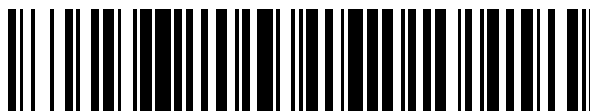


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 159**

51 Int. Cl.:

A61L 15/32 (2006.01)

A61L 15/42 (2006.01)

A61L 15/58 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2010 PCT/IB2010/052343**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.12.2010 WO10136983**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2010 E 10730528 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2435099**

54 Título: **Un método de producción de un dispositivo aplicable a tejidos biológicos, particularmente un parche para tratar tejidos dañados, y un dispositivo obtenido por dicho método**

30 Prioridad:

26.05.2009 IT PI20090066

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

25.01.2017

73 Titular/es:

**CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE
(50.0%)
Piazzale Aldo Moro, 7
00185 Roma, IT y
REGIONE TOSCANA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SOLDANI, GIORGIO y
BRIGANTI, ENRICA**

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 598 159 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

Un método de producción de un dispositivo aplicable a tejidos biológicos, particularmente un parche para tratar tejidos dañados, y un dispositivo obtenido por dicho método

5

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a un dispositivo para facilitar el crecimiento celular *in vitro* o *in vivo*, particularmente para tratar tejidos necróticos o dañados también por medio de su administración local de principios activos, con cinética controlada, y particularmente de factores de crecimiento capaces de inducir la revascularización de tejido.

10

Breve idea general de la técnica conocida

[0002] Se siente la necesidad en el campo médico de tratar tejidos dañados, tales como heridas de tejido debidas a úlceras diabéticas, o paredes cardíacas con las secuelas de infarto, induciendo el recrecimiento de tejido.

15

[0003] Los materiales que son eficaces para este fin son capaces de proporcionar matrices extracelulares adecuadas para el crecimiento y la migración de componentes celulares, permitiendo la formación de tejidos biológicos. El interés se está centrando particularmente en polímeros naturales que pueden ser reabsorbidos por el entorno biológico en el que se insertan, tales como la fibrina, una proteína que participa en procesos biológicos tales como la coagulación de la sangre, que experimenta un proceso de degradación natural llamado fibrinólisis, que permite que sea reabsorbida.

20

[0004] La recuperación funcional de tales tejidos dañados también está favorecida por la administración de diversos principios activos, por ejemplo, antibióticos, agentes antiinflamatorios o moléculas bioactivas particulares, conocidos como factores de crecimiento. Los factores de crecimiento proangiogénicos son particularmente importantes debido a que son capaces de contribuir a la regeneración de tejidos blandos, induciendo a su revascularización. Algunos de los muy conocidos entre estos factores son VEGF (factores de crecimiento endotelial vascular), bFGF (factores de crecimiento de fibroblastos básicos) y péptido 20 del extremo N de proadrenomedulina (PAMP), y son adecuados para tratar las secuelas de isquemia cardíaca y úlceras diabéticas crónicas.

25

30

[0005] Otros factores de crecimiento pueden contribuir a la reparación de tejidos específicos. Por ejemplo, TGF- β 1 (factor de crecimiento transformante- β 1) y, aquí otra vez, bFGF, ayudan a regenerar cartílago articular promoviendo la proliferación de condrocitos y la formación de matriz extracelular.

35

[0006] Los factores de crecimiento pueden administrarse localmente en forma de una solución, pero en este caso son fácilmente separados del tejido y/o rápidamente degradados, que da lugar a una drástica reducción en su eficacia terapéutica, que demanda su administración con cinética controlable.

40

[0007] Una matriz nanofibrilar, tal como aquella de fibrina, proporciona un medio ideal capaz de estabilizar (es decir, retener y liberar progresivamente) factores de crecimiento, además de otros agentes terapéuticos, tales como agentes antibacterianos y antiinflamatorios. La fibrina se produce naturalmente como una masa blanda, gelatinosa y amorfa, sin embargo, que significa que no tiene las características mecánicas y estructurales, por ejemplo módulo elástico y resistencia a la tracción, necesarias para hacerla fácilmente manejable y capaz de resistir a los esfuerzos dinámicos de numerosos entornos fisiológicos.

45

[0008] Para la recuperación funcional de tejidos dañados por diversos tipos de trastornos, por consiguiente, se siente una necesidad de medios biocompatibles para mantener los tejidos en contacto con matrices nanofibrilares capaces de soportar los procesos celulares que facilitan la regeneración, ventajosamente en forma de parches para aplicar a dichos tejidos. Asimismo, se siente una necesidad de un parche capaz de retener agentes terapéuticos útiles para dicho proceso de regeneración de tejido y liberarlos gradualmente en los tejidos que están tratándose.

50

[0009] Actualmente hay estructuras conocidas, tales como aquellas descritas en los documentos US 6.762.336 o en WO2008/019128, cuyo uso está limitado al tratamiento hemostático de heridas.

55

[0010] Algunas de las estructuras descritas en dichos documentos comprenden capas adyacentes alternas de trombina y fibrinógeno para poner en contacto con el tejido dañado, sirviendo una capa de polímero de medio de soporte. Algunas realizaciones de las estructuras descritas implican la interposición de una capa de un material de unión biocompatible, o la adición de principios activos a una de las capas. Las vendas anteriormente mencionadas se preparan a bajas temperaturas (0-4 °C) y la deposición de cada capa va seguida de una etapa de congelación profunda (a -80 °C); en estas condiciones, la trombina no promueve la formación de fibrina a partir del fibrinógeno. La fibrina no está, por consiguiente, contenida en las vendas, se forma solo después de que la venda se haya aplicado a la herida, realizando así una función exquisitamente hemostática.

60

65

5 **[0011]** Además de dejar de garantizar una adhesión suficiente para mantener la estructura junta durante el tiempo de aplicación predecible, o para garantizar su estabilidad en un contexto dinámico tal como aquel de una pared cardíaca, en el que tienen lugar los intensos ciclos de estrés/deformación, el usar este enfoque para combinar las dos capas complica considerablemente el proceso de fabricación de la estructura y también limita su utilidad a su función hemostática.

10 **[0012]** El documento US 2006/0204783 describe una composición para el recubrimiento de un dispositivo médico, comprendiendo dicha composición una pluralidad de nanoestructuras (silicio, níquel o nanofibras de TiO₂) dispersas en una matriz (estando la fibrina también enumerada entre los muchos posibles materiales). Dicha composición se aplica (en forma de un polvo o pasta) a dispositivos médicos de diversos tipos de manera que constituya un recubrimiento nanoestructurado.

15 **[0013]** El objetivo de la presente invención es, por tanto, un método para la fabricación de una estructura biocompatible que permita la aplicación estable a un tejido biológico de una matriz extracelular adecuada para facilitar el crecimiento y la migración de componentes celulares con efectos terapéuticos sobre dicho tejido.

[0014] Es otro objetivo de la presente invención producir una estructura tal, y particularmente un dispositivo capaz de liberar principios activos dentro de dicho tejido con cinética predeterminada.

20 **[0015]** Es un objetivo particular de la presente invención producir una estructura tal de manera que permita la liberación de factores de crecimiento, y particularmente de factores de crecimiento proangiogénicos, dentro de un tejido dañado con una velocidad de liberación controlada con el fin de promover la recuperación de dichos tejidos, por ejemplo, por medio de un proceso de revascularización o angiogénesis terapéutica.

25 **[0016]** Es otro objetivo de la presente invención producir un dispositivo, y un parche en particular, que tiene una estructura adecuada para su uso en la cirugía de reconstrucción de tejidos u órganos, y particularmente una estructura adecuada para la cirugía reconstructiva cardíaca, o adecuado en cualquier caso para la reparación de tejidos vulnerables a deformaciones considerables. Es otro objetivo de la presente invención un método para la fabricación de dicha estructura biocompatible que implica tiempos y costes limitados.

30 **Sumario de la invención**

[0017] Los objetivos enumerados anteriormente, además de otros, se logran por una estructura de parche para un tejido biológico que comprende:

- una capa de soporte que consiste en un material de polímero sintético biocompatible, teniendo dicha capa de soporte una estructura no tejida microporosa;
- una capa de interacción biológica que consiste en una malla de nanofibras de fibrina, estando esta capa de interacción biológica enraizada a la primera capa y dispuesta, cuando está en uso, en contacto con el tejido,

40 La principal característica de la estructura es que el enraizamiento de la malla de nanofibra al material de polímero biocompatible se logra aplicando fibrinógeno al polímero biocompatible y dispersando preventivamente la trombina en el polímero biocompatible.

