

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 436**

51 Int. Cl.:

A61F 2/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.04.2008 PCT/US2008/004872**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2008 WO08127732**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2008 E 08742923 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2154955**

54 Título: **Red bascular biomimética y dispositivos que la usan**

30 Prioridad:

12.04.2007 US 923312 P
12.04.2007 US 923474 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.05.2017

73 Titular/es:

THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION
(50.0%)
55 FRUIT STREET
BOSTON, MA 02114, US y
THE CHARLES STARK DRAPER LABORATORY,
INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

HOGANSON, DAVID, M.;
VACANTI, JOSEPH, P.;
PRYOR, HOWARD y
SPOOL, IRA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 614 436 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

Red bascular biomimética y dispositivos que la usan

5 **Solicitudes relacionadas****Declaración de apoyo gubernamental**

10 Algunas de las obras descritas en el presente documento se patrocinaron por el Instituto Nacional de Salud, Concesión Número 1 F32 DK076349-01 y T32DK07754-09. El Gobierno de los Estados Unidos tiene ciertos derechos sobre esta invención.

Antecedentes de la invención

15 Aunque el trasplante de órganos ha emergido como tratamiento viable para pacientes con enfermedades de órganos en fase terminal, hay una escasez de órganos en los Estados Unidos y en todo el mundo. Los pacientes que esperan trasplantes de hígado, pulmón o corazón a menudo mueren antes de recibir un órgano debido a los largos tiempos de espera de trasplante. Se podrían usar órganos artificiales para ayudar o incluso reemplazar órganos como una solución a la escasez de órganos.

20 El desarrollo de un órgano sólido derivado de ingeniería tisular tal como un hígado o un riñón depende normalmente de dos componentes principales - las células parenquimatosas y la red vascular para suministrar oxígeno y nutrientes a las células parenquimatosas. La distancia de difusión de oxígeno y nutrientes desde un vaso sanguíneo a través de tejido es muy corta (por ejemplo, unos pocos cientos de micras). Si las células, tales como hepatocitos
25 se cultivan en un recipiente tridimensional y se coloca en el cuerpo cerca de un vaso sanguíneo, solo las células cercanas al vaso sanguíneo sobrevivirán. Con el tiempo, pueden cultivarse nuevos vasos sanguíneos en las células implantadas, sin embargo, muchas de las células que están en los vasos sanguíneos existentes morirán sin suministro inmediato de sangre.

30 Los diseños actuales proporcionan una red vascular como una parte central del andamio para un órgano sólido de tejido diseñado. Esta red vascular sirve como suministro sanguíneo para administrar oxígeno y nutrientes a otras células que también están colocadas en el andamio para dar al órgano su función (por ejemplo, hepatocitos para un hígado de tejido diseñado). Este enfoque permite diseñar una red vascular para el órgano particular desde la entrada de tejidos que se anastomosa hasta la circulación nativa y los vasos más pequeños que inundan las células
35 parenquimatosas. Este órgano de tejido diseñado se implementa con vasos sanguíneos ya adecuadamente ubicados en la cercanía de las células parenquimatosas. Esto permite un órgano sólido y grueso, tal como el hígado, el pulmón, el corazón, el riñón u otros órganos o tejidos que se crearán e implementarán.

40 En el cuerpo, los vasos sanguíneos que proveen a los órganos normalmente entran en los órganos como un único vaso (normalmente una arteria) y después se ramifica en un patrón, reduciendo su diámetro y aumentando considerablemente su área superficial hasta que forman los vasos más pequeños conocidos como capilares. Los capilares proporcionan a las células del órgano oxígeno y nutrientes y eliminan los productos de residuos. Desde los capilares, los vasos se fusionan en un patrón de ramificación similar para salir del órgano a menudo como un vaso único (normalmente una vena). Existe una necesidad en la técnica de órganos derivados de la ingeniería tisular que
45 tienen una tal red de vasculatura fisiológica para proporcionar una función sostenida después de la implantación.

El documento US 2006018838 muestra una construcción de tejido vascularizado previamente para trasplante que comprende una población de células endoteliales mantenidas in vitro para formar una construcción tridimensional, en la que la construcción se vasculariza con una red de capilares que tienen diámetros interiores patentes capaces de formar una anastomosis con vasculatura anfitriona seguida de trasplante.
50

Sumario de la invención

55 Es un objetivo de la tecnología objeto proporcionar un órgano derivado de la ingeniería tisular que tiene una estructura similar a los órganos naturales y es capaz de un rendimiento similar durante periodos de tiempo suficientes sin funcionamiento incorrecto. Preferentemente, el órgano derivado de la ingeniería tisular tendrá trombogenicidad baja y una alta eficacia de embalaje. La invención se refiere a una capa vascular artificial como se describe en la reivindicación 1 y el método de fabricación de un andamiaje como se describe en la reivindicación 11. En la medida de lo posible, al igual que los términos invención y/o realización se utilizan posteriormente, y/o las
60 características se presentan de forma opcional, esto ha de interpretarse de modo tal que únicamente la protección pretendida es la de la invención que se reivindica.

Se contempla que la tecnología objeto puede usarse para reemplazar un órgano, in vivo o ex vivo, asistir a un órgano, temporalmente reemplazar a un órgano y determinar la eficacia y la seguridad de un fármaco en células
65 humanas.

Un aspecto de la tecnología objeto proporciona un método de fabricación de un andamiaje que comprende una red de fluido. El método incluye las etapas de: (a) generar una capa vascular inicial para envolver la cámara y proporcionar fluido a las células, teniendo la capa vascular inicial una red de canales para fluido; (b) traducir la capa vascular inicial en un modelo para análisis de mecánica de fluidos; (c) analizar la capa vascular inicial basándose en los parámetros deseados seleccionados del grupo que consiste en una característica de un fluido específico, una presión de entrada, una presión de salida, un caudal y combinaciones de los mismos para determinar la tensión de cizalladura y la velocidad dentro de la red de canales; (d) medir la tensión de cizalladura y la velocidad y comparar los valores obtenidos con valores predeterminados; (e) determinar si tanto la tensión de cizalladura como la velocidad son superiores o inferiores a los valores predeterminados, y (f) opcionalmente modificar la capa vascular inicial y repetir las etapas (b)-(e). La capa vascular inicial puede fabricarse a partir de colágeno.

Otro aspecto de la tecnología objeto se dirige a una composición que comprende una capa vascular para su uso en una lámina de tejido. La capa vascular incluye un sustrato que define una red de canales que tiene al menos un canal de entrada y al menos un canal de salida y al menos dos canales intermedios que conectan al menos parcialmente el al menos un canal de entrada y el al menos un canal de salida, teniendo cada canal una altura y una anchura, en la que los canales intermedios se forman de acuerdo con la ley de Murray variando dicha altura y anchura con respecto a las partes adyacentes de los canales de entrada y salida.

La tecnología objeto también proporciona una red vascular artificial que incluye un sustrato que define una red de canales que tiene al menos un canal de entrada y al menos un canal de salida y al menos dos canales intermedios que conectan al menos parcialmente el al menos un canal de entrada y el al menos un canal de salida. Cada canal tiene una altura y una anchura, en las que los canales intermedios se forman de acuerdo con la ley de Murray variando dicha altura y anchura con respecto a las partes adyacentes del canal de entrada y de salida. La red vascular artificial se prepara mediante un proceso que incluye las etapas de: (a) fabricar un sustrato que define una red de canales, en el que los canales proporcionan fluido a las células; (b) traducir la red de canales a un modelo para análisis de mecánica de fluidos; (c) analizar la red de canales basándose en parámetros deseados seleccionados a partir del grupo que consiste en una característica específica de un fluido específico, una presión de entrada, una presión de salida, un caudal global y combinaciones de los mismos para determinar la tensión de cizalladura y la velocidad dentro de la red de canales; (d) medir la tensión de cizalladura y la velocidad y comparar los valores obtenidos con valores predeterminados; y (e) determinar si tanto la tensión de cizalladura o la velocidad son superiores o inferiores que los valores predeterminados.

Otro aspecto es un dispositivo médico para asistir o reemplazar un órgano que incluye una capa de cabecera que tiene una boquilla para conectarse a un vaso y que define una red de distribución en comunicación fluida con la boquilla, y una primera capa vascular que tiene un sustrato que define una red vascular de canales en comunicación fluida con la red de distribución, incluyendo la red vascular al menos un canal de entrada que se bifurca repetidamente en partes, que se juntan para formar un canal de salida, teniendo el canal de entrada y de salida una altura y una anchura, en las que las partes bifurcadas se forman de acuerdo con la ley de Murray variando dicha altura y dicha anchura con respecto a partes adyacentes del canal de entrada y de salida. Otra capa define una cámara para mantener células parenquimatosas que se configura para recibir oxígeno y nutrientes desde un fluido en la capa vascular.

Una membrana separa la capa vascular de la cámara parenquimatosas. Preferentemente, la membrana es semipermeable y el tamaño del poro de la membrana es menor que los diámetros de las células, por lo tanto, las células no podrán pasar a través (es decir, una baja permeabilidad para células animales), mientras que nutrientes, gases y fluidos de bajo peso molecular pueden pasar a través (es decir, una alta permeabilidad para componentes pequeños), proporcionando así una adecuada señalización célula a célula. Los tamaños de las células varían, pero en general, los tamaños de las células están en un intervalo de micras. Por ejemplo, un glóbulo rojo tiene un diámetro de aproximadamente 8 μm . Preferentemente, el tamaño medio de los poros de la membrana está en una escala submicrónica para garantizar la detección eficaz de las células. Para una aplicación en pulmón y similares, la membrana debería también permitir el paso de dióxido de carbono, oxígeno y gases similares a través de ella.

Una red vascular para crear órganos derivados de la ingeniería tisular de acuerdo con una tecnología objeto sigue el mismo enfoque que los vasos sanguíneos dentro del órgano natural. Se hace referencia a la aplicación de principios de diseño fisiológico en redes vasculares en el presente documento mediante la frase "redes vasculares biomiméticas".

La tecnología objeto descrita en el presente documento incluye la teoría, conceptos, diseño, fabricación, prueba y aplicaciones para redes vasculares biomiméticas. Estas redes vasculares tienen una aplicación primaria como una parte central de un andamiaje para crear una estructura derivada de ingeniería tisular tal como un órgano u otro tejido de mamífero. Hay aplicaciones adicionales de esta tecnología, por ejemplo, como una herramienta, por ejemplo, una plataforma para el descubrimiento de fármacos, desarrollo y/o evaluación (por ejemplo, toxicidad, seguridad y/o eficacia) y como una plataforma para investigación y pruebas in vitro o in vivo.

Debería apreciarse que la presente invención se puede implementar y utilizar en numerosos modos, que incluyen sin limitación como un proceso, un aparato, un sistema, un dispositivo, un kit (por ejemplo, un kit que comprende una de

las plataformas descritas en el presente documento e instrucciones de uso), un método para aplicaciones ahora conocido y más tarde desarrollado o un medio legible por ordenador. Estas y otras características exclusivas del sistema divulgado en el presente documento se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción y los dibujos adjuntos.

