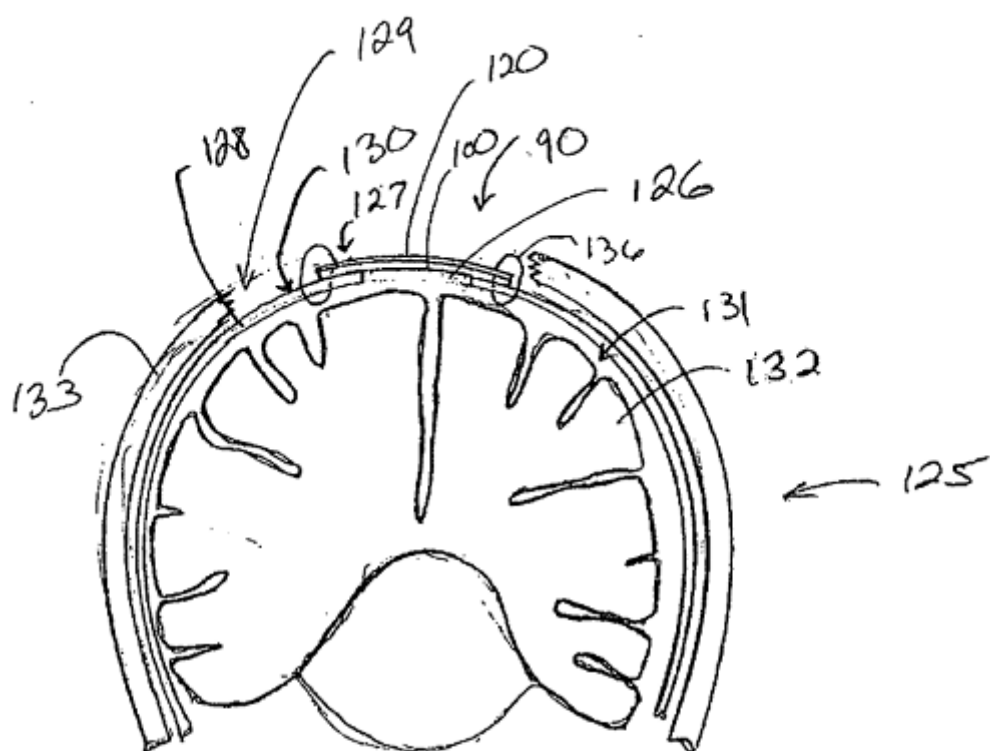


Fig. 3

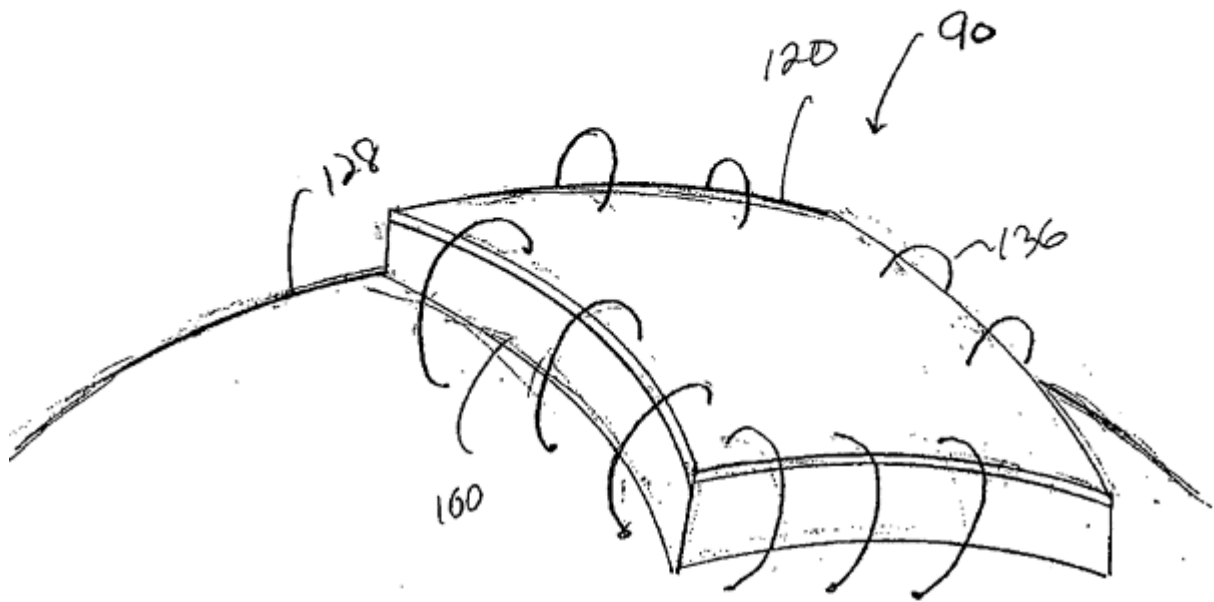