45 **[0018]** En otras palabras, el dispositivo que forma el objetivo de la presente invención es fibrina nanofibrilar reticulada soportada por y enraizada a una tela no tejida microporosa hecha de un material de polímero sintético biocompatible. Así, en lugar de una fibrina que está normalmente en forma de una masa blanda, gelatinosa y amorfa, la fibrina en este caso no es hemostática y su consistencia, forma y resistencia mecánica se derivan del soporte al que está enraizado. La fibrina soportada según la invención necesita mucho más tiempo para experimentar fibrinólisis que una fibrina que carece de cualquier soporte (es decir, varios días en vez de algunas horas).

50 **[0019]** En la capa de interacción biológica está disperso ventajosamente un principio activo, en particular un factor de crecimiento para tratar daño tisular (producido por traumatismo, quemaduras, úlceras diabéticas, úlceras de decúbito, etc.), estando dicha capa de interacción biológica diseñada para retener el principio activo y liberar dicho principio activo dentro del tejido.

55 **[0020]** Dicho dispositivo es útil para facilitar el crecimiento celular *in vitro* o *in vivo* de tejidos biológicos, por ejemplo.

60 **[0021]** También es un objetivo de la invención un método de producción de la estructura de parche anteriormente dicha diseñada para ser aplicada a un tejido biológico, comprendiendo la estructura de parche:

- una capa de soporte que comprende un material de polímero biocompatible;
- una capa de interacción biológica que comprende una malla de nanofibras de fibrina, siendo la malla de nanofibra preparada directamente sobre la capa de soporte a partir de un precursor, fibrinógeno;

implicando dicho método las siguientes etapas:

- la preparación de una superficie de apoyo para la capa de soporte;
- la preparación de una primera solución que contiene el material de polímero biocompatible y una segunda solución que contiene trombina, un agente diseñado para facilitar la formación de la capa de interacción biológica a partir del precursor;
- la distribución simultánea de la primera solución y de la segunda solución sobre la superficie de apoyo, la distribución simultánea para crear *in situ* una mezcla de la primera solución con la segunda solución de manera que la capa de soporte se forme mediante precipitación directamente sobre la superficie de apoyo, y de manera que la capa de soporte consista en el material de polímero biocompatible y se impregne con trombina;
- la aplicación del fibrinógeno sobre la capa de soporte, siendo el fibrinógeno modificado por la trombina contenida dentro de la capa de soporte para formar una capa de fibrina firmemente unida a la capa de soporte;
- la etapa de aplicación en la que el precursor se aplica a la capa de soporte se lleva a cabo poniendo la capa de soporte en contacto con una tercera solución que contiene el precursor y manteniendo dicho contacto durante un tiempo dado y a una temperatura dada.

[0022] En otras palabras, el material de polímero biocompatible forma la capa de soporte y contiene - especialmente proximal a la superficie expuesta, sobre el lado opuesto de la superficie de apoyo - una dispersión de trombina, el agente que facilita la formación de la malla de nanofibras de fibrina. Cuando el fibrinógeno, el precursor de la malla de nanofibras, se pone en contacto con dicho agente en condiciones adecuadas de tiempo y temperatura, la malla de nanofibras empieza a desarrollarse, anclarse firmemente (o enraizarse a, o entrelazarse, o interconectarse con) el material de polímero de la capa de soporte. La dispersión del agente en la capa de soporte crea las condiciones correctas para consolidar la malla de nanofibras con dicho soporte y así obtener, al final del proceso, una capa de interacción biológica firmemente unida a la capa de soporte (en otras palabras, la capa de fibrina se forma directamente dentro de la capa de soporte y llegará a enraizarse, al menos superficialmente, dentro del espesor del soporte).

[0023] La segunda solución consiste en un líquido que no es un disolvente para el material de polímero biocompatible y el polímero biocompatible llega a depositarse sobre la superficie de apoyo debido al efecto de dicho líquido no disolvente durante la mezcla *in situ* de la primera solución con la segunda solución. Dicho método - implementado preferentemente mezclando las dos soluciones *in situ* sobre una superficie de apoyo proporcionada por un husillo que gira y/o que se desliza a lo largo del eje de rotación - permite la rápida preparación de la capa de soporte impregnada con el agente diseñado para facilitar la formación de la malla de nanofibras. La capa de soporte resultante tiene la estructura de un material de tela no tejida microporosa, mecánicamente resistente.

Descripción detallada de la invención

[0024] La fibrina es un polímero de origen natural que participa en numerosos procesos de reparación biológica, y en la coagulación de la sangre en particular, y es reabsorbida por medio de un proceso conocido como fibrinólisis. Habiendo formado desde el interior la capa de soporte, la fibrina contenida en el dispositivo según la invención llega a organizarse en una estructura nanofibrilar reticulada que proporciona una matriz extracelular adecuada para el crecimiento y la migración de componentes celulares, permitiendo la formación de tejidos biológicos. Por consiguiente, proporciona un sustrato adecuado para el tratamiento regenerativo de tejidos dañados y también para el cultivo celular *in vitro*. Debe observarse que, debido a que la fibrina contenida en el dispositivo según la invención ya está reticulada, no tiene una función hemostática cuando está en contacto con el tejido biológico dañado; sirve en su lugar de matriz extracelular tridimensional y vehículo para la liberación controlada de principios farmacológicamente activos.

[0025] Las nanofibras tienen preferentemente una dimensión transversal en el intervalo de 50 nanómetros a 300 nanómetros, y particularmente en el intervalo de 100 nanómetros a 200 nanómetros. Además de proporcionar una matriz extracelular ideal para facilitar procesos celulares útiles para la regeneración de tejido, la estructura nanofibrilar permite la incorporación de sustancias tales como principios activos, y factores de crecimiento en particular, restringiendo su movilidad en la capa de interacción biológica de manera que su difusión o migración y posterior liberación dentro del tejido a regenerar tenga lugar gradualmente, con cinéticas más lentas que son, por consiguiente, más fácilmente controlables según la dimensión, y el diámetro en particular, de las nanofibras.

[0026] La estructura nanofibrilar reticulada se logra en condiciones de procesamiento específicas, es decir, tratando el fibrinógeno con una enzima específica (trombina) en condiciones de temperatura específicas (aproximadamente 37 °C) y durante un tiempo predeterminado (al menos 6 horas). Esto permite el control completo con respecto a las condiciones que conducen a la formación de la fibrina a partir de fibrinógeno. La reticulación entre las macromoléculas de fibrina se hace posible por una enzima particular, llamada el factor XIII, o el factor estabilizador de fibrina.

[0027] Junto con el fibrinógeno, la tercera solución contiene una cantidad de factor XIII en una concentración en el intervalo de 5 a 60 unidades internacionales por mililitro, y preferentemente en el intervalo de 5 a 30 unidades internacionales por mililitro.

[0028] En particular, el fibrinógeno puede usarse mezclado con un inhibidor de la fibrinólisis para prolongar la vida útil del parche, y particularmente para prolongar el tiempo de administración de los principios activos.

5 **[0029]** Junto con el fibrinógeno y el factor XIII, la tercera solución contiene preferentemente una cantidad de aptotina en una concentración en el intervalo de 1000 a 5000 UIC (unidades de inactivación de calidogenasa) por mililitro, y preferentemente entre 2000 y 4000 UIC por mililitro.

10 **[0030]** El fibrinógeno y la trombina son preferentemente de origen humano, o pueden obtenerse de otros mamíferos.

[0031] La trombina está preferentemente contenida en la segunda solución en concentraciones en el intervalo de 10 a 500 unidades internacionales por mililitro, y en particular en el intervalo de 15 a 50 unidades internacionales por mililitro.

15 **[0032]** Junto con la trombina, la segunda solución contiene una cantidad de cloruro de calcio en una concentración en el intervalo de 5 a 30 nM, y en particular entre 10 y 20 nM.

[0033] La etapa de aplicación en que el precursor se aplica a la capa de soporte puede completarse ventajosamente según un método elegido de entre los siguientes:

- 20
- rociar la capa de soporte con una solución que contiene el precursor;
 - quitar la capa de soporte consolidada de la superficie de apoyo y sumergir la capa de soporte en el precursor, mantenido a una temperatura predeterminada. En el caso de fibrina en particular, el método de inmersión, preferentemente realizado a una temperatura próxima a 37 °C, por ejemplo en el intervalo de 32 a 42 °C o,
- 25
- mejor todavía, entre 35 y 39 °C, permite obtener capas de interacción biológica particularmente uniformes.