5

Breve descripción de los dibujos

Otros aspectos y muchas otras ventajas auxiliares de esta invención se apreciarán más fácilmente como conforme el mismo se entiende mejor con referencia a la siguiente descripción detallada cuando se considera en conexión con los dibujos adjuntos en los que:

10

la figura 1 ilustra una vista en perspectiva de una parte que se bifurca con una red vascular de acuerdo con la tecnología objeto;

15

la figura 2 ilustra una vista en perspectiva de una parte que se trifurca de una red vascular de acuerdo con la tecnología objeto;

la figura 3 es una vista superior de un diseño de red vascular de acuerdo con la tecnología objeto;

la figura 4 es una vista superior más detallada de una parte del diseño de la red vascular de la figura 3;

20

la figura 5 es una vista despiezada de componentes de implante que usan el diseño de red vascular de la figura 3 de acuerdo con la tecnología objeto;

la figura 6 es una vista en perspectiva montada del implante de la figura 5;

la figura 7 es una vista en sección transversal montada de un implante que usa un diseño de red vascular de acuerdo con la tecnología objeto;

25

la figura 8 es una vista en sección transversal de otro implante con múltiples capas vasculares de acuerdo con la tecnología objeto;

la figura 9 es un gráfico de los resultados de las pruebas de sangre in vitro y el análisis del flujo sanguíneo a través del implante de la figura 6;

la figura 10 es una vista en perspectiva de otro diseño de red vascular de acuerdo con la tecnología objeto;

30

la figura 11 es una vista detallada de la capa vascular de la figura 10;

La figura 12 es un gráfico de los resultados de las pruebas de sangre in vitro y el análisis de caudal sanguíneo a través de un implante que usa la capa vascular de la figura 10;

la figura 13 es un diseño de red vascular que utiliza un patrón poligonal que se repite de acuerdo con la tecnología objeto;

35

la figura 14 es una parte de una red vascular creada con una película de colágeno de acuerdo con la tecnología objeto;

la figura 15 es un implante de acuerdo con la tecnología objeto colocada como un dispositivo de asistencia al hígado; y

la figura 16 es un implante de acuerdo con la tecnología objeto colocado como un dispositivo de asistencia al pulmón.

40 Descripción detallada de realizaciones preferentes

La presente invención supera muchos de los desafíos de la técnica anterior asociados con redes vasculares derivadas de tecnología tisular y órganos sólidos artificiales. Las ventajas, y otras características de la tecnología divulgada en el presente documento, se harán más aparentes a aquellos normalmente expertos en la materia a partir de la siguiente descripción detallada de ciertas realizaciones tomadas junto con los dibujos que exponen realizaciones representativas de la presente invención y en los que las referencias numéricas identifican elementos estructurales similares.

Debe entenderse que la tecnología objeto no se dirige a limitarse a las construcciones y métodos particulares descritos en las realizaciones descritas, como una persona experta en la materia puede extender los conceptos implicados usando variaciones que son obvias después de leer la presente divulgación. Aunque cualquier método y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en el presente documento puede ser útil en la práctica de la tecnología objeto, ciertas composiciones, películas, métodos y materiales se describen a continuación. Todas las descripciones relativas en el presente documento, tal como superior, inferior, izquierda, derecha, superior, e inferior son con referencia a las figuras, y no tienen un sentido limitante.

El proceso de crear un diseño de red vascular óptimo que tenga un rendimiento suficiente se ayuda identificando y aprendiendo de la estructura fundamental de los vasos sanguíneos en el cuerpo. La red vascular de las arterias, capilares y venas es compleja. Sin embargo, los principios de la estructura básica se pueden utilizar dentro de los límites de los procesos de fabricación disponibles actualmente. Existen varios principios fundamentales de los vasos sanguíneos que se han utilizado en la tecnología objeto y se han incorporado en el diseño de las redes vasculares biomiméticas descritas en el presente documento. Los conceptos y los diseños resultantes se perfeccionan también ventajosamente usando análisis de mecánica de fluidos computacional (CFD).

Los vasos sanguíneos en el cuerpo tienen una relación particular entre el diámetro de un vaso primario y los diámetros de los vasos secundarios resultantes conocida como la ley de Murray. Generalmente, la ley de Murray

afirma que el cubo del diámetro del vaso primario es igual a la suma de los diámetros al cubo de todos los vasos secundarios. Para un canal de bifurcación, la ley de Murray se expresa como $d_0^3 = d_1^3 + d_2^3$, donde d_0 es el diámetro del vaso primario y d_1 , y d_2 son los diámetros de los vasos secundarios. La referencia de diámetro respecto a un canal rectangular se refiere al diámetro hidráulico del canal definido como diámetro hidráulico = $4 \cdot (\text{área en sección transversal del canal}) / (\text{perímetro del canal})$.

El principio de la ley de Murray se describió en la década de 1930 y desde entonces ha sido confirmado en muchos estudios. El principio de la ley de Murray es optimizar la eficacia del transporte masivo de la sangre y controlar la tensión de cizalladura dentro de los vasos o canales. La tensión de cizalladura en los vasos sanguíneos dentro del cuerpo se controla sólidamente dentro de un intervalo fisiológico. La tensión de cizalladura para arterias está normalmente sobre el intervalo de entre 15 a 70 dyn/cm² y para las venas la fuerza hemodinámica está sobre el intervalo de 1-5 dyn/cm². Las bifurcaciones de los vasos tienen una tensión de cizalladura que es bastante uniforme sobre la red completa.

Controlar la tensión de cizalladura es muy importante para reducir la formación de trombos dentro de la red y garantizar que el intercambio de oxígeno y nutriente tiene lugar dentro de parámetros fisiológicos normales. El principio biomimético de diseñar para una tensión de cizalladura apropiada se empleó en el diseño de las redes vasculares descritas en el presente documento para reducir o eliminar trombosis con las redes.

Un diseño de red vascular

En referencia a la figura 1, una parte 10 de bifurcación de una red vascular simple representativa se muestra vista en perspectiva. La parte 10 de red incluye un sustrato 11 que tiene canales formados en la misma. Un vaso o canal 12 primario se bifurca en dos vasos 14 secundarios. De acuerdo con la ley de Murray, si los vasos 14 secundarios son iguales, entonces la ley de Murray se simplifica a $d_0^3 = 2(d_1^3)$. Por ejemplo, si el vaso 12 primario tiene 1000 µm de diámetro entonces los vasos 14 secundarios tendrían de diámetro 794 µm. Los vasos 14 secundarios además se bifurcan en vasos 16 más pequeños. De acuerdo con la ley de Murray, los vasos 18 20 más pequeños resultantes tendrían 630 µm de diámetro para este ejemplo.

Los vasos 16 más pequeños se unen para formar vasos 18 más grandes, que seguidamente se unen para formar un vaso 20. En una realización, los vasos 16 más pequeños son más representativos de los vasos capilares encontrados en el cuerpo. Sin embargo, los canales 12, 14 primarios pueden participar en intercambio de nutriente, gas, y residuos de una manera similar a los canales 16 más pequeños. Del mismo modo de los canales 18, 20, que se forman de canales 16 más pequeños, son de alguna manera análogos a los capilares o vénulas o venas en el cuerpo. De manera similar, los canales 18, 20 pueden participar también en el intercambio de nutriente, gas y residuos como los canales 16 más pequeños.

Los vasos 12, 14, 16, 18, 20 se forman a partir de estructuras lineales y sustancialmente rectangulares. En otra realización, los vasos 12, 14, 16, 18, 20 pueden ser de naturaleza circular o elíptica. En caso de que los vasos 12, 14, 16, 18, 20 sean rectangulares, los vasos 12, 14, 16, 18, 20 pueden tener una relación de aspecto de 1:1, por ejemplo, el ancho y la profundidad son iguales. En otra realización, los vasos 12, 14, 16, 18, 20 pueden tener una relación de aspecto de 1:2; 2:1; o similares. Además, cualquier relación de aspecto tal como el intervalo de 100:1 o 1:100 puede considerarse dependiendo de la aplicación particular de la red vascular.

En referencia a la figura 2, se muestra una vista en perspectiva de una parte 30 de trifurcación de una red vascular. La parte 30 de trifurcación incluye también un sustrato 31 que forma un vaso 32 primario, que se divide en dos vasos 34 secundarios y un vaso 36 secundario mayor como ocurre normalmente en el cuerpo. En este caso, la ley de Murray es $d_0^3 = d_1^3 + d_2^3 + d_3^3$. Preferentemente, la ley de Murray se aplica con el fin de lograr una densidad de canal capilar adecuada para que la distancia entre los canales 32, 34, 36 no exceda la distancia de difusión máxima de oxígeno y nutrientes.

En una realización, la distancia máxima entre los canales no excedería los 40 µm. En otra realización, esta distancia máxima no excedería 500 µm. En otra realización, esta distancia máxima estaría en un intervalo de entre 200 µm a 300 µm. En otra realización, una mayoría de los canales caerían dentro de una distancia máxima de una minoría de canales que tendrían una distancia entre ellos superior al máximo preferente. Una red necesita seguir o aproximarse a la ley de Murray y los otros principios de diseño descritos en el presente documento y lograr una ramificación estratégica que daría como resultado el logro de la distancia máxima entre canales.

Generalmente, el ángulo de bifurcación del vaso primario y los vasos secundarios en el cuerpo se refiere a los diámetros relativos de los vasos secundarios. Estas relaciones se describen en la literatura. En principio, si hay dos vasos 14 secundarios que son de igual diámetro como se muestra en la figura 1, el ángulo 22 preferente entre un eje 24 del vaso 12 primario y el vaso secundario es aproximadamente de 45 grados.

Todavía en referencia a la figura 2, cuando uno o dos vasos 34 secundarios son más pequeños que otro vaso 36 secundario, el ángulo 38 preferente entre el eje 40 del vaso 32 primario y los vasos 34 secundarios deviene mayor de 45 grados y se acerca a los 90 grados conforme los vasos 34 secundarios devienen mucho más pequeños que el

vaso 32 primario y el otro vaso 36 secundario. Seguir estos principios biomiméticos de bifurcación de ángulos ayuda a lograr un flujo de sangre uniforme con interrupción de cizalladura mínima y, por lo tanto, la activación plaquetaria.

En la realización de la figura 2, los canales 34 secundarios más pequeños se orientan de tal manera que una parte inferior 42 del canal 34 no están en el mismo plano con respecto a la parte inferior 44 del canal 32 primario, pero las respectivas partes superiores 32 y 34 están en el mismo plano. Como resultado, un borde 46 se crea en la transición entre los canales 32, 34. Adicionalmente, los bordes 48 verticales se crean en la misma transición. Los bordes 46, 48 son un área potencial para contracciones de tensión de cizalladura, separación de flujo, estasis o turbulencia dentro del dispositivo.

Todavía en referencia a la figura 2, la parte inferior 44 del canal 32 primario incluye un radio de curvatura o filete 50 sobre cada lado. En ausencia de un radio de curvatura 50, hay una menor velocidad sanguínea en el área de esquina que en otras partes del canal 32. La adición de filetes 50 crea una velocidad más uniforme en el canal 32.

El tamaño, la forma y la posición de los filetes 50 se seleccionan usando análisis de mecánica de fluidos computacional (CFD). que es una herramienta usada para analizar caudales para predecir el comportamiento de un fluido dentro de un modelo definido. Una versión de una herramienta CFD es el módulo FLOWWORKS® dentro del software CAD 3D SOLIDWORKS® disponible de SolidWorks Corporation of Concord, Massachusetts. Los diseños de red vascular se moldean en tres dimensiones y después se analizan con análisis CFD para recorrer y evaluar el rendimiento de las características con respecto a los parámetros seleccionados.

La modificación de los elementos de diseño de las redes a partir de los principios biomiméticos conocidos puede llevarse a cabo, sin embargo, tres son los objetivos o criterios del flujo de fluido a través de la red que se establecen y usan como una guía o como condición de límite. Por ejemplo, la tensión de cizalladura, la presión de entrada, la presión de salida y el caudal resultante pueden ser los objetivos primarios del diseño. Otros objetivos del diseño pueden incluir minimizar la separación de flujo, minimizar las áreas de baja velocidad de flujo y/o el estancamiento.

En una realización, las condiciones limitantes definidas para el análisis CFD de la red son una combinación de la presión de entrada, la presión de salida y el caudal. El análisis se centra en la sangre en un modelo no newtoniano conforme el fluido fluye a través de la red vascular. Después de que el módulo CFD complete el análisis, los resultados se revisan, específicamente la caída de presión a través de la red, el flujo dentro de la red, la tensión de cizalladura sobre todas las paredes de la red, y la velocidad dentro de los canales, incluyendo la uniformidad de la velocidad. Si cualquiera de los parámetros queda fuera de un intervalo meta, entonces el diseño se modifica y el análisis se repite.