Fig. 4

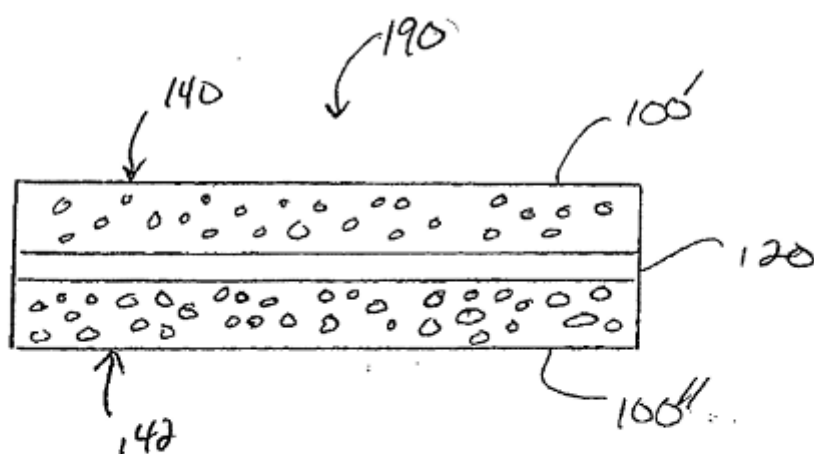


Fig 5