[0034] El fibrinógeno está ventajosamente contenido en la solución acuosa en una concentración en el intervalo de 10 mg/ml a 50 mg/ml; en particular, tiene una concentración en el intervalo de 15 mg/ml a 25 mg/ml.

30 **[0035]** Durante la etapa de distribución simultánea, hay ventajosamente una etapa en la que la concentración varía para una de las sustancias, elegida de entre:

- el material de polímero biocompatible en la primera solución;
 - el agente previsto para facilitar la formación de la capa de interacción biológica a partir del precursor; o
- 35
- ambas de las sustancias anteriores.

[0036] En particular, la concentración del agente previsto para facilitar la formación de la malla de nanofibras aumenta desde un nivel mínimo (por ejemplo, 0 UI/ml) hasta un nivel máximo (por ejemplo, 10-50 UI/ml) durante la etapa en la que la primera solución y la segunda solución se distribuyen simultáneamente. El agente se concentra así en las áreas más proximales a la superficie de la capa de soporte, en las que tiene lugar la interacción con el fibrinógeno. Esto permite que sea contenida la cantidad de trombina usada. El mismo objetivo también se logra por la elección del material sintético usado en la preparación de la capa de soporte, a través de la que el agente muestra una tendencia limitada para la difusión molecular. Esto es el caso, por ejemplo, de trombina en relación con materiales preparados a partir de poliuretanos aromáticos y siliconas.

40

45

[0037] Por medio del método según la invención es posible producir una estructura de parche preferentemente para la administración de un principio activo en un tejido biológico, por ejemplo, para administrar un factor de crecimiento en un tejido dañado para facilitar la recuperación del último; en este caso, durante la preparación de la capa de interacción biológica, el precursor se usa en una mezcla o en una solución junto con el principio activo, es decir, contiene el principio activo.

50

[0038] En particular, el principio activo es un factor de crecimiento proangiogénico diseñado para inducir la revascularización del tejido dañado, tal como un factor de crecimiento proangiogénico elegido de entre:

- 55
- VEGF (factores de crecimiento endotelial vascular);
 - bFGF (factores de crecimiento de fibroblastos básicos);
 - PAMP (péptido 20 del extremo N de proadrenomedulina); o
 - una combinación de los factores de crecimiento anteriores.

60 **[0039]** Alternativamente, el factor de crecimiento puede ser una relaxina, o uno o más principios activos derivados de un lisado de plaquetas (PDGF), o una combinación de relaxina y dichos principios activos.

[0040] Alternativamente, el factor de crecimiento puede ser un factor de crecimiento similar a la insulina, IGF-1 o IGF-2, o el factor de crecimiento epidérmico (EGF), o un factor de crecimiento transformante TGF-β, osteogenina, HBGF-1, HBGF-2.

65

[0041] Además, la estructura según la invención puede incluir una combinación de factores de crecimiento elegidos de entre aquellos enumerados anteriormente, además de sus derivados biológicamente activos, mezclados con otros y/o con dichos factores de crecimiento.

5 **[0042]** Además de un factor de crecimiento, el principio activo puede ser óxido nítrico o un agente con propiedades antimicrobianas y/o antibióticas, y/o antisépticas, y/o antivirales, y/o analgésicas, y/o antiinflamatorias, o vitaminas.

10 **[0043]** Según una realización particular de la invención, la estructura de parche puede comprender nanopartículas, y particularmente nanopartículas de polímero cargadas con un principio activo, y diseñadas para liberar dicho principio activo dentro del tejido durante un periodo de tiempo predeterminado. Esto permite el cronometrar la administración controlada del principio activo para que se prolongue más allá del límite impuesto por la degradación de la estructura de parche en el entorno biológico.

15 **[0044]** Las nanopartículas pueden dispersarse dentro del espesor de la capa de soporte y/o dentro de la malla de nanofibras de la capa de interacción biológica. En el caso anterior, se añaden a la primera solución que contiene el material de polímero biocompatible; en el último caso, se añaden a la tercera solución, que contiene el precursor de la malla de nanofibras.

20 **[0045]** Dichas nanopartículas pueden elegirse de entre:

- poliésteres biodegradables, y particularmente:
 - ácido poliláctico (PLA);
 - ácido poliglicólico (PGA);
 - 25 - copolímeros que contienen ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA);
- policaprolactona (PCL) lineal o ramificada y/o sus copolímeros.

30 **[0046]** El material de polímero biocompatible puede incluir un polímero sintético, tal como un polímero sintético elegido de entre:

- ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico y sus copolímeros;
- polihidroxibutirato (PHB);
- 35 - polidioxanona;
- poliaminoácidos;
- polietilenglicol (PEG);
- un poliuretano (PU) aromático o alifático, preferentemente un poli(éter)uretano (PEtU); un poli(éster)uretano (PEsU) aromático o alifático; o sus copolímeros y/o mezclas;
- una silicona, preferentemente poldimetilsiloxano (PDMS) terminado con diacetoxisililo;
- 40 - una combinación de los polímeros anteriores, y preferentemente un copolímero.

45 **[0047]** Si el parche según la invención está previsto para tejidos caracterizados por rigidez y fortaleza, sin embargo, tales como hueso o ligamentos, entonces el material de la capa de soporte puede elegirse, por ejemplo, de: ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico y sus copolímeros; polihidroxibutirato (PHB), polidioxanona; poliaminoácidos, copolímeros de bloque de polietilenglicol/ácido poliláctico (PELA); copolímeros de bloque de ácido poli(D,L-láctico-co-glicólico) (PLGA) - polietilenglicol (PEG) - ácido poli(D,L-láctico-co-glicólico) (PLGA) [PLGA-PEG-PLGA]; copolímeros de bloque de ácido poliláctico (PLA) - polietilenglicol (PEG) - ácido poliláctico (PLA) [PLA-PEG-PLA].

50 **[0048]** Si el parche según la invención está previsto para tejidos caracterizados sin embargo por elasticidad (tal como el sistema cardiovascular o epidermis, por ejemplo), entonces como material para la capa de soporte, la elección puede hacerse de entre los polímeros que pertenecen a la clase de los elastómeros, tales como: poli(éter)uretano (PEtU) aromático o alifático, poli(éster)uretano (PEsU) aromático o alifático, o sus copolímeros y/o mezclas; siliconas y sus copolímeros y/o mezclas; policaprolactona (PCL) lineal o ramificada y/o sus copolímeros y/o mezclas. En este último caso, el componente elastomérico da a la estructura según la invención las características de resistencia mecánica y elasticidad necesarias para aplicaciones sobre tejidos que tienen ciertas características elásticas. En realidad, esta elección de material para la capa de soporte da lugar a estructuras con un módulo de elasticidad que se parece al de una proporción de tejidos biológicos; en particular, el módulo de elasticidad se encuentra en el intervalo de 0,3 MPa a 1,5 MPa, que son valores similares a aquellos característicos del miocardio humano.

60

[0049] En cuanto a la biodegradabilidad del soporte, ésta puede modularse usando combinaciones de los materiales enumerados anteriormente, según métodos conocidos para una persona experta en la materia, dependiendo de las necesidades del tejido a tratar y los principios activos a liberar.

65

[0050] En realidad, muchos poliuretanos tienen una biodegradabilidad distintivamente alta: esta propiedad puede mitigarse por medio de su copolimerización con siliconas, obteniéndose copolímeros que son todavía degradables *in vivo*, pero con cinética más lenta, con el fin de prolongar el tiempo que el parche queda en el tejido.

5 **[0051]** En particular, una combinación tal de poliuretano y silicona comprende de 15 a 40 partes en peso de silicona, y en particular de 25 a 35 partes en peso de silicona.