Por ejemplo, si la tensión de cizalladura dentro de una cierta área es demasiado alta, esa área del diseño se modifica y el análisis se ejecuta de nuevo. La secuencia iterativa de revisar un análisis, determinar un área del diseño que no es óptimo, cambiar el diseño y ejecutar el análisis de nuevo se repite para optimizar muchas de las características del diseño. Por ejemplo, el filete o la curvatura definida de cada borde para un flujo óptimo se puede variar en respuesta al análisis CFD. En referencia de nuevo a la figura 2, las dimensiones de los filetes 50 en relación con las del canal 32 se optimizaron usando un análisis CFD.

Además, los filetes 46, 48 y 49 en la transición entre el canal 32 y el canal 34 son cada uno parámetros diferentes. Las iteraciones en serie de cambios de diseño, los análisis CFD y la revisión de los resultados pueden optimizar no solo cada filete sino la bifurcación como una unidad así el flujo en la convergencia de los canales 32, 34 y 36 es uniforme con cambios de tensión de cizalladura mínima y, por lo tanto, mínimo riesgo de formación de coágulo sanguíneo. Como resultado del proceso iterativo, el diseño del canal de ramificación se puede formar con perturbaciones de flujo mínimas.

En referencia ahora a las figuras 3 y 4, se ilustran vistas superiores de un diseño 60 de red vascular. El diseño 60 de red vascular replica la estructura básica del sistema vascular del hígado, que se dispone en un patrón hexagonal radial. El diseño 60 de red vascular incluye un sustrato 61 que forma canales 62 con áreas hexagonales o lobulillos 64 hepáticos (mejor visto en la figura 4) entre medias de los canales 62. Cada área hexagonal de un hígado tiene varios (normalmente seis) vasos sanguíneos en la periferia del lobulillo que experimenta una ramificación hacia la vena central. El diseño básico para el diseño 60 de la red vascular se organizó de la misma manera que un lobulillo hepático. El diseño 60 de la red vascular tiene seis canales 66 de entrada separados de manera radial que experimentan múltiples bifurcaciones hacia una vena 68 de drenaje central.

A diferencia del lobulillo hepático, que es una estructura sólidamente embalada de vasos sanguíneos y células, uno puede observar claramente que en ciertos puntos del diseño 60 de la red vascular, hay una distancia significativa entre los canales adyacentes. Un objetivo del diseño 60 de la red vascular fue tomar una etapa hacia la estructura fundamental de un lobulillo hepático, pero mantener el patrón de ramificación de la red vascular simple para entender la utilidad de los principios de diseño biomimético. Otros diseños pueden seguir un patrón mucho más denso para lograr la administración eficaz de oxígeno y nutrientes.

Por consiguiente, en el diseño 60 de la red vascular plana de la figura 3, los canales 66 de entrada y la vena 68

central de salida se orientan ortogonales a los canales 62 de ramificación. Los canales 62 son rectangulares con una relación de aspecto de 1:1 y diámetros hidráulicos de acuerdo con la ley de Murray. Los canales 62 empiezan con el canal 70 inicial en comunicación fluida con los canales 66 de entrada. Los canales 70 iniciales se ramifican sucesivamente, de una manera bifurcada, en canales 72, 74, 76, 78 sucesivamente más pequeños. Los canales 78 de diámetro más pequeño tienen un diámetro de preferentemente 200 μm mientras que los canales 70 iniciales desde la entrada tienen un diámetro de 608 μm . Ya que los canales 62 experimentan bifurcaciones simples, los ángulos de bifurcación tienen 45 grados cada uno. De manera similar, los canales 62 se unen para formar sucesivamente canales 80, 82, 84, 86 más grandes, que también tienen ángulos de bifurcación de 45 grados con los canales 86 de unión más grandes estando en comunicación fluida con la vena 68 central de salida.

Generalmente, en el cuerpo, cuanto más pequeño es el diámetro del vaso sanguíneo, más corto es el vaso sanguíneo, siendo los capilares los vasos sanguíneos más cortos. Más específicamente, la literatura enumeró las longitudes de diversos vasos según un diámetro de vasos a partir de arterias con un diámetro de 4 mm hasta capilares con un diámetro de 8 μm . Usando estos datos en un programa, una ecuación polinómica de 3^{er} orden se determinó a través del análisis que mejor coincide para derivar una longitud biomimética para los canales de diámetro diferente en el diseño 60 de la red vascular. Para un vaso sanguíneo de diámetro x , la longitud y se determinó mediante la ecuación $y = -1\text{E-}09x^3 + 8\text{E-}06x^2 + 0,0259x + 0,1226$.

Para el diseño 60 de la red vascular, los canales 78 más pequeños tenían un diámetro de 200 μm y la longitud biomimética derivada de la ecuación indicada anteriormente se usó para determinar una longitud biomimética de 6,79 mm. Las ramas 70, 72, 74 y 76 que precedieron al canal 78 más pequeño y las ramas 80, 82, 84, y 86 que siguieron, podrían no construirse con sus longitudes biomiméticas debido a las restricciones de tamaño del molde. Por lo tanto, se usó la longitud biomimética del canal 78 más pequeño y las longitudes de los otros canales (70, 72, 74, 76, 80, 82 y 84) se escalaron al 39,2 % de su longitud biomimética para permitir que la red vascular al completo encajara en el tamaño de molde definido de 15,24 cm de diámetro. Por lo tanto, el diseño 60 de la red vascular usa proporcionalmente longitudes más pequeñas a la vez que preserva las relaciones de longitud entre los canales de diferentes diámetros. En otra realización, las longitudes biomiméticas de todos los canales se podrían escalar de igual manera.

La tensión de cizalladura en las arterias es de entre 15 y 70 dyn/cm^2 . Los canales 62 se diseñan en respuesta al caudal sanguíneo bajo el análisis CFD para formar curvas que minimizan las concentraciones de tensión de cizalladura. A través de un proceso de diseño iterativo que usa los resultados de repetidos análisis CFD, la curvatura del diseño 60 de la red vascular se mejoró para minimizar las concentraciones de tensión de cizalladura. El diseño 60 de la red vascular también mantiene al menos algunos de los canales 70, 72, 74, 76, 78 de entrada en el intervalo de tensión de cizalladura fisiológica para las arterias. Adicionalmente, como se describió anteriormente, los canales 62 pueden tener radios de curvatura o filetes, particularmente en los puntos de bifurcación, para mejorar las características de flujo. En resumen, todos los canales 62 pueden evaluarse y perfeccionarse usando resultados a partir de análisis CFD repetidos para minimizar la variación de tensión de cizalladura.

El sistema venoso en el cuerpo tiene diámetros comparativamente más grandes y menor tensión de cizalladura que el sistema arterial. En consecuencia, la tensión de cizalladura dentro del sistema venoso es normalmente de 1 a 5 dyn/cm^2 , que es menor que la tensión de cizalladura en el sistema arterial. El diseño 60 de la red vascular tiene menor tensión de cizalladura en los canales 80, 82, 84, 86 de salida para minimizar la resistencia e imitar los valores de tensión de cizalladura venosa. Hay un equilibrio entre lograr un valor de tensión de cizalladura bajo para replicar las venas humanas y tener un flujo sanguíneo demasiado bajo de tal manera que se puede iniciar un trombo. Por lo tanto, los canales 80, 82, 84, 86 de salida se amplían en diámetro en comparación con los canales 70, 72, 74, 76, 78 de entrada para lograr un valor de tensión de cizalladura de generalmente entre 6 y 10 dyn/cm^2 .

En otras realizaciones, los valores de tensión de cizalladura para la parte de flujo de entrada de una red vascular pueden corresponder a los valores de tensión de cizalladura arterial normales y las partes de flujo de salida de la red puede corresponder a valores de tensión de cizalladura venosa normales. El grado de ampliación de los diámetros del sistema venoso puede ser en el intervalo del 1 % al 50 % de los diámetros de flujo de entrada correspondientes. En otra realización, el grado de escalado venoso puede estar en un intervalo del 5 % al 15 % de los diámetros venosos correspondientes. Aunque el diseño 60 de la red vascular tiene un patrón de ramificación en la parte de flujo de salida que replica estrechamente el patrón de ramificación en la parte de flujo entrada, en otras realizaciones, el patrón de ramificación de las partes de flujo entrada y flujo salida pueden no ser similares. Además, el patrón de ramificación entre las partes de las áreas de flujo entrada de la red puede ser diferentes a otras áreas de la red de flujo entrada. Además, en otras realizaciones, el patrón de ramificación entre las partes de las áreas de salida de la red puede ser diferente a otras áreas de la red de salida.

Proceso para crear el diseño de la red vascular

Las redes vasculares anteriores para el desarrollo de órganos derivados de ingeniería tisular se fabricaron utilizando moldes creados usando el proceso de fotolitografía y moldeado de réplica usando silicona como se describió en la Solicitud de Patente de Estados Unidos Número 10/187.247, presentada el 28 de junio de 2002 y la solicitud de Patente de Estados Unidos Número 10/983.213, presentada el 5 de noviembre de 2004. La fotolitografía es solo

capaz de crear una única profundidad de canal o múltiples profundidades con transiciones de etapas verticales. En cambio, el diseño 60 de la red vascular tiene muchos diámetros distintos de canales y estos canales pueden lograr el flujo sanguíneo más uniforme si los canales tienen una relación de aspecto diferente a 1:1. Además, una transición uniforme profunda entre los canales puede minimizar los cambios de tensión de cizalladura. Minimizar los cambios de tensión de cizalladura y las perturbaciones de flujo asociadas minimizarán la coagulación dentro del dispositivo resultante. En este sentido, el dispositivo se puede caracterizar como teniendo una trombogenicidad baja.

Aunque se use la fotolitografía para crear un molde para fabricar el diseño 60 de la red vascular es posible, se utilizó un proceso de fabricación diferente, es decir, mecanizado de descarga eléctrica (EDM) o equipo de herramientas de micromecanizado disponibles de Microlution, Inc. of Chicago, Illinois. En el proceso EDM, se crea un electrodo en forma de la imagen inversa o en espejo del diseño 60 de la red vascular sin grafito usando procesos de mecanizado de fresado tradicionales. El electrodo se usa entonces para vaporizar metal en el patrón deseado para crear un molde metálico o vascular (no mostrado). El molde es preferentemente un molde positivo, así las características del canal son crestas que se proyectan desde una base. Para crear el diseño 60 de la red vascular, se coloca un material sobre el molde de una manera en la que el material tome la forma del patrón de la red proyectada. El molde se retira entonces del material o sustrato 61, dejando la huella del diseño 60 de la red vascular en el material.

El implante montado usando el diseño de la red vascular

En referencia ahora a la figura 5, se muestra una vista despiezada de un implante 100 que usa el diseño 60 de la red vascular. El implante 100 incluye una capa 110 perforada y una capa 120 de cabecera, que se monta sobre la parte superior del diseño 60 de la red vascular para envolver los canales 62 sustancialmente como se muestra en la figura 6. El diseño 60 de la red vascular tiene entradas 66 que aceptan flujo de entrada en una dirección ortogonal al patrón ramificado de los canales 62 en el diseño 60 de la red vascular. Para dirigir el flujo sanguíneo desde un vaso sanguíneo y a las entradas 66 del diseño 60 de la red vascular, la capa 120 de cabecera distribuye la sangre desde una única entrada 122 central a través de los canales 124 radiales.

En el extremo radialmente hacia afuera, los canales 124 radiales forman una abertura 126, que se alinea con un agujero 112 pasante respectivo en la capa 110 perforada. El agujero 112 pasante, a su vez, se alinea con las entradas 66 del diseño 60 de la red vascular de manera que la sangre fluya desde una única entrada 122 central de las entradas 66. La sangre pasa a través de la entrada 122 central de la capa de cabecera, los canales 124 radiales de la capa de cabecera, los agujeros 112 pasantes en la capa 110 perforada, a las entradas 66 del diseño 60 de la red vascular, a través del patrón ramificado de los canales 62, y fuera de la abertura 68 central del diseño 60 de la red vascular.