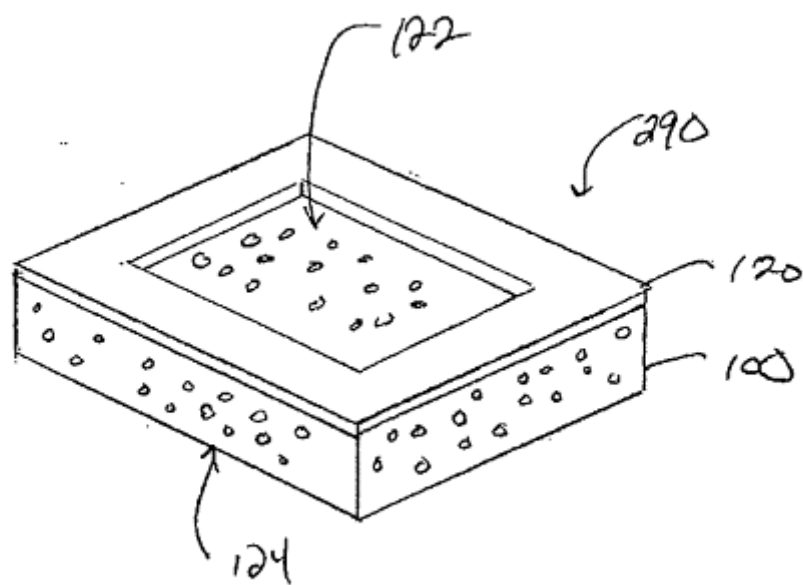


Fig. 6

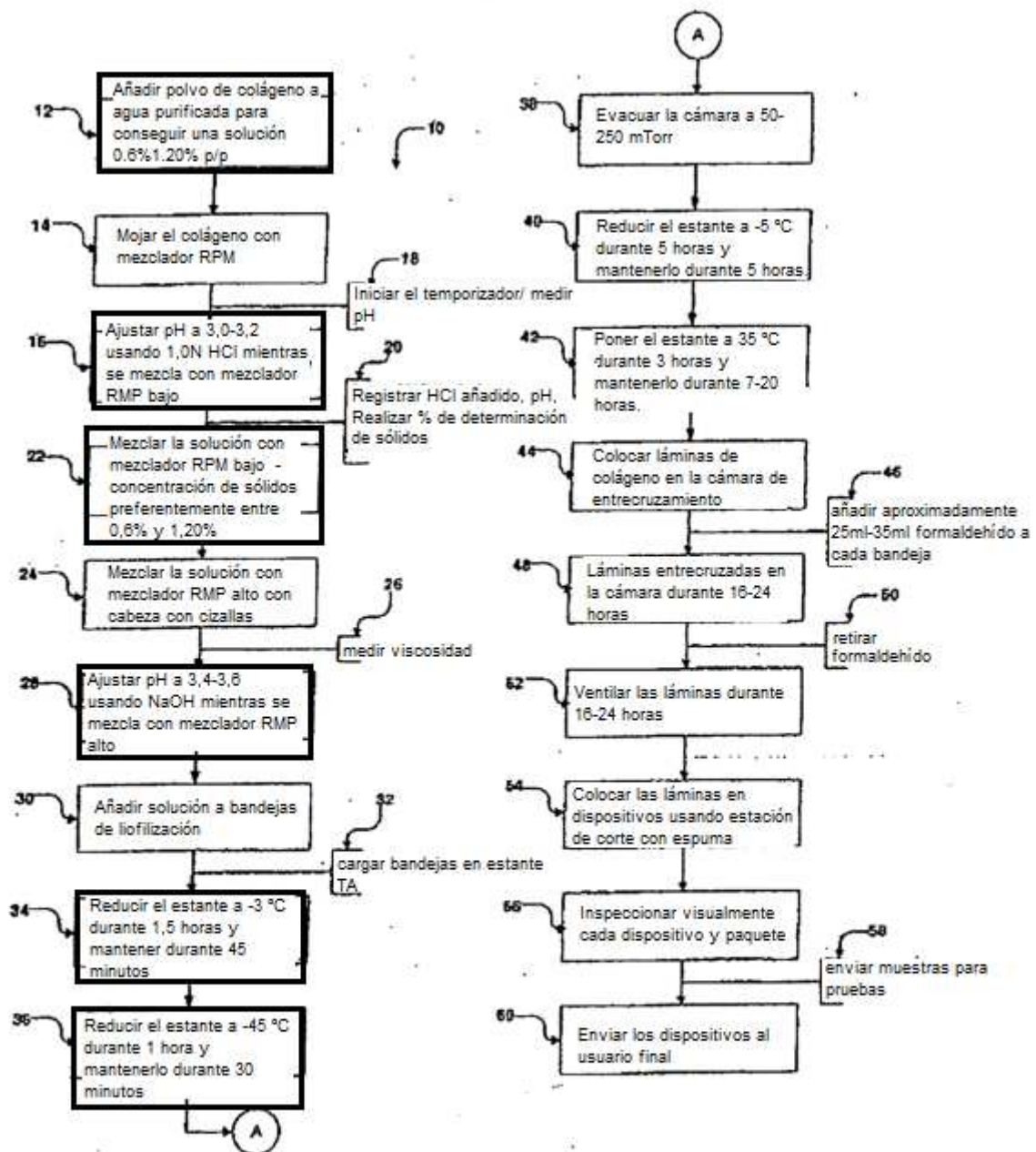


Fig. 8