Breve descripción de los dibujos

10 **[0052]** Características adicionales de la presente invención emergen más claramente de la siguiente descripción de sus realizaciones, dadas aquí como un ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- La figura 1 muestra esquemáticamente las capas del dispositivo según la invención;
- 15 - la figura 2 muestra esquemáticamente una "máquina de pulverización" para su uso en una etapa en el proceso para la fabricación del dispositivo según la invención;
- la figura 3 muestra esquemáticamente la capa de soporte 11 de la estructura según la invención, en la que la porción superficial de su espesor está impregnada con trombina;
- la figura 4 muestra para comparación una imagen del parche 10 (que muestra la superficie expuesta de la capa de interacción biológica 12 que consiste en fibrina; dicha superficie expuesta tiene una tinción uniforme intensa debido al tratamiento con tinción con rojo Ponceau, por el que la fibrina tiene una afinidad particular) y una imagen de la capa de soporte 11, que no contiene fibrina (usada como referencia: aparece blanca debido a que es incapaz de retener la tinción);
- 20 - la figura 5 muestra una prueba de calidad del desprendimiento de la fibrina de la capa de soporte según la invención;
- 25 - la figuras 6 y 7 son dos imágenes de SEM de la superficie de la capa de fibrina que se forman sobre una capa de soporte según la invención, con dos niveles diferentes de aumentos;
- la figura 8 muestra diagramas de la liberación de factores de crecimiento VEGF y bFGF de dos estructuras de parche según la invención, obtenidos usando dos concentraciones diferentes de fibrinógeno;
- la figura 9 es una representación esquemática de un dispositivo según la invención, en el que se insertan nanopartículas.
- 30

Descripción de realizaciones preferidas

35 **[0053]** Con referencia a la figura 1, se describe un dispositivo según la invención que consiste en un parche 10, dentro de la estructura del cual son reconocibles los siguientes:

- una capa de soporte 11 hecha de un polímero sintético, en particular con una combinación de poliéteruretano (PEtU) y polidimetilsiloxano (PDMS) terminado con diacetoxisililo (funcionalidad tetraacetoxi);
- 40 - una capa de interacción biológica 12, que consiste en una malla de fibrina nanofibrilar tridimensional, es decir, que consiste en fibras con un diámetro inferior a 1 μ , y en particular de fibras de aproximadamente 100 nanómetros de diámetro. Dicha malla es adecuada para retener y liberar gradualmente factores de crecimiento y otros agentes terapéuticos.

45 **[0054]** La capa 11 del parche 10 proporciona soporte para la matriz nanofibrilar de la capa 12 y puede obtenerse por medio de la técnica de inversión de fase por pulverización, que es mediante precipitación del polímero sintético de una solución del mismo en un disolvente orgánico mezclando con un líquido que no es un disolvente para el polímero (normalmente agua). Dicho método puede llevarse a cabo usando, por ejemplo, la máquina de pulverización 20 esquemáticamente ilustrada en la figura 2 y descrita en el documento PCT WO2004/054775. Comprende un husillo 21 que proporciona una superficie de apoyo para la capa de soporte; el husillo 21 puede girar alrededor de un eje 22 y deslizarse en la dirección indicada por la flecha 37. La máquina de pulverización 20 también comprende dos pistolas de pulverización 23 y 24, hidráulicamente conectadas por medio de tuberías correspondientes 25 y 26 a dos bombas 27 y 28 que suministran respectivamente una primera y una segunda solución. Por medio de tuberías 29 y 30 adicionales respectivas, las pistolas de pulverización 23 y 24 pueden recibir aire comprimido de un compresor 31 para crear flujos 32 y 33 respectivos de líquido nebulizado hacia el husillo 21.

55 **[0055]** La pistola de pulverización 23 se suministra con soluciones que contienen un polímero biocompatible, siendo dicho suministro extraído secuencialmente de los tanques 34, cada uno de los cuales contiene una solución con una concentración diferente de polímero biocompatible, y en este caso específico un sistema de PEtU-PMDS en un disolvente orgánico, por ejemplo, una mezcla 1:1 en volumen/volumen de tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. La concentración del polímero biocompatible varía ventajosamente durante el transcurso del proceso, según los detalles dados a continuación. El polímero biocompatible puede obtenerse a partir de la reacción de PEtU aromático de calidad médica (por ejemplo, Estane® 5714, Lubrizol Advanced Materials, Inc., Cleveland, OH, EE.UU.) y PDEM terminado con diacetoxisililo (funcionalidad tetraacetoxi) (por ejemplo, United Chemical Technologies, Inc, Bristol, PA, EE.UU.); la proporción de PMDS es preferentemente aproximadamente el 30 % en peso/volumen del polímero total.

60

65

[0056] La pistola de pulverización 24 se suministra con agua destilada y posteriormente con soluciones acuosas que contienen trombina y cloruro de calcio, siendo dicho suministro extraído secuencialmente de los tanques 36, cada uno de los cuales contiene una solución con una concentración diferente de trombina.

5 **[0057]** La formación de la capa de soporte 11 del parche 10 se completa disponiendo el husillo 21 en rotación alrededor del eje 20 e imponiendo encima un movimiento de traslación alternativo en la dirección 37, y operando simultáneamente las pistolas de pulverización 23 y 24 para suministrar los líquidos anteriormente mencionados, según las etapas enumeradas en la Tabla 1.

10 **[0058]** La duración de las etapas de pulverización para las soluciones individuales se expresa en términos del número de ciclos hacia delante y hacia detrás del husillo 21. La presencia en el flujo 33 de una sustancia que no es un disolvente para el polímero contenido en el flujo 32 induce la precipitación del polímero sobre la superficie giratoria del husillo 21, sobre la que se forma la capa de soporte 11. Para facilitar dicha precipitación, o inversión de fase, hacia el final de la aplicación (en la etapa III en el ejemplo en el presente documento), la solución 32 puede
15 contener agua, como se muestra en la figura 2; una unidad extractora 35 saca el exceso de disolventes durante el proceso de pulverización.

Tabla 1

Etapas	Duración, número de ciclos	Pistola de pulverización 23	Pistola de pulverización 24	Caudal ml/min
I	800	2,5 % de PU-PDMS	agua destilada	1,5
II	250	1 % de PU-PDMS	agua destilada	1,5
III	400	1 % de PU-PDMS agua dest. + 17 % de agua	solución acuosa de trombina	1,5
IV	200	-	solución acuosa de trombina	1

20 **[0059]** La Tabla 1 también muestra los caudales globales de los dos flujos 32 y 33 adoptados en una máquina experimental.

[0060] Como se muestra esquemáticamente en la figura 3, la presencia de la trombina en las etapas III y IV significa que la capa de soporte 11 tiene un área 13, proximal a la superficie expuesta, que se impregna con trombina, que está, por consiguiente, disponible para interactuar con el fibrinógeno contenido en la solución acuosa con el que la capa 11 se pone en contacto, preferentemente después de su eliminación de la superficie del husillo 21, posiblemente reduciéndola para obtener piezas convenientemente dimensionadas. La concentración de fibrinógeno está preferentemente en el intervalo de 10 mg/ml a 30 mg/ml, y en particular está cerca de 20 mg/ml. Dicha concentración asegura las ventajas descritas más adelante con respecto a un parche obtenido a partir de 10
30 mg/ml de soluciones de fibrinógeno.

[0061] La solución acuosa también puede contener principios activos para incorporar en la matriz fibrilar de la capa de interacción biológica 12. En particular, para tratar tejidos dañados que requieren revascularización, tal como tejidos afectados por úlceras y paredes cardíacas con las secuelas de isquemia, la capa 12 puede impregnarse con principios activos tales como VEGF y bFGF, normalmente en una concentración de 200 ng/ml, y posiblemente también PAMP (proadrenomedulina) y/o relaxina. El fibrinógeno llega a polimerizarse y forma fibrina, bajo condiciones normales, completando la reacción después de una incubación de varias horas a 37 °C. Una etapa para establecer la estructura 10 así obtenida puede implementarse por inmersión en una solución fisiológica, mientras que se espera el uso terapéutico de la estructura.
40

[0062] La Tabla 2 resume varios ejemplos de concentraciones adecuadas de los componentes de la solución acuosa usada para formar la capa de fibrina 12 unida a la capa de soporte 11. En particular, son distinguibles dos grupos, (a) y (b), de los ejemplos de parches según la invención, obtenidos usando concentraciones de fibrinógeno correspondientes a 10 mg/ml y 20 mg/ml, mientras que todas las otras condiciones siguen iguales.
45

[0063] La trombina contenida en el área superficial 13 de la capa de soporte 11 permite una adhesión estable de la fibrina formada *in situ* debido a la interacción del fibrinógeno con la trombina con la que se impregna el área superficial 13 de la capa de soporte 11. Esto se ha confirmado por análisis morfológicos en muestras de productos obtenidos según el procedimiento anteriormente descrito, usando la máquina de pulverización 20 (véase la figura 4).
50

Tabla 2

Grupo	Fibrinógeno	Trombina	Heparina	VEGF	bFGF
	mg/ml	UI/ml	µg/ml	ng/ml	ng/ml
a)	10	25	5	200	200
b)	20	25	5	200	200

[0064] Con referencia a la figura 5, la integración de la capa de fibrina 12 sobre la superficie de la capa de soporte 11 también se ha confirmado por una prueba de pelado manual: bajo la capa de fibrina 12, levantada con la ayuda de pinzas 42, hay evidencia de la presencia de material sintético 41, que demuestra que la cohesión entre la fibrina y el polímero sintético es al menos tan buena como la cohesión interna de la capa 11 de PETU/PMDS en las condiciones operativas adoptadas para producir el parche 10.