En referencia a la figura 7, se muestra una vista en corte transversal montada de un implante o andamiaje 100 que usa el diseño 60 de la red vascular simplificada. La sangre entra en el andamiaje 100 a través de una boquilla 130 de entrada. La ruta del flujo sanguíneo se designa con flechas "a". La sangre pasa a través de una capa 120 de cabecera que separa y dirige la sangre de manera radial hacia afuera a través de los canales 124. La sangre seguidamente fluye a través del agujero 112 pasante a la capa 110 perforada y a las entradas 66 de la capa 60 vascular. La sangre seguidamente se dirige a través de los canales 62 del diseño 66 de la red vascular, donde la sangre se recoge en una salida 68 central. La sangre seguidamente procede a través de la boquilla 132 de salida.

Se colocan células particulares para el tipo de tejido que se está generando (por ejemplo, hepatocitos para el hígado) en al menos una cámara 172 parenquimatosa definida por la capa 170 celular. La cámara 172 parenquimatosa se separa de los canales 62 de la red vascular por una capa 110a de membrana semipermeable (ver figura 7). La membrana se puede formar a partir de una fuente fisiológica (por ejemplo, derivada de un tejido vivo), o a partir de material no degradable biológicamente compatible tal como celulosa, polidimetilsiloxano (PDMS), polimetilmetacrilato (PMMA), polietersulfona (PES), polisulfona (PS), policaprolactona (PCL) o biocaucho, pero la invención no está limitada así. Las "células parenquimatosas" incluyen los elementos funcionales de un órgano, diferentes de la estructura o estroma. Las células parenquimatosas pueden incluir, pero no están limitadas a, células de músculo lisas o esqueléticas, fibroblastos, condrocitos, adipocitos, fibromioblastos, células ectodérmicas, que incluyen células dúctiles y cutáneas, hepatocitos, células del riñón, células del hígado, células cardíacas, células madre que incluyen células madre mesenquimatosas adiposas o derivadas del hueso, células madres embrionarias y células madre pluripotentes inducidas, osteoblastos y otras células que forman hueso o cartilago, y células hematopoyéticas. Las células no se limitan a células parenquimatosas, sino que pueden ser otros muchos tipos de células (células madre o progenitoras).

Conforme la sangre fluye a través de la capa 60 de la red vascular, el oxígeno y los nutrientes se difunden a través de la capa 110a de membrana para nutrir las células dentro de la cámara 172. Los residuos generados por las células en la cámara 172 se pueden difundir de vuelta a través de la capa 110a de membrana y en los canales 62 de la capa 60 de la red vascular. La cámara 172 puede tener una o más entradas 174 donde las células se pueden infundir, inyectar o insertar de otra manera en la cámara 172 del implante 100. La ruta del flujo de las células se designa con flechas "b".

En la realización de las figuras 5-7, hay seis canales 124 separados radialmente sobre la capa 120 de cabecera que

se alinea con seis entradas 66 del diseño 66 de la red vascular. La entrada 122 y la salida 68 centrales únicas se alinean con las boquillas 132, 134 pero se pueden utilizar otras configuraciones como dos entradas y dos salidas. En otra realización, puede haber cuatro entradas y una salida. En otra realización, el número de entradas puede estar en el intervalo de 1 a 120. En otra realización, el número de salidas puede estar en un intervalo de 1 a 120.

El implante 100 tiene las boquillas 130, 132 para interconectarse con los vasos sanguíneos del cuerpo. La boquilla 130 de entrada preferentemente se monta de manera permanente a la entrada 122 central de la capa 120 de cabecera y la boquilla 132 de salida se monta de manera permanente a la salida 68 del diseño 60 de la red vascular. Las boquillas 130, 132 pueden utilizar un injerto vascular artificial estándar, tal como un injerto PTFE. El injerto vascular puede asegurarse en los conectores o boquillas 130, 132 mediante comprensión intrínseca del injerto alrededor de la boquilla 130, 132 respectiva, tal como mediante una o más suturas, grapas, adhesivo, dispositivos de bloqueo o cualquier combinación de los mismos. En otra realización se puede incorporar un injerto directamente en el material del andamiaje sin acoplarse a una boquilla. Un injerto se puede asegurar directamente a un componente del andamiaje tal como la capa 120 de cabecera mediante una o más suturas, grapas, adhesivo, dispositivos de bloqueo o cualquier combinación de los mismos.

Otro implante montado

En referencia a la figura 8, se muestra otro implante 200 montado en una vista en sección transversal. Como se apreciará por aquellos normalmente expertos en la materia pertinente, el implante 200 utiliza principios similares al implante 100 descrito anteriormente. Por consiguiente, las referencias numéricas similares precedidas por el número "2" en lugar del número "1" se usan para indicar elementos similares siempre que sea posible. La diferencia fundamental del implante 200 en comparación con el implante 100 es que tiene múltiples capas vasculares o diseños 260a, 260b unidos a una única capa 220 de cabecera. Cada diseño 260a, 260b de la red vascular se acopla a la capa 210a, 210b semipermeable y capa celular 270a, 270b respectivas.

El número de capas vasculares puede variar tal como dentro del intervalo de 2 a 1000 o más. El número y el tamaño de las capas para un implante depende del tejido particular, y de la cantidad de tejido necesario, y del tamaño del paciente. El número de andamiajes también se puede aumentar para acomodar las necesidades del paciente.

Para múltiples capas 260a, 260b vasculares, las entradas 266a, 266b se rediseñan para equilibrar el flujo entre las capas 260a, 260b. Por ejemplo, las entradas 266a, 266b pueden estrecharse. Alternativamente, cada capa 260a, 260b vascular puede alimentarse solo de la mitad de los canales 224 radiales de la capa 220 de cabecera. Como se muestra en la figura 8, la capa 260a vascular tiene agujeros 266 de entrada que se extienden a través, de una manera estrechada. Así, la sangre entra por ambos canales 262a, 262b de ambas capas 260a, 260b pasando parcialmente a través de la capa 260a vascular en la capa 262b vascular inferior.

Durante su uso, la sangre del paciente entra en el implante 200 a través de la boquilla 230 de entrada y procede en la capa 220 de cabecera, donde la sangre se dirige radialmente a través de los canales 224 de distribución. La sangre procede a través de los agujeros 212 pasantes en la capa 210 perforada y en las entradas 266a, 266b de las capas 260a, 260b vasculares.

Con más de una capa 260a, 260b vascular, una parte del flujo sanguíneo continúa verticalmente hacia abajo pasada la capa 260a superior, a través de las aberturas 212a respectivas en la capa 210a de membrana semipermeable y la capa 270a parenquimatosa y en las entradas 266b de la capa 260b vascular inferior. Como se señaló anteriormente, para facilitar incluso la distribución de la sangre entre las capas 260a, 260b vasculares, las entradas 260a, 260b respectivas y las aberturas 212a deben estrecharse. Alternativamente, seleccionar canales 224 radiales puede alimentar diferentes capas 260a, 260b vasculares.

Dentro de las capas 260a, 260b vasculares, la sangre se dirige a través de los canales 262a, 262b de bifurcación en las salidas 268a, 268b de recolección central. Las salidas 268a, 268b de recolección se extienden a través de las capas 210a, 210b de membrana semipermeable subyacentes y las capas 270a, 270b celulares para descargar la sangre a través de la boquilla 232 de salida. La boquilla 232 de salida puede dirigir de vuelta la sangre en el vaso sanguíneo del paciente o en otro dispositivo para procesamiento adicional antes del reingreso. Las membranas 210a, 210b semipermeables están adyacentes a las capas 260a, 260b de la red vascular para separar las capas 260a, 260b de la red vascular de las capas 270a, 270b parenquimatosas adyacentes, pero aún permiten que el oxígeno y los nutrientes pasen. Las capas 270a, 270b parenquimatosas forman cámaras 272a, 272b que contienen células que corresponden al tejido que el implante 200 está supliendo o reemplazando.

Durante la operación, puede haber más de un implante o andamiaje con una pluralidad de capas vasculares y otras capas. El número de implantes o andamiajes puede estar en el intervalo de 1 a 50. En otra realización, el número de implantes o andamiajes puede estar en un intervalo de 2 a 8. Los implantes pueden tener múltiples entradas y salidas. Por ejemplo, se puede utilizar una serie de entradas para suministrar sangre a seis capas vasculares. Los implantes pueden conectarse también en una configuración en paralelo y/o en serie entre el vaso sanguíneo de suministro y el vaso sanguíneo de retorno. Se pueden usar injertos bifurcados si es necesario. El número de andamiajes y por lo tanto de componentes celulares puede ser diferente para cada paciente y por lo tanto puede

usarse un tamaño o una configuración diferente del dispositivo para cada paciente. Las cámaras 272a, 272b tienen dos entradas 274a, 274b donde las células pueden infundirse a lo largo de la ruta de flujo indicadas con flechas b, inyectadas o insertadas de otra manera en la cámara 272a, 272b del implante 200.

5 Funcionamiento del implante

10 Se han construido y probado los implantes 100 de acuerdo con la figura 6. El molde para la capa 60 vascular se construyó con el proceso EDM como se describió anteriormente. El molde para la capa 120 de cabecera se construyó usando un proceso de fresado tradicional. La capa 110 perforada se formó usando un plato de Petri estándar como un molde con un proceso de golpe para crear los agujeros 112. Las boquillas 132 se crearon usando un proceso de mecanizado tradicional. El implante 100 se fabricó de un polidimetilsiloxano (PDMS), un material similar a la silicona, como material para la capa 120 de cabecera, las capas 60 vasculares y la capa 110 perforada. Las boquillas 132 se pueden realizar con policarbonato o nailon. Para el conjunto, la capa 120 de cabecera, las capas 60 vasculares y la capa 110 perforada se adhirieron entre sí con conexión de plasma de oxígeno.

15 Los implantes 100 se probaron con sangre de oveja anticoagulada que fluía en varios caudales y las presiones de entrada del dispositivo se midieron. Los resultados se compararon con los resultados esperados de la presión de entrada de acuerdo con el análisis CFD. La figura 9 es un gráfico de los resultados de las pruebas de sangre in vitro y los análisis de flujo de sangre a través del implante 100 usando mecánica de fluidos computacional. Los resultados del flujo in vitro y los resultados del CFD tuvieron una buena correlación, especialmente en el punto de diseño de una caída de presión de 6 mmHg a través del implante 100. Hubo menos del 5 % de variación entre el rendimiento in vitro y los datos CFD esperados.

20 Otra capa vascular

25 En referencia a las figuras 10 y 11, se muestra un molde 360 para fabricar otra capa vascular en vista en perspectiva. El molde 360 consiste en características elevadas donde la capa vascular consiste en canales. Como se apreciará por aquellos normalmente expertos en la materia pertinente, una capa vascular fabricada a partir del molde 360 utiliza principios similares a los de las capas 60, 160, 260 descritas anteriormente. La diferencia fundamental de la capa vascular fabricada a partir del molde 360 en comparación con las capas 60, 160, 260 vasculares es una densidad de los canales 362 aumentada.

30 La red de ramificación de canales 362 en la capa vascular fabricada a partir del molde 360 tiene dos entradas 364 y dos salidas 366. Un canal 368 principal se extiende desde cada entrada 364 en canales 370 secundarios a través de una serie de trifurcaciones y en última instancia en una bifurcación. Los canales 370 secundarios seguidamente se ramifican en subunidades 372 como capilares que se repiten.

35 Cada subunidad 372 es similar, aunque puede ser apropiado variaciones significativas para ciertas aplicaciones. Cada subunidad 372 tiene un canal 386 de entrada inicial seguido por una serie de tres bifurcaciones para formar una serie de canales 384, 382, 380 sucesivamente más pequeños (como se ve mejor en la figura 11). En una realización, los canales 380 más pequeños tienen un largo de 100 μm y 100 μm de profundidad y todos los canales 386, 384, 382, 380 tienen una relación de aspecto de 1:1.