Las Figuras 6 y 7 son imágenes de la superficie nanofibrilar de la capa de interacción biológica 12 sobre el parche 10, obtenida por medio de un microscopio electrónico de barrido (SEM, Jeol 5600, Jeol Italia) después de metalizar con oro-paladio por medio de un dispositivo de pulverización catiónica (recubridora por pulverización catiónica S150B, Edwards). Las micrografías de SEM se corresponden con aumentos de 1.000 y 10.000. Usando un proceso analítico basado en ordenador, estas imágenes permiten determinar el diámetro medio de las fibras 51 de la malla de fibrina. Hay evidencia de la estructura tridimensional de fibrina reticulada de la capa de interacción biológica 12, que consiste en nanofibras orientadas al azar 51. En particular, las nanofibras 51 obtenidas en las condiciones usadas para el grupo (a) en la Tabla 2 tienen un diámetro medio de 165 nanómetros, mientras que aquellas obtenidas en las condiciones usadas para el grupo (b), con dos veces la concentración de fibrinógeno en la solución acuosa, tienen un diámetro medio más estrecho, es decir, 131 nanómetros.

[0065] Como se muestra en el diagrama en la figura 8, la estructura según la invención, en la realización (b), obtenida usando una concentración de 20 mg/ml de fibrinógeno, completa la liberación de los factores de crecimiento bFGF y VEGF en aproximadamente 1 semana. Esto es un tiempo de administración considerablemente más largo que el que puede obtenerse con la fibrina natural, en cuyo caso la liberación del bFGF se completa en aproximadamente 3 días. Esto es probablemente atribuible a un mayor grado de reticulación de la fibrina logrado usando el método según la invención, que es suficiente para retardar la difusión de los factores de crecimiento desde el interior hasta el exterior de la matriz.

[0066] La tasa de liberación V de ambos tipos de factor de crecimiento también depende de la concentración de fibrinógeno F; en particular, disminuye cuando la concentración va de 10 mg/ml a 20 mg/ml. En el primer caso, casi todo el VEGF y bFGF se libera en cuatro días, mientras que en el último caso los porcentajes de los dos factores liberados durante el mismo intervalo de tiempo disminuye a aproximadamente el 80 % y 70 %. La observación bajo el microscopio electrónico de barrido muestra que el diámetro de las nanofibras 51 disminuye considerablemente cuando la concentración de fibrinógeno aumenta de 10 mg/ml a 20 mg/ml. Esto puede explicarse por un aumento en las tasas de rotura del péptido de fibrina, facilitado por la mayor concentración de fibrinógeno, que acelera la producción de monómeros de fibrina.

[0067] Como es deducible si las curvas 71,73 se comparan con las curvas 72,74, además, bFGF se libera con cinética más lenta que VEGF. Esto confirma hallazgos en estudios previos realizados en fibrina: la velocidad más lenta de liberación de bFGF puede explicarse por una unión más estable del bFGF a la malla de fibrina que en el caso de VEGF. Los dos factores de crecimiento tienen diferentes funciones complementarias en la inducción de la angiogénesis: VEGF tiene efecto como iniciador del proceso de formación de vasos sanguíneos, mientras que bFGF contribuye al desarrollo posterior de los vasos, y, por tanto, demanda tiempos de aplicación más largos. Una velocidad de liberación diferenciada, como se muestra en la figura 8, es, por consiguiente una condición que favorece el efecto sinérgico de los dos factores de crecimiento.

[0068] La tasa de liberación de los factores de crecimiento puede determinarse repitiendo el ensayo inmunoanalítico de adsorción, o prueba de ELISA (Quantikine®, &D Systems Europe, Abingdon, RU), a intervalos regulares en un medio de cultivo específicamente preparado.

[0069] La actividad biológica de los factores de crecimiento liberados por el parche según la invención se indica por datos en la proliferación *in vitro* de HUVEC (células endoteliales de la vena umbilical humana), comparando los resultados obtenidos disponiendo bFGF en un medio de cultivo por medio de un parche según la invención con los resultados obtenidos añadiendo los factores de crecimiento en su estado libre. Las observaciones han mostrado una actividad biológica que sigue sin cambiar con el tiempo.

[0070] Las pruebas mecánicas realizadas según ASTM D412-98a en muestras rectangulares con la estructura del parche 10 permitieron expresar sus propiedades mecánicas como se muestra en la Tabla 3. Estos resultados se refieren a un incremento constante de la carga hasta la rotura, y a muestras de prueba mantenidas húmedas durante toda la prueba con el fin de estimular sus condiciones de uso.

[0071] Primero de todo, no hubo diferencias sustanciales cuando las propiedades mecánicas se midieron aplicando la tensión en diferentes direcciones, es decir, los materiales tienen un comportamiento sustancialmente isotrópico.

Tabla 3

	E (MPa)	σ_Y (MPa)	ϵ_Y (%)	$\sigma_{m\acute{a}x}$ (MPa)	$\epsilon_{m\acute{a}x}$ (%)
0°	0,6177±0,07	0,3544±0,012	145,533±24,1	0,5547±0,14	299,3±51,59
45°	0,653±0,04	0,364±0,077	145,33±26,3	0,46±0,19	231,866±55,7
90°	0,5947±0,1	0,3743±0,05	159,067±18,67	0,6623±0,09	338,4±31,4

[0072] Además, la estructura fue distintiva en su capacidad para resistir a altas deformaciones sin deterioro. El módulo elástico E fue casi 0,6 MPa, y la resistencia al estiramiento σ_Y y el alargamiento correspondiente fueron respectivamente aproximadamente 0,36 MPa y el 150 %. Las mediciones se obtuvieron usando la instrumentación resumida en la Tabla 4.

5

Tabla 4

Cantidad	Tipo de instrumento	Modelo del instrumento
Espesor	Micrómetro	intervalo 293 - IP65, $\epsilon \pm 0,001$ mm, RS Components S.p.A.
Longitud y anchura	Precisión de calibre $\epsilon \pm 0,03$ mm	RS components S.p.A.
Propiedades de tracción (1)	Máquina de prueba de la tracción	H10kT, Tinius Olsen, R&D Srl, con celdas de carga de 100 N.
(1) Módulo elástico de Young E, resistencia al estiramiento σ_Y , porcentaje de alargamiento en el punto de fluencia ϵ_Y , resistencia a la rotura σ_{\max} , porcentaje de alargamiento a la rotura ϵ_{\max} .		

[0073] Las pruebas en la respuesta inmunitaria inducida por el parche según la invención no identificaron expresión significativa de marcadores génicos de la respuesta inflamatoria en monocitos sometidos a tiempos de incubación variables, por comparación con hallazgos en materiales de referencia tales como polietileno de baja densidad (LDPE).

10

[0074] Con referencia a la figura 9, el parche 90 según la invención puede contener nanopartículas 91, y particularmente nanoesferas, hechas, por ejemplo, con poliésteres biodegradables tales como ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA) y sus copolímeros; policaprolactona (PCL) lineal o ramificada y sus copolímeros. Estas nanopartículas pueden asociarse a los principios activos, y en particular pueden cargarse con los factores de crecimiento anteriormente mencionados para prolongar la administración controlada de dichos componentes más allá de los límites impuestos por la degradación de la estructura de parche en el entorno biológico en el que se pone.

15

[0075] La descripción anterior de una realización específica es suficiente para ilustrar la invención desde el punto de vista conceptual de manera que otros, usando la técnica conocida, puedan modificar y/o adaptar dicha realización específica a diversas aplicaciones sin investigación adicional y sin apartarse del alcance de la invención, con la condición de que cualquiera de tales adaptaciones y modificaciones deba considerarse equivalente a la realización descrita en el presente documento. Los medios y materiales usados para implementar las diversas funciones descritas puede variar en la naturaleza sin apartarse del alcance de la invención. Claramente, las expresiones o terminología usada en el presente documento no son limitantes y se usan simplemente para fines descriptivos.