40 Después de los canales 380 más pequeños, las subunidades 372 se aglutinan en canales 378, 376, 374, 388 sucesivamente más grandes y el flujo se acumula en dos salidas 366. La capa 360 vascular puede también tener canales orientados verticalmente en el área de la entrada y la salida así se pueden montar múltiples capas. También se contempla que un implante resultante (no mostrado) podría tener una capa de cabecera, una capa perforada, boquillas, y/o injertos vasculares que o tubos hacia los injertos vasculares y similares. Los injertos vasculares pueden anastomosarse adicionalmente en un vaso sanguíneo en el cuerpo.

45 Más funcionamiento del implante

50 La capa de diseño vascular fabricada a partir del molde 360 de las figuras 10 y 11 fue el prototipo. El molde 360 creado fue un molde de característica positiva. El molde 360 se creó en delrin usando tecnología de microdresado. Usando el molde 360, se crearon capas vasculares usando PDMS, que se vertió sobre el molde 360, se curó y se retiró. Se conectó una segunda capa (no mostrada) a la parte superior de la red vascular abierta para crear una red vascular cerrada. Las dos capas se conectaron juntas usando conexión de plasma de oxígeno. Se adosó tubo de silicona en las entradas 364 y en las salidas 366. Se usaron un conector con púas externo y un conector de tipo T para dirigir de manera uniforme el flujo de entrada en las dos áreas de entradas y recoger el flujo de salida de las dos áreas de salida.

55 Las pruebas in vitro se llevaron a cabo en la red vascular usando sangre de oveja anticoagulada. La sangre se bombeó a través de la red vascular usando una bomba de jeringa y la presión de entrada a la capa vascular fabricada a partir del molde 360 se registró sobre un intervalo de flujos. La figura 12 es un gráfico de la prueba in vitro con sangre en comparada con un punto de datos a partir de los análisis CFD. Los resultados del análisis CFD para el punto de diseño de una presión diferencial de 16 mmHg rindió un caudal de 6,35 mmHg, mostrados en el

gráfico.

La prueba in vitro necesitó aproximadamente un 20 % de presión de entrada superior para alcanzar un caudal similar. El análisis CFD es útil para predecir con razonable precisión la presión de entrada para un caudal dado a través de la red vascular fabricada a partir del molde 360. En el caudal de 6,36 mmHg, la tensión de cizalladura dentro de la red vascular se controla dentro de un intervalo fisiológico. Las perturbaciones de flujo se minimizan como resultado de perfeccionar los ángulos de bifurcación y los filetes para el diseño.

Las redes vasculares divulgadas en el presente documento demuestran los principios de diseño fundamental que pueden ser útiles para generar un conjunto amplio de andamiajes para ingeniería tisular. Los diseños se refieren al diseño general para un lobulillo hepático, pero se podrían aplicar a otros andamiajes de órganos también. Las redes vasculares pueden adaptarse de tal manera que la presión a través del andamiaje se empareja con el diseño del andamiaje así hay un flujo sanguíneo adecuado en el andamiaje para suministrar oxígeno y nutrientes a las células.

Una aplicación de hígado

En referencia ahora a la figura 13, se muestra esquemáticamente un diseño 400 de la red vascular que utiliza un patrón de polígonos que se repiten similar al de un hígado. En otra realización, el diseño de la red vascular puede disponerse en un patrón radial que se repite similar al de las figuras 3-8.

En un hígado, se disponen lobulillos hepáticos poligonales (por ejemplo, hexagonales) en un patrón que se repite para lograr una configuración de alta densidad. El diseño 400 de la red vascular incluye múltiples estructuras 402 poligonales, teniendo cada estructura 402 poligonal múltiples entradas 404 vasculares dispuestas en un patrón radial alrededor de una salida 406 vascular central. El diseño 400 de la red vascular también podría incluir una red 408 de ramificación de canales entre las entradas 404 vasculares y la salida 406 vascular central. El diseño 400 de la red vascular de ramificación puede ser similar al diseño ilustrado en las figuras 3-8 en otros aspectos.

En otra realización, el diseño de la red vascular de ramificación puede seguir los principios de diseño como se indicó anteriormente aun logrando una alta densidad de canales vasculares. Por ejemplo, las estructuras 402 poligonales se pueden colocar adyacentes entre sí de tal manera que las entradas 404 vasculares se ramifican en múltiples canales que forman parte de la red de canales para múltiples estructuras poligonales. Los diámetros de estas entradas vasculares pueden ser diferentes de las entradas vasculares colocadas en el borde del diseño que puede ramificarse solo en canales que contribuyen a una única estructura poligonal. Las estructuras poligonales pueden replicarse en una manera que nueve estructuras poligonales se combinan para crear una única capa vascular. En otra realización, el número de estructuras poligonales adyacentes que crean una capa vascular puede estar en un intervalo desde 1 hasta 100.

Como se describió anteriormente, el flujo del paciente puede entrar en el andamiaje a través de una única característica tal como una boquilla de entrada. El diseño 400 de la red vascular puede tener un sistema de cabecera (no mostrado) que distribuye uniformemente el flujo de entrada desde una única característica en todas las entradas 404 vasculares. El sistema de cabecera puede incorporar una o más capas de cabecera para lograr incluso la distribución del flujo e incorporar características para minimizar la formación de trombos. De una manera similar, puede haber un sistema de cabecera que recoge el flujo de las salidas 406 vasculares y desvía hacia él una única característica de salida tal como una boquilla.

En referencia a la figura 15, se muestra un implante 600 de acuerdo con la tecnología objeto colocada como un dispositivo de asistencia al hígado. El implante 600 derivado de ingeniería tisular se conecta entre la vena 602 porta y la vena cava 604 inferior del hígado 606. En un paciente con un fallo de hígado, su presión portal es normalmente 10 mmHg o superior y la presión de la vena cava inferior es a menudo 0-2 mmHg. Así, la presión diferencial (por ejemplo, la diferencia de la presión de entrada y salida) puede ser 8 mmHg. Así, el flujo a través del andamiaje para un hígado derivado de ingeniería tisular debe adecuarse con presiones aproximadamente bajas.

En otra realización, un andamiaje vascularizado para un hígado derivado de ingeniería tisular puede incorporar flujo de entrada de sangre de la vena porta y flujo de entrada de sangre arterial en el andamiaje y puede tener flujo de salida venoso común. El andamiaje puede ser análogo al hígado humano que tiene tanto entradas de la vena porta como de la arteria hepática. La arteria hepática principalmente soporta las células biliares del hígado y los hepatocitos en la parte exterior del lobulillo hepático. Puede haber entradas arteriales dentro de una capa vascular en la misma región que las entradas de la vena porta. La red de ramificación resultante de las entradas arteriales no puede extenderse a y conectarse directamente con una salida central. La red arterial puede conectarse directamente con la red de ramificación desde la vena porta.

Todavía en otra realización, la red vascular arterial iría a través de una ramificación suficiente y tendría suficiente caída de presión como para no cambiar significativamente la presión dentro de los canales de la vena porta cuando se conectan a ella. La red arterial de ramificación puede ser una capa diferente, o un plano diferente o de otra manera remota de la red de vena porta de ramificación. La red arterial de ramificación puede también conectarse directamente con una salida de drenaje central que puede incluir una salida desde la red de la vena porta.

En otra realización, si se crea un andamiaje vascularizado para un pulmón derivado de ingeniería tisular, el andamiaje vascularizado puede colocarse entre la arteria pulmonar y la aurícula izquierda. Dependiendo del grado de hipertensión pulmonar de un paciente con enfermedad del pulmón en fase terminal, el medio de presión diferencial entre la arteria pulmonar y la aurícula izquierda puede ser de 12 a más de 20 mmHg. Un andamiaje de pulmón vascularizado puede necesitar tener suficiente flujo para una presión diferencial en este intervalo. En otra realización, el andamiaje vascularizado puede adaptarse para crear al menos una parte de un riñón, páncreas, músculo esquelético, corazón, intestino, vejiga, lengua o cualquier otro tejido blando derivado de ingeniería tisular.

Una aplicación de pulmón

En referencia a la figura 16, se muestra un implante 700 de acuerdo con la tecnología objeto colocado como un dispositivo de asistencia al pulmón. El implante 700 derivado ingeniería tisular se conecta entre la arteria 702 pulmonar y la aurícula izquierda del corazón 704. En esta posición, el implante 700 de pulmón derivado de ingeniería tisular aumenta la función del pulmón 706. Un paquete 708 externo proporciona oxígeno, aire u otro gas o mezcla de gas al implante 700. Durante su uso, los flujos de sangre a través del implante 700 que incluyen capa(s) vascular(es) se describen en la figura 6. El oxígeno u otro gas fluye a través de la capa parenquimatosa, separada de la capa vascular mediante una membrana permeable al gas. El oxígeno se difunde desde la capa parenquimatosa a través de la membrana y en la sangre. Además, el dióxido de carbono se difunde desde la sangre a través de la membrana y en la capa parenquimatosa. El flujo de gas a través de la capa parenquimatosa limpia el dióxido de carbono fuera de la capa parenquimatosa. Este intercambio de oxígeno y de dióxido de carbono entre la sangre y la capa parenquimatosa lleva a cabo funciones fundamentales de un pulmón, que es la oxigenación de la sangre y la eliminación de dióxido de carbono de la sangre. Para la aplicación del pulmón derivado de ingeniería tisular, la membrana 110a semipermeable de la figura 7 es permeable al oxígeno y al dióxido de carbono. La membrana puede ser porosa, no porosa o una combinación de partes porosas y no porosas. Por ejemplo, la membrana puede ser un material poroso, tal como policarbonato cubierto con un material permeable muy delgado no poroso sino gas tal como sílicona. En otra realización, la membrana puede ser un material reabsorbible tal como colágeno.

Además, la membrana puede cubrirse con células. En una realización de la parte de la membrana adyacente a la capa vascular se puede cubrir con células endoteliales. En otra realización, estas células endoteliales pueden ser células endoteliales del pulmón o células endoteliales que no sean del pulmón que expresan carbonato-deshidratasa sobre sus membranas. El carbonato-deshidratasa es una enzima que convierte el bicarbonato en dióxido de carbono. En la sangre, la mayoría del dióxido de carbono se produce en forma de bicarbonato. En el pulmón, el bicarbonato se convierte rápidamente en dióxido de carbono mediante carbonato-deshidratasa y seguidamente se puede difundir en los espacios de aire del pulmón, los alvéolos. En otra realización, la membrana se puede cubrir con células endoteliales como se describió anteriormente sobre el lado adyacente de la capa vascular y cubrir con células epiteliales (Tipo I, Tipo II o ambos) sobre el lado parenquimatoso de la membrana. Para la aplicación del pulmón derivado de ingeniería tisular, el área superficial total de la capa vascular y la interfaz de la capa parenquimatosa es suficiente para tener un intercambio de oxígeno, dióxido de carbono o ambos para aumentar la función del pulmón de un paciente.

En una realización, el andamiaje se puede colocar dentro de cuerpo como se describió anteriormente. En otra realización, el andamiaje se puede colocar fuera del cuerpo con conexiones vasculares u otras (por ejemplo, biliar, respiratoria y similares) interconectándose con el andamiaje sobresaliendo a través de la piel o de otra abertura en el cuerpo. Un andamiaje colocado de manera externa puede ser útil para soportar temporalmente un órgano tal como el hígado o el pulmón. En otra realización, se puede colocar una bomba en el circuito entre el paciente y un andamiaje externo para aumentar el flujo de la sangre a través del andamiaje. Los tipos de bombas pueden incluir una bomba de rodillos, una bomba centrífuga o una bomba de pistón. Por ejemplo, un dispositivo de asistencia temporal al pulmón puede interconectarse con un paciente de una tal manera que dos catéteres venosos separados suministran sangre al andamiaje y devuelven sangre desde el andamiaje. Debido a una caída de presión inadecuada entre dos venas, se puede añadir una bomba externa al efecto del flujo de la sangre a través del andamiaje.

El material para la red vascular puede componerse de un material que permite la fijación de células. En otra realización, el material puede permitir la fijación de células vasculares tales como células endoteliales, células de músculo liso, y fibroblastos. En otra realización, el material puede ser un material no reabsorbible, un material reabsorbible o una combinación de materiales reabsorbibles y no reabsorbibles. En otra realización, el material puede ser una combinación de materiales reabsorbibles o una combinación de materiales no reabsorbibles. Se muestra en la tabla 1 una lista representativa, pero no exhaustiva de materiales reabsorbibles o polímeros biodegradables para la construcción de andamiajes vasculares.

Tabla 1

Poliésteres alifáticos Bioglass
Carboximetilcelulosa
Celulosa
Quitina
Cittrato

- Colágeno
- Copolímeros de glicólido
- Copolímeros de láctido
- Elastina
- 5 Fibrina
- Hidrogel
- Proteínas modificadas
- Nailon-2
- Copolímeros de óxido de polietileno/PLA
- 10 Óxido de polietileno-PLA (PELA)
- Poli (aminoácidos)
- Poli (carbonatos de trimetileno)
- Poli(oxalatos de alquileno)
- 15 Poli(iglicolato de butileno) Poli(hidroxitirato) (PHB)
- Poli(n-vinilpirrolidona)
- Poli(ortoésteres)
- Polialkil-2-cianocrilatos
- Polianhídridos
- Policarbonatos
- 20 Polidepsipéptidos
- Polidihidropiranos
- Poli-dl-láctido (PDLLA)
- Poliesteramidas
- Poliésteres de ácido oxálico
- 25 Glicol de polietileno
- Óxido de polietileno
- Ésteres de poliglicol
- Poli(glicerol sebacato)
- Ácido poliglicólico (PGA)
- 30 Poliminocarbonatos
- Ácidos polilácticos (PLA)
- Poli-L-lactida (PLLA)
- Poliortoésteres
- Polidioxanona (PDO)
- 35 Polipéptidos
- Polifosfaceno
- Polisacáridos
- Poliuretanos (PU)
- Alcohol de polivinilo (PVA)
- 40 Ácidos poli-β-alcanoicos
- Ácido poli-β-málico (PMLA)
- Poli-ε-caprolactona (PCL)
- Pseudo-Poli(aminoácidos)
- Almidón
- 45 Trimetilen carbonato (TMC)
- Polímeros basados en tirosinaCopolímeros de glicólida/L-lactida (PGA/PLLA)
- Copolímeros de glicólida/trimetilen carbonato (PGA/TMC)
- Copolímeros de lactida/tetrametilglicólida
- Copolímeros de lactida/trimetilen carbonato
- 50 Copolímeros de lactida/ε-caprolactona
- Copolímeros de lactida/ε-valerolactona
- Copolímeros de lactida/D-L-lactida
- Copolímeros de metilmetacrilato-N-vinilpirrolidona
- Copolímeros de PHBA/α-hidroxi valerato (PHBA/HVA)
- 55 Polímeros de polihidroxi valerato (PHA)
- Poli-β-hidroxi propionato (PHPA)
- Poli-β-hidroxi butirato (PBA)
- Poli-ε-valerolactona
- 60 En otra realización, el espesor del material del andamiaje puede ser muy delgado. El espesor del material del andamiaje usado para crear una capa vascular con patrón puede estar en el intervalo de 0,1 μm a 1000 μm de espesor. En otra realización, el espesor del material del andamiaje puede estar en un intervalo de 1 μm a 10 μm de espesor. En andamiaje o tejido de soporte de órganos a menudo comprende colágeno como un componente abundante.
- 65

Capas de colágeno

Una realización de esta construcción puede incluir películas de colágeno como material primario del andamiaje. El colágeno es el componente primario de la matriz extracelular en órganos sólidos y otros tejidos que incluyen vasos sanguíneos. La resistencia del colágeno se destaca por la durabilidad de tejidos humanos. Por ejemplo, las venas humanas tienen normalmente una presión de ruptura de varios miles de mmHg siendo todavía tan finas que parecen parcialmente transparentes. La resistencia de las películas delgadas de colágeno puede permitir la creación de un andamiaje vascularizado con masa de componente de andamiaje mínimo para maximizar la cantidad de tejido funcional presente en un volumen particular del andamiaje. Las células se adhieren fácilmente al colágeno y pueden absorber y remodelar el colágeno para optimizar el andamiaje antes o después de la implantación.

El colágeno puede también construirse de una película delgada, lámina y otra construcción porosa o no porosa. En una realización, una película delgada, lámina u otra construcción de colágeno tendrá un grado de porosidad. En otra realización, una película delgada, lámina u otra construcción de colágeno tendrá un grado de porosidad. Los tamaños de los poros pueden permitir solo el paso de moléculas pequeñas del intervalo de entre 1 a 500 kd. En otra realización, los poros pueden estar en un intervalo de 1 micra hasta 100 micras. La porosidad de la red de colágeno puede ser suficiente para permitir la difusión de oxígeno, dióxido de carbono, proteínas, carbohidratos, grasas, fármacos, o cualquier otro activo biológico a través de la red de colágeno. La porosidad del colágeno puede ajustarse para cumplir la difusión requerida para un tejido meta particular, tal como el corazón, el hígado o el pulmón.

Dada la porosidad del colágeno, puede que no se requiera una membrana adicional entre el canal vascular y las células del tejido u órgano. Las células del tejido meta, por ejemplo, las células miocárdicas, podrían colocarse directamente sobre la red vascular. Se puede añadir una segunda capa red vascular sobre la parte superior de las células así cada área con células del tejido meta puede estar en contacto con más de una capa de red vascular. Las redes vasculares sucesivas se pueden escalonar de un tal modo que los patrones de red vascular no se superpongan precisamente entre ellas. La falta de la disposición de alineación puede permitir que las células del tejido entre las capas de red vascular estén más cerca de un canal respectivo que si las capas estuvieran alineadas de manera precisa. Las películas de colágeno pueden ser muy delgadas y pueden tener un patrón para formar los patrones de ramificación y cámaras deseados.

La fabricación de un patrón de red vascular sin colágeno puede lograrse en una serie de métodos. Una película, lámina u otra estructura delgada de colágeno se puede formar en un patrón consistente con un patrón de red vascular, tal como las redes mostradas anteriormente. Una vez que la red con patrón se crea en colágeno, una segunda película, lámina u otra estructura delgada de colágeno que no tiene un patrón se puede conectar a la red de colágeno con patrón, creando así una red vascular de colágeno sellada o cerrada que tiene una red de canales consistente con un diseño de red deseado. La red con patrón creada en colágeno puede tener canales, que tienen la profundidad deseada del canal final.

En otra realización, la red con patrón creada en colágeno puede tener la mitad de la profundidad deseada del canal final. La red con patrón puede conectarse a una red con patrón de manera similar, donde el resultado es una red vascular de colágeno cerrada con la profundidad deseada del canal final. Aunque la red vascular de colágeno cerrada se puede crear de una tal manera que la sección transversal del canal es rectangular en un punto durante la fabricación, al rellenar la red vascular con un fluido, la sección transversal resultante del canal puede ser circular, oval, elíptica o puede retener una forma rectangular.

En referencia a la figura 14, se muestra una parte 502 de una red 500 vascular creada con una película, lámina u otra estructura delgada de colágeno. La parte 502 muestra un canal 504 vascular con un diseño de una sola bifurcación. El material 502 de colágeno tiene un espesor total que puede ser menor que el diámetro 506 interior del canal 504. Por ejemplo, el espesor del material o parte 502 de colágeno puede ser de 10 μm y el diámetro 506 interior del canal 504 vascular puede ser de 100 μm . La red 500 vascular puede fabricarse creando una película o lámina de colágeno con patrón o conectarse a una película o lámina de colágeno sin patrón de la misma. La red 500 vascular podría también fabricarse conectando dos películas de colágeno con patrón juntas como se describió anteriormente.

La fabricación de una película de colágeno con patrón se puede conseguir comenzando con un molde positivo de la red vascular deseada. Un tal molde tiene crestas que corresponden a los canales deseados de la red. Es un negativo de la estructura deseada. Una solución, suspensión, coloide y otra mezcla que contiene colágeno puede verse o colocarse de otra manera sobre el molde. La mezcla de colágeno puede entonces secarse al aire o secarse al vacío. El secado puede tener lugar en o a aproximadamente temperatura ambiente.

Después del secado, la película de colágeno puede separarse del molde dando como resultado una película de colágeno con patrón. En otra realización, la mezcla de colágeno puede gelificarse por incubación. El gel resultante puede secarse al aire o secarse al vacío. La película de colágeno resultante puede retirarse del molde y retener el patrón y las características del molde. Una película de colágeno con patrón se puede conectar a una película de colágeno plana u otra con patrón usando adhesivo, láminas de colágeno adyacente de reticulación dehidrotérmica,

5 láminas de colágeno adyacentes de reticulación química o colágeno de reticulación fotoquímica con un tinte fotosensibilizante. En la realización donde se coloca una película con patrón adyacente a una película sin patrón o plana de colágeno, la película con patrón o sin patrón puede secarse, secarse parcialmente, o hidratarse. Un grado de hidratación de una o más películas puede dar como resultado un grado deseable de coaptación de la parte no canalizada de la película con patrón en la película plana correspondiente.

10 Las películas delgadas (por ejemplo, que tienen un espesor de menos de 10 μm) con patrón o sin patrón pueden tener elementos de soporte periférico para ayudar en el manejo. Estos elementos pueden ayudar en el manejo de películas delgadas durante la creación de patrones, coaptación, conexión, apilamiento y acoplamiento de otros componentes en el proceso de fabricación. Los elementos de soporte periférico pueden incluir un material de malla, un filamento, una pluralidad de filamentos, un material sustancialmente sólido o un material sólido. Los elementos de soporte pueden ser temporales y retirarse antes de implantar el andamiaje dentro del cuerpo de un ser vivo. Los elementos de soporte pueden implementarse de manera reabsorbible o no reabsorbible y puede implementarse en el cuerpo de un ser vivo dentro del andamiaje. Los tubos de entrada y los componentes de cabecera también se pueden componer de materiales de colágeno que incluyen tubos de colágeno.

20 Los componentes de colágeno se pueden formar de colágeno bovino, porcino, equino, ovino, humano y otras fuentes de mamíferos. Cualquier tipo de colágeno o cualquier combinación de tipos de colágeno se puede usar. En otra realización, las películas con patrón o sin patrón se pueden componer de una mezcla de componentes de colágeno y sin colágeno. En otra realización, las películas pueden ser una mezcla de tipos de colágeno (por ejemplo, tipos I, III, IV and VII). En otra realización, los componentes sin colágeno pueden ser materiales derivados de membranas naturales o una o más proteínas de matrices extracelulares o cualquier otras partes o componentes que tengan lugar de manera natural de tejidos extracelulares en un ser vivo. Estas proteínas o componentes de matrices extracelulares pueden ser uno o más de los siguientes; fibrina, elastina, fibronectina, laminina, ácido hialurónico, heparin sulfato o condroitin sulfato. En una realización, una lámina con patrón que se conecta a una lámina sin patrón puede ser de composición de material diferente al de la lámina sin patrón. En otra realización, el material para las películas con patrón y planas es una combinación de colágeno tipo I, colágeno tipo IV, fibrina y fibronectina.

30 En otra realización, el andamiaje de acuerdo con las descripciones anteriores se puede usar para determinar la eficacia de los fármacos sobre células humanas. Por ejemplo, se puede fabricar un andamiaje para determinar el metabolismo de un agente de prueba en una cierta clase de tejido. El andamiaje podría incubar el agente de prueba y una enzima, y formar una enzima-sustrato compleja entre la enzima y el agente de prueba. Como resultado, uno podría detectar uno o más metabolitos del agente de prueba. Como ejemplo adicional, ver la Solicitud de Patente de Estados Unidos Número de Serie 10/215.600 presentada el 9 de agosto de 2002 y 11/183.115 presentada el 15 de julio de 2005.