20

25

[0076] En otras palabras, la invención como se ha descrito anteriormente se refiere a:

30

1. Un dispositivo, que tiene preferentemente una forma plana, tal como un parche, y que comprende:

- una capa de soporte que consiste en un material de polímero sintético biocompatible con una estructura no tejida microporosa;
 - una capa de fibrina con una estructura nanofibrilar reticulada;
- en el que dicha capa de fibrina está enraizada en (es decir, sus fibras se insertan dentro de) la capa de soporte.

35

2. Un dispositivo como en el punto 1, en el que al menos un principio activo se dispersa en la capa de fibrina.
3. Un dispositivo como en el punto 2, en el que dicho principio activo se elige de entre:

40

- una sustancia con propiedades antimicrobianas y/o antibióticas, y/o antisépticas y/o antivirales, y/o analgésicas, y/o antiinflamatorias, y vitaminas;
- óxido nítrico;
- un factor de crecimiento proangiogénico adecuado para inducir la revascularización de un tejido dañado;
- VEGF (factores de crecimiento endotelial vascular);
- bFGF (factores de crecimiento de fibroblastos básicos);
- PAMP (proadrenomedulina);
- una relaxina;

45

- un factor de crecimiento derivado de un lisado de plaquetas;
- un factor de crecimiento similar a la insulina, particularmente IGF1 y/o IGF2;
- EGF, factor de crecimiento epidérmico;
- un factor de crecimiento transformante, TGF- β ;
- osteogenina;
- un factor de crecimiento de tejido óseo;
- un factor de crecimiento de colágeno;
- una citocina;
- un interferón;

50

55

- una hormona;
 - un factor de crecimiento de unión a heparina HBGF-1 y/o HBGF-2;
 - un derivado biológicamente activo de uno o más de los factores de crecimiento enumerados anteriormente;
 - cualquier combinación de dichos factores de crecimiento y/o dichos derivados.
- 5
4. Un dispositivo según cualquiera de los puntos 1-3, en el que la capa de soporte de dicho dispositivo consiste en un polímero biocompatible elegido de entre:
- poliuretanos o sus copolímeros y/o mezclas; siliconas y sus copolímeros y/o mezclas;
 - 10 - policaprolactona (PCL) lineal o ramificada y/o sus copolímeros y/o mezclas; ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico y sus copolímeros;
 - polihidroxibutirato (PHB);
 - polidioxanona;
 - poliaminoácidos;
 - 15 - copolímeros de bloque de polietilenglicol/ácido poliláctico (PELA);
 - copolímeros de bloque de ácido poli(D,L-láctico-co-glicólico) (PLGA) - polietilenglicol (PEG) - ácido poli(D,L-láctico-co-glicólico) (PLGA) [PLGA-PEG-PLGA];
 - copolímeros de bloque de ácido poliláctico (PLA) - polietilenglicol (PEG) - ácido poliláctico (PLA) [PLA-PEG-PLA];
 - 20 - una combinación de los polímeros enumerados anteriormente.
5. Un dispositivo como en el punto 4, en el que dicho poliuretano (PU) es un poli(éter)uretano (PEtU) aromático o alifático, o un poli(éster)uretano (PEsU) aromático o alifático, o sus copolímeros y/o mezclas, y dicha silicona es un polidimetilsiloxano (PDMS) terminado con diacetoxisililo.
- 25
6. Un dispositivo como en el punto 5, en el que dicho material elastomérico es un copolímero que comprende de 15 a 40 partes en peso de silicona.
7. Un dispositivo como en cualquiera de los puntos 1-6 para uso médico.
8. Un dispositivo como en el punto 7, usado en el tratamiento de tejidos biológicos dañados y/o necróticos.
- 30
9. Un dispositivo como en el punto 7 para su uso en cirugía cardíaca reconstructiva o en el tratamiento de úlceras diabéticas, o en el tratamiento de quemaduras.
10. Un dispositivo como en el punto 7 para su uso en ingeniería de tejidos.
11. Un proceso para la fabricación de un dispositivo según cualquiera de los puntos 1-6, comprendiendo dicho proceso las siguientes etapas:
- 35
- (i) la preparación de la capa de soporte por medio de la técnica de inversión de fase por pulverización, en el que una solución que contiene trombina se pulveriza durante al menos una etapa de pulverización;
 - (ii) el tratamiento de la capa de soporte obtenida de la etapa (i) con una solución que contiene fibrinógeno y factor XIII, y posiblemente también uno o más principios activos;
 - (iii) incubación en condiciones adecuadas para la formación de fibrina nanofibrilar reticulada.
- 40
12. Un proceso según el punto 9, en el que la incubación se realiza a 32-42 °C durante al menos seis horas.
13. Un proceso según los puntos 9-10, en el que la etapa (ii) se completa sumergiendo la capa de soporte en una solución que contiene fibrinógeno a una concentración en el intervalo de 10 a 50 mg/ml, factor XIII a una concentración en el intervalo de 5 a 60 unidades internacionales por mililitro, y posiblemente uno o más principios activos.
- 45
14. Uso del dispositivo según cualquiera de los puntos 1-6 para cultivos celulares in vitro.

REIVINDICACIONES

1. Una estructura de parche que comprende:

- 5 - una capa de soporte que consiste en un material de polímero sintético biocompatible con una estructura no tejida microporosa;
 - una capa de fibrina con una estructura nanofibrilar reticulada;
 en la que dicha capa de fibrina está enraizada en la capa de soporte.

10 2. Un parche según la reivindicación 1, en el que al menos un principio activo está disperso en la capa de fibrina.

15 3. Un parche según la reivindicación 1, que comprende nanopartículas, y particularmente nanopartículas de polímero cargadas con un principio activo, y diseñadas para liberar dicho principio activo dentro del tejido durante un periodo de tiempo predeterminado, en el que dichas nanopartículas pueden dispersarse dentro del espesor de la capa de soporte y/o dentro de la capa de fibrina.

4. Un parche según una cualquiera de las reivindicaciones 2-3, en el que dicho principio activo se elige de entre:

- 20 - una sustancia con propiedades antimicrobianas y/o antibióticas, y/o antisépticas y/o antivirales, y/o analgésicas, y/o antiinflamatorias, y vitaminas;
 - óxido nítrico;
 - un factor de crecimiento proangiogénico adecuado para inducir la revascularización de un tejido dañado;
 - VEGF (factores de crecimiento endotelial vascular);
 - bFGF (factores de crecimiento de fibroblastos básicos);
 - PAMP (proadrenomedulina);
 - una relaxina;
 - un factor de crecimiento derivado de lisado de plaquetas;
 - un factor de crecimiento similar a la insulina, particularmente IGF1 y/o IGF2;
 - EGF, factor de crecimiento epidérmico;
 - un factor de crecimiento transformante, TGF- β ;
 - osteogenina;
 - un factor de crecimiento de tejido óseo;
 - un factor de crecimiento de colágeno;
 - una citocina;
 - un interferón;
 - una hormona;
 - un factor de crecimiento de unión a heparina HBGF-1 y/o HBGF-2;
 - cualquier combinación de dichos factores de crecimiento.

40 5. Un parche según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la capa de soporte de dicho dispositivo consiste en un polímero biocompatible elegido de entre:

- 45 - poliuretanos o sus copolímeros y/o mezclas;
 - siliconas y sus copolímeros y/o mezclas;
 - policaprolactona (PCL) lineal o ramificada y/o sus copolímeros y/o mezclas; ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico y sus copolímeros;
 - polihidroxibutirato (PHB);
 - polidioxanona;
 - poliaminoácidos;
 - copolímeros de bloque de polietilenglicol/ácido poliláctico (PELA);
 - copolímeros de bloque de ácido poli(D,L-láctico-co-glicólico) (PLGA) - polietilenglicol (PEG)
 - ácido poli(D,L-láctico-co-glicólico) (PLGA) [PLGA-PEG-PLGA];
 - copolímeros de bloque de ácido poliláctico (PLA) - polietilenglicol (PEG) - ácido poliláctico (PLA) [PLA-PEG-PLA];
 - una combinación de los polímeros enumerados anteriormente.

60 6. Un parche según la reivindicación 5, en el que dicho poliuretano (PU) es un poli(éter)uretano (PEtU) aromático o alifático, o un poli(éster)uretano (PEsU) aromático o alifático, o sus copolímeros y/o mezclas, y dicha silicona es un polidimetilsiloxano (PDMS) terminado con diacetoxisililo.

70 7. Un parche según la reivindicación 6, en el que dicho material elastomérico es un copolímero que comprende de 15 a 40 partes en peso de silicona.