REIVINDICACIONES

1. Una capa vascular artificial que comprende:

5 un sustrato que define una red de canales que tiene al menos un canal de entrada y al menos un canal de salida y al menos dos canales intermedios que conectan al menos parcialmente el al menos un canal de entrada y el al menos un canal de salida, teniendo cada canal una altura, una longitud, una anchura y un diámetro, en donde los canales intermedios están formados de acuerdo con la ley de Murray variando dichas altura y anchura con respecto a partes adyacentes de los canales de entrada y de salida y la longitud de al menos uno de los canales
10 está formada basada en el diámetro respectivo por lo que dichos canales tienen una longitud biomimética, preferentemente una longitud biomimética escalada.

2. Una capa vascular artificial como se cita en la Reivindicación 1, en la que dicha longitud biomimética se determina a partir del diámetro del canal mediante la ecuación:

15
$$\text{longitud biomimética} = -1 \cdot 10^{-9} \cdot (\text{diámetro})^3 + 8 \cdot 10^{-6} \cdot (\text{diámetro})^2 + 0,0259 \cdot (\text{diámetro}) + 0,1226.$$

3. Una capa vascular artificial como se cita en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la red de canales se modifica ajustando una tensión de cizalladura y una velocidad asociadas para reducir la formación de trombos dentro de los canales, en donde dicha modificación incluye preferentemente la formación de filetes en los canales.
20 canales.

4. Una capa vascular artificial como se cita en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que una relación de aspecto de los al menos dos canales intermedios es 1:1 y en la que un diámetro de los canales intermedios es preferentemente de aproximadamente 241 µm.
25

5. Una capa vascular artificial como se cita en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que los al menos dos canales intermedios tienen una parte inferior que se extiende entre paredes laterales opuestas para formar esquinas inferiores y que comprende además filetes en las esquinas inferiores, comprendiendo preferentemente además un área de transición sobre los al menos dos canales intermedios, definiendo el área de transición un desnivel hacia la parte inferior y una sección de reducción hacia las paredes laterales.
30

6. Una capa vascular artificial como se cita en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además bifurcaciones y trifurcaciones en el al menos un canal de entrada antes de los al menos dos canales intermedios, en donde las bifurcaciones y trifurcaciones están formadas de acuerdo con la ley de Murray, y/o que comprende además bifurcaciones y trifurcaciones en el al menos un canal de salida después de los al menos dos canales intermedios, en donde las bifurcaciones y trifurcaciones están formadas de acuerdo con la ley de Murray.
35

7. Una capa vascular artificial como se cita en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el sustrato es silicona, preferentemente que comprende además una película de colágeno que recubre la silicona o un recubrimiento de heparina sobre la silicona, o en la que el sustrato es colágeno, que comprende preferentemente además elastina o fibronectina en el sustrato de colágeno.
40

8. Una composición que comprende una capa vascular de cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en una lámina de tejido, comprendiendo adicionalmente la composición una segunda capa que tiene un sustrato que define una cámara para mantener células parenquimatosas y una membrana semipermeable, en donde la membrana semipermeable está dispuesta entre la capa vascular y la segunda capa.
45

9. Una composición como se cita en la Reivindicación 8, en la que la membrana semipermeable está configurada para permitir el intercambio de al menos un compuesto pequeño entre un fluido o un gas en la capa vascular y células parenquimatosas en la cámara, en donde el fluido es preferentemente sangre, plasma o medios, seleccionándose el al menos un compuesto pequeño preferentemente del grupo que consiste en oxígeno, nutrientes, dióxido de carbono y residuos, derivándose preferentemente las células parenquimatosas de células madre o de un órgano seleccionado del grupo que consiste en corazón, hígado, páncreas, intestino, cerebro, riñón, tejido reproductivo, pulmón, músculo y médula ósea.
50
55

10. Un dispositivo que comprende:

60 una capa de cabecera que tiene una boquilla para conectarse a un vaso y que define una red de distribución en comunicación fluida con la boquilla;
una primera capa vascular artificial como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1-7; y
una capa que define una cámara para mantener células parenquimatosas, que está configurada para recibir oxígeno y nutrientes desde un fluido en la capa vascular,
el dispositivo comprende adicional y opcionalmente una segunda capa de cabecera que tiene una boquilla en
65 comunicación fluida con el canal de salida para conectarse a una vena.

11. Un dispositivo como se cita en la Reivindicación 10, en donde el dispositivo comprende un dispositivo médico para asistir a un órgano, o reemplazarlo, o una herramienta para descubrimiento, desarrollo y/o evaluación de fármacos o una plataforma para investigación y pruebas in vitro o ex vivo.
- 5 12. Un dispositivo como se cita en la Reivindicación 10, en el que la primera capa vascular define huecos para filtrar en el mismo nutrientes desde un fluido hasta las células parenquimatosas o en el que hay dispuesta una membrana semipermeable entre la primera capa vascular y la capa que define una cámara para mantener células parenquimatosas, teniendo dicha membrana semipermeable preferentemente poros de entre aproximadamente 0,01 μm a aproximadamente 20 μm y estando hecha preferentemente de un material seleccionado del grupo que
- 10 consiste en celulosa, polidimetilsiloxano, polimetilmetacrilato, polietersulfona, polisulfona, policarbonato, poliláctido-co-policlórico, policaprolactona y biocaucho.
13. Un método de fabricación de un andamiaje que comprende una red de fluido, que comprende las etapas de:
- 15 (a) generar una capa vascular inicial para encerrar una cámara y proporcionar fluido a las células en la cámara, teniendo la capa vascular inicial una red de canales para fluido, en donde al menos uno de los canales se forma de acuerdo con la ley de Murray y tiene un diámetro y una longitud de tal manera que la longitud se basa en el diámetro por lo que dichos canales tienen una longitud biomimética, preferentemente una longitud biomimética escalada;
- 20 (b) traducir la capa vascular inicial a un modelo de análisis de mecánica de fluidos;
- (c) analizar la capa vascular inicial basándose en parámetros deseados seleccionados del grupo que consiste en una característica de un fluido específico, una presión de entrada, una presión de salida, un caudal global y combinaciones de los mismos para determinar la tensión de cizalladura y la velocidad dentro de la red de canales;
- 25 (d) medir la tensión de cizalladura y la velocidad y comparar los valores obtenidos con los valores predeterminados;
- (e) determinar si tanto la tensión de cizalladura como la velocidad son superiores o inferiores a los valores predeterminados, siendo preferentemente dichos valores predeterminados aproximadamente iguales a los parámetros correspondientes para un órgano específico tal como un hígado, un pulmón y un riñón; y,
- 30 opcionalmente, (f) modificar la capa vascular inicial y repetir las etapas (b)-(e).
14. Un método como se cita en la Reivindicación 13, que comprende adicionalmente la etapa de microfresar un molde usando EDM para fabricar la capa vascular a partir de colágeno.
- 35 15. Una plataforma para evaluar un fármaco que comprende un sustrato como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