80 8. Un parche según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso médico.

90 9. Un parche según la reivindicación 8, usado en el tratamiento de tejidos biológicos dañados y/o necróticos.

10. Un parche según la reivindicación 8 para su uso en cirugía cardíaca reconstructiva o en el tratamiento de úlceras diabéticas, o en el tratamiento de quemaduras.
- 5 11. Un parche según la reivindicación 8 para su uso en ingeniería de tejidos.
12. Un proceso para la fabricación de un parche según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, comprendiendo dicho proceso las siguientes etapas:
- 10 (i) la preparación de la capa de soporte por medio de técnica de inversión de fase por pulverización, en el que una solución que contiene trombina se pulveriza durante al menos una etapa de pulverización;
- (ii) el tratamiento de la capa de soporte obtenida de la etapa (i) con una solución que contiene fibrinógeno y factor XIII, y posiblemente también uno o más principios activos;
- (iii) incubación en condiciones adecuadas para la formación de fibrina nanofibrilar reticulada.
- 15 13. Un proceso según la reivindicación 12, en el que la solución de trombina está en concentraciones en el intervalo de 10 a 500 unidades internacionales por mililitro.
- 20 14. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 12-13, en el que la etapa (ii) se completa sumergiendo la capa de soporte en una solución que contiene fibrinógeno a una concentración en el intervalo de 10 a 50 mg/ml, factor XIII a una concentración en el intervalo de 5 a 60 unidades internacionales por mililitro, y posiblemente uno o más principios activos.
15. Uso del parche según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para cultivos celulares *in vitro*.

FIG.1

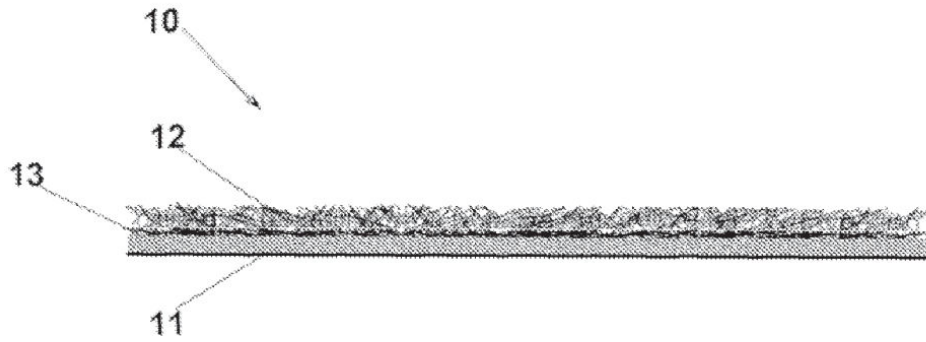


FIG.2

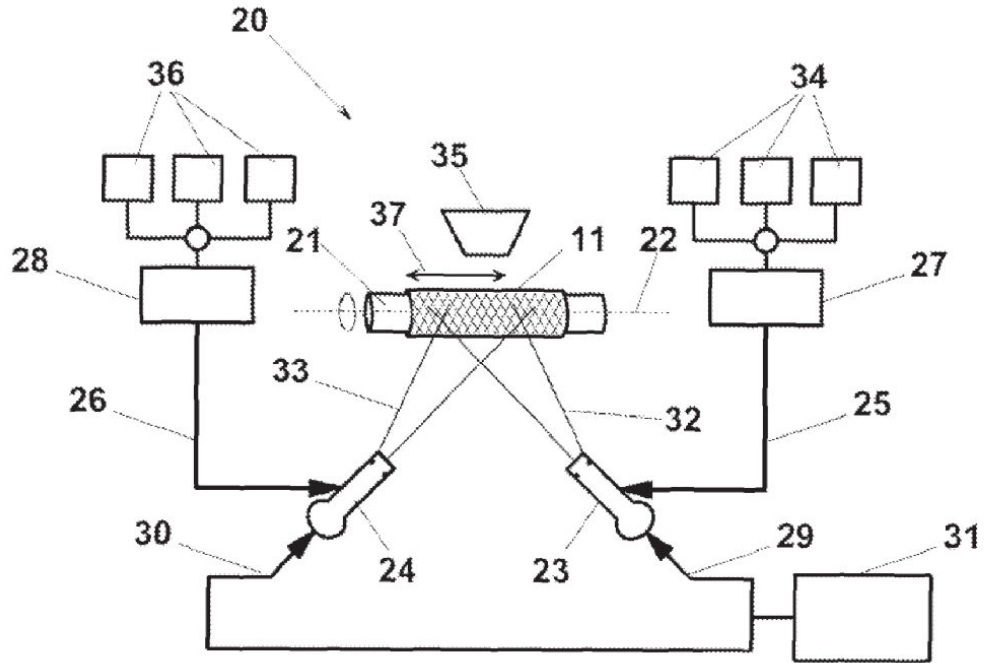


FIG.3

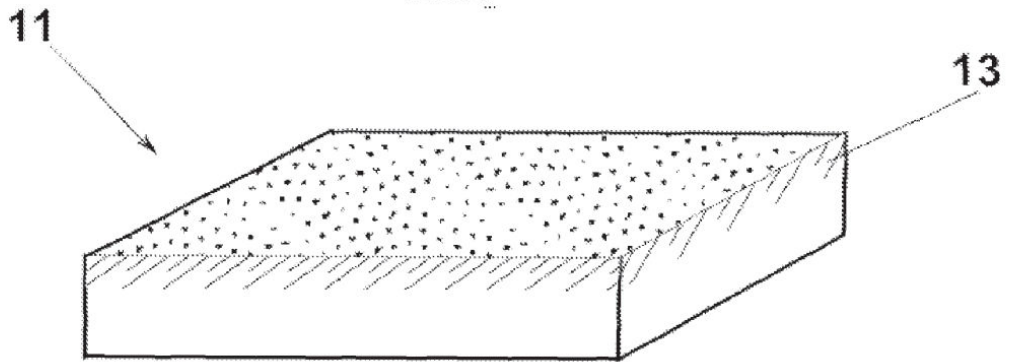


FIG. 4

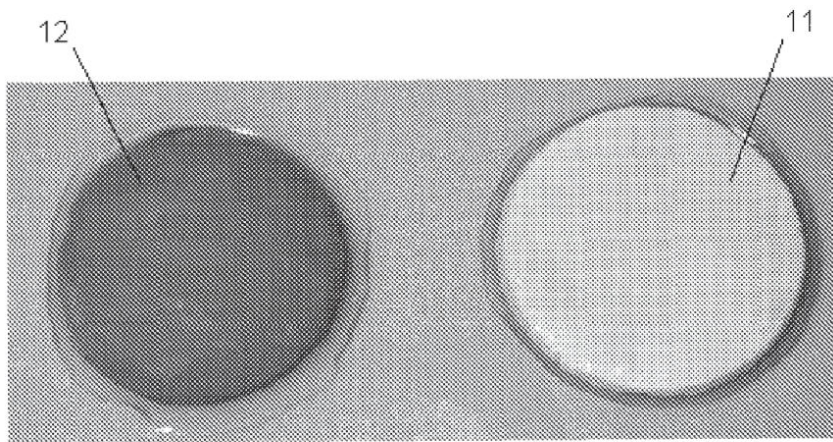


FIG. 5

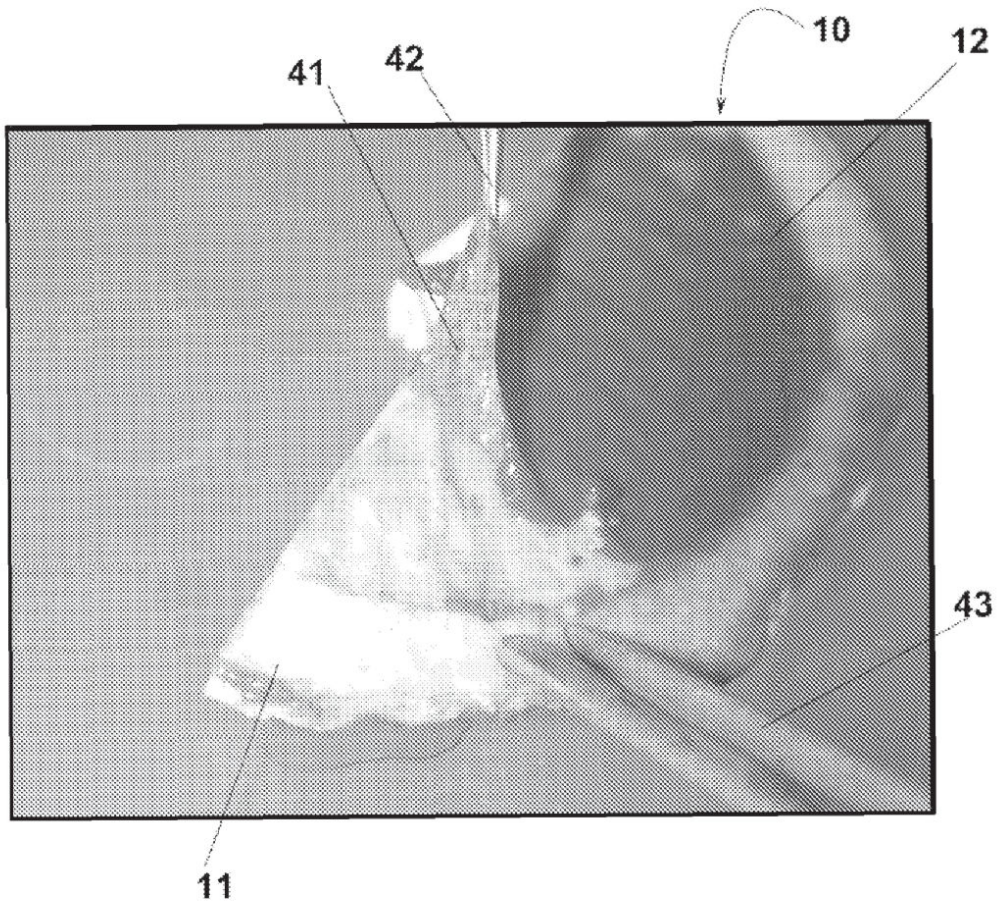


FIG. 6

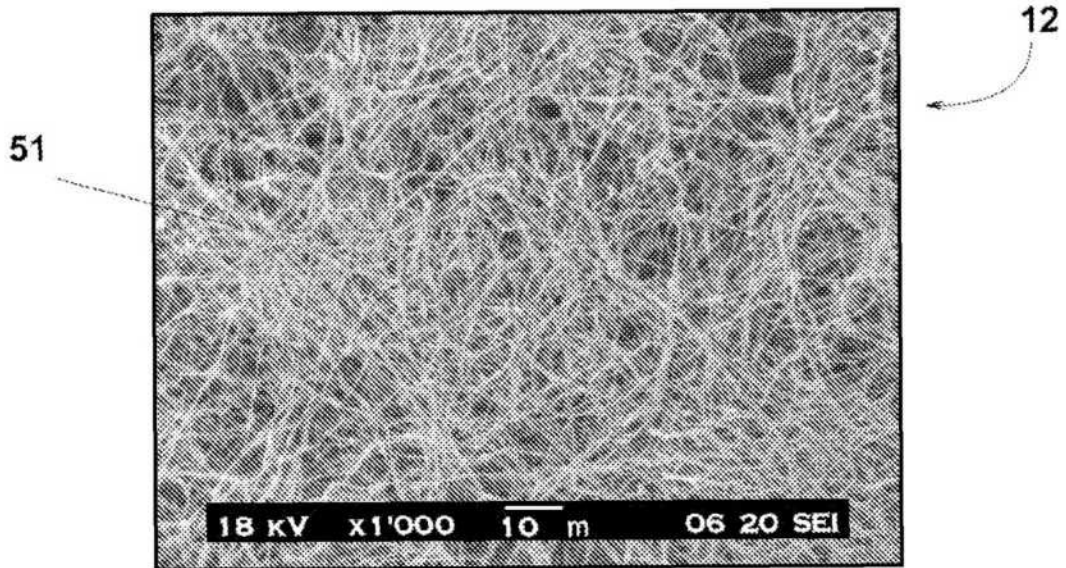


FIG. 7

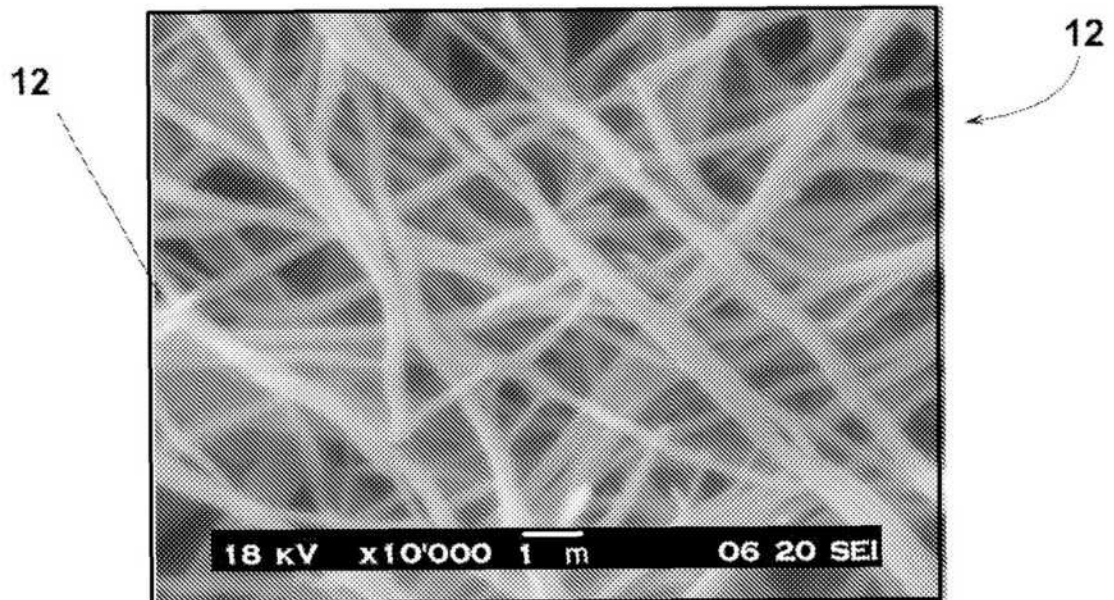


FIG. 8

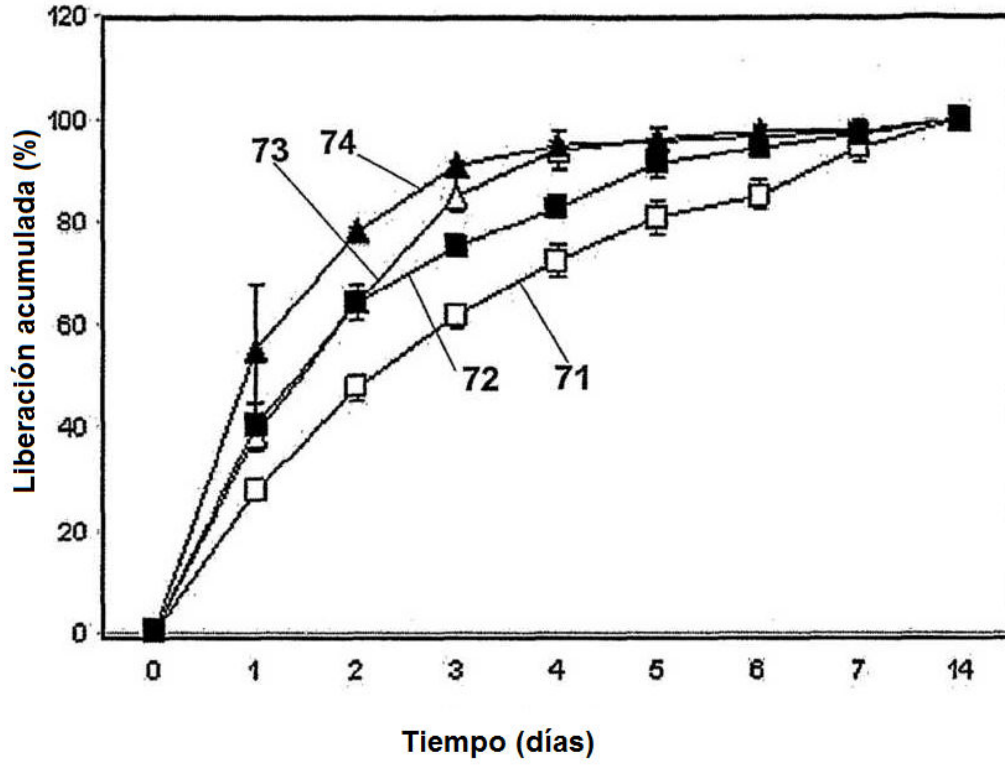


FIG. 9