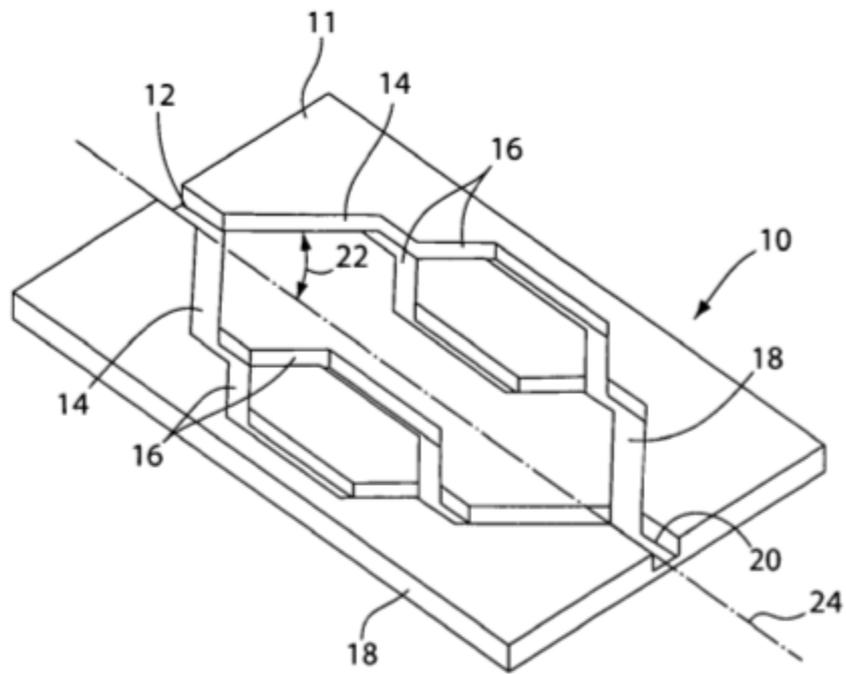


Fig. 1

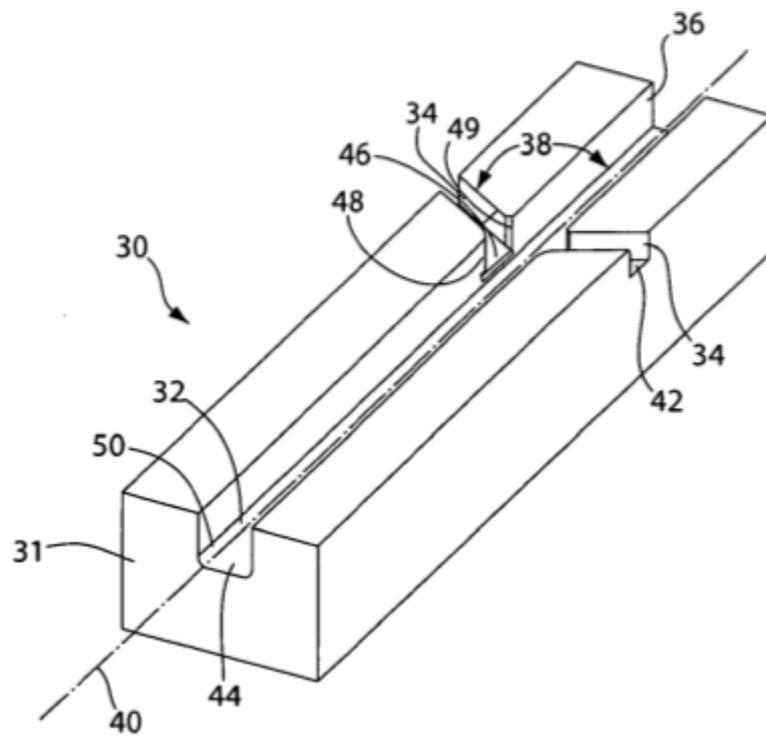


Fig. 2

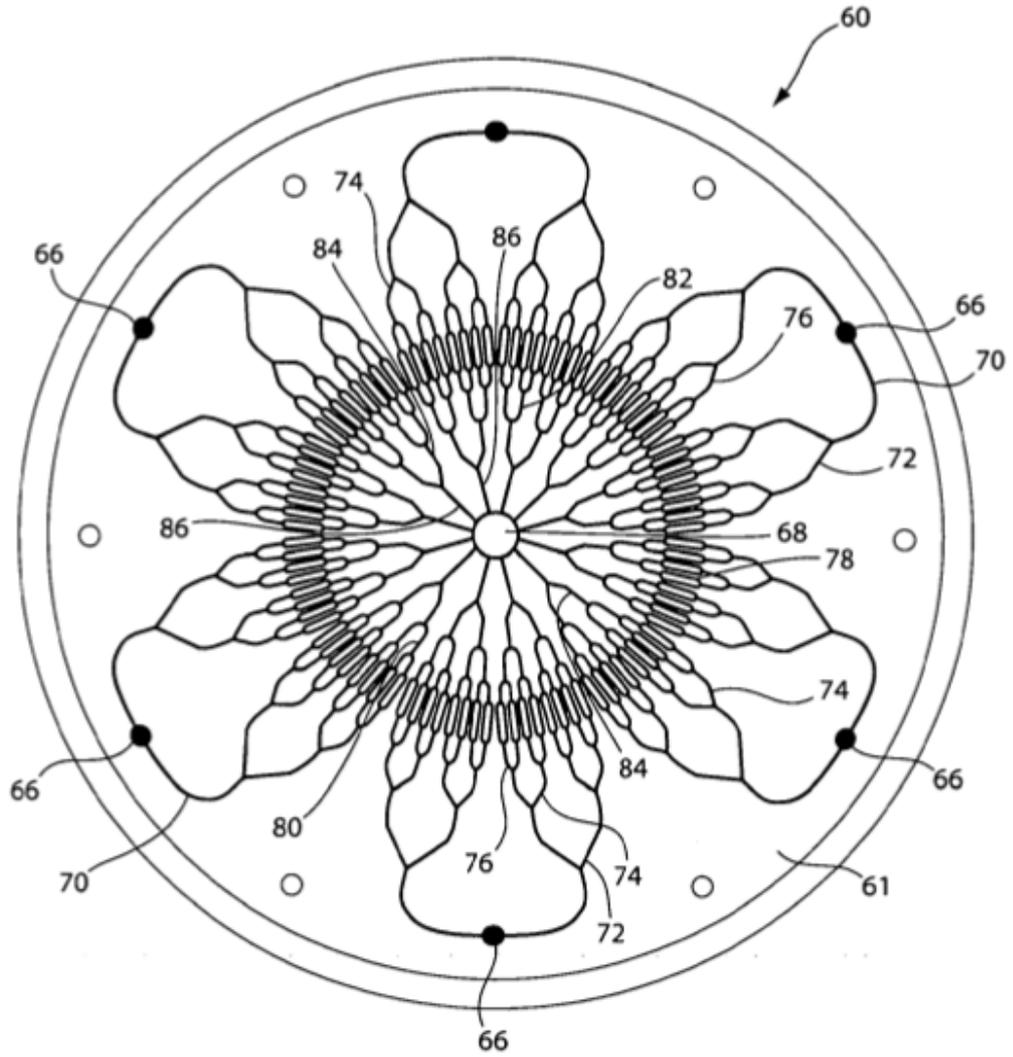


Fig. 3

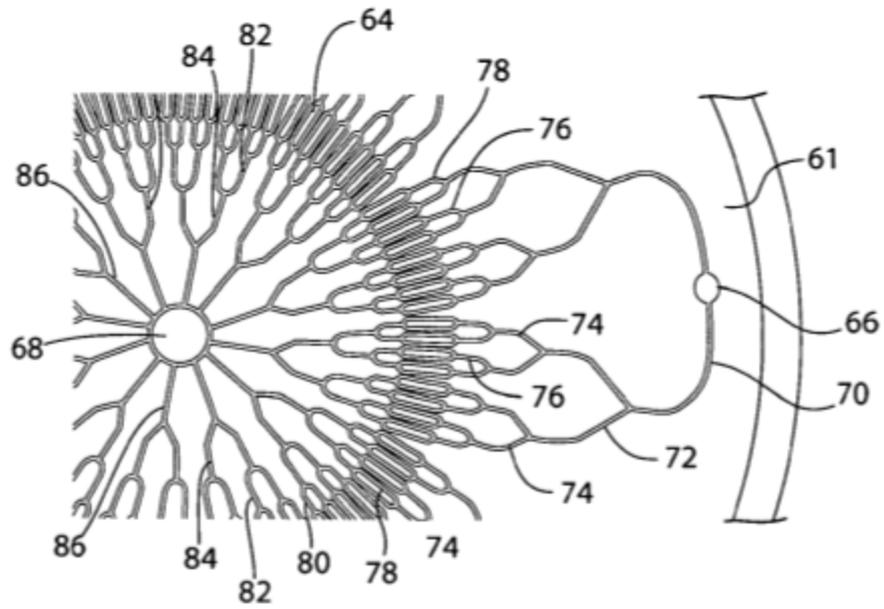


Fig. 4

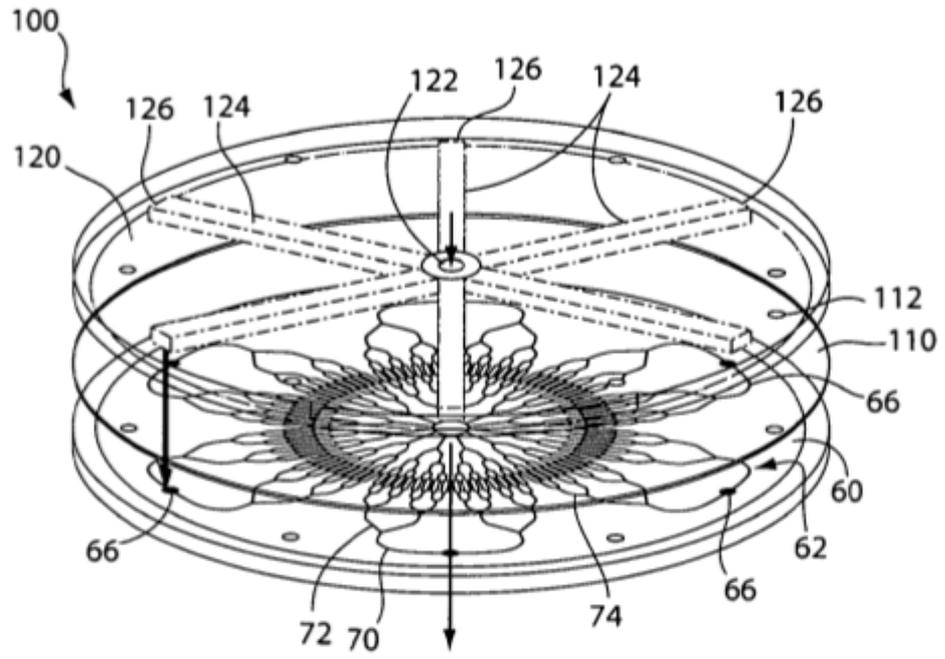


Fig. 5

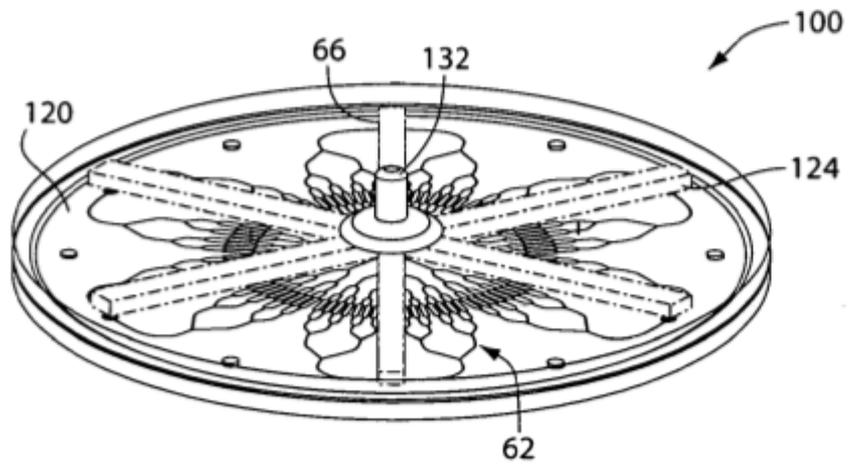


Fig. 6

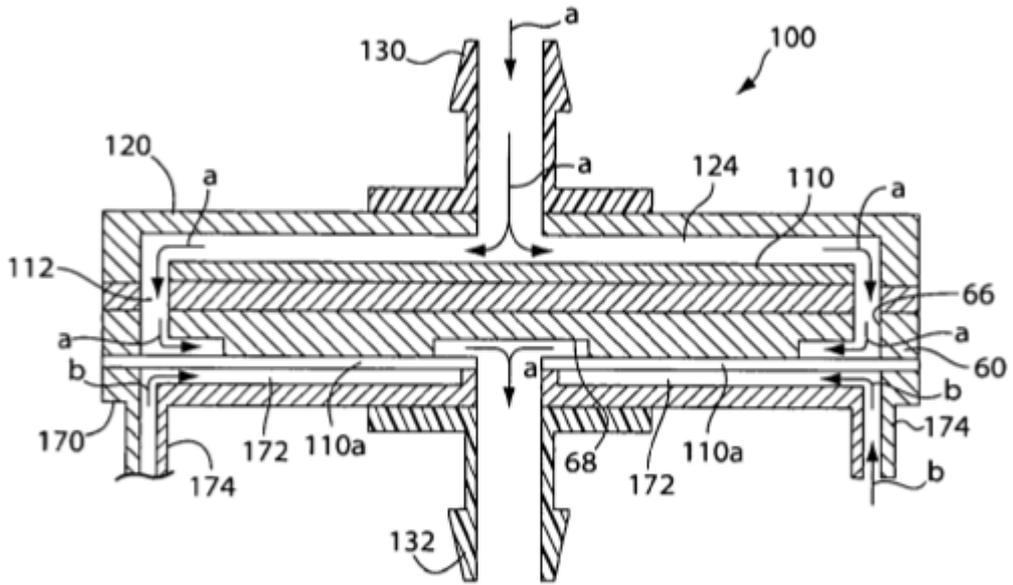


Fig. 7

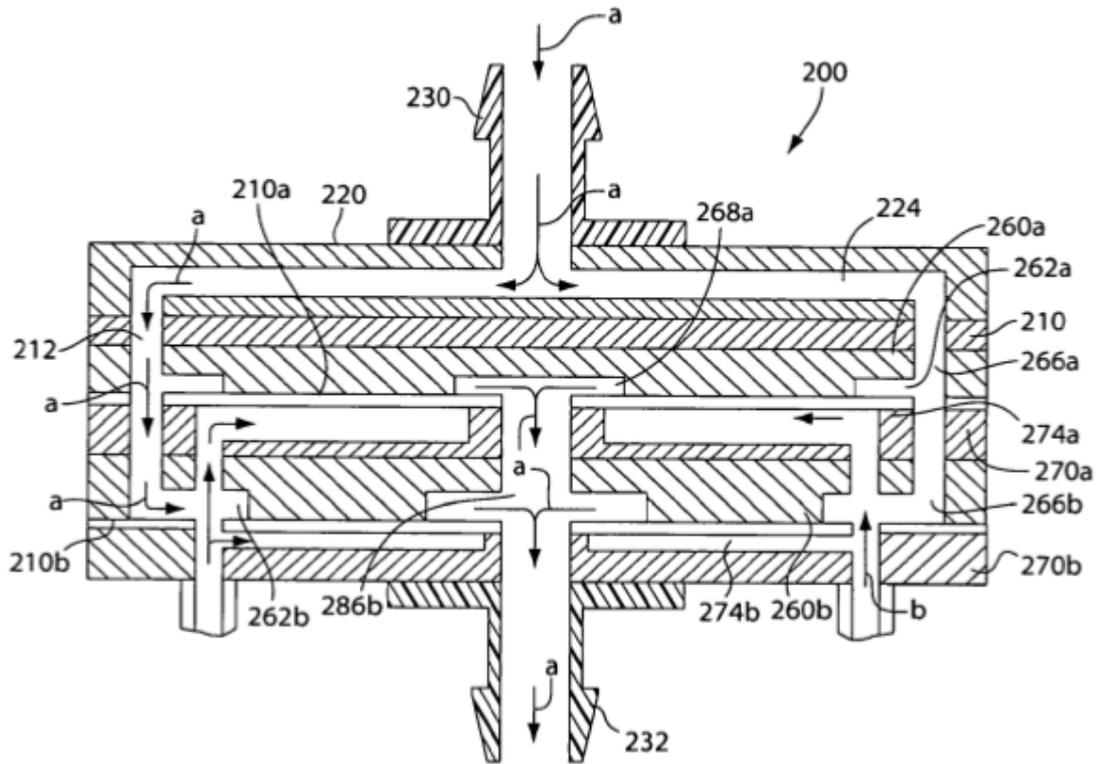


Fig. 8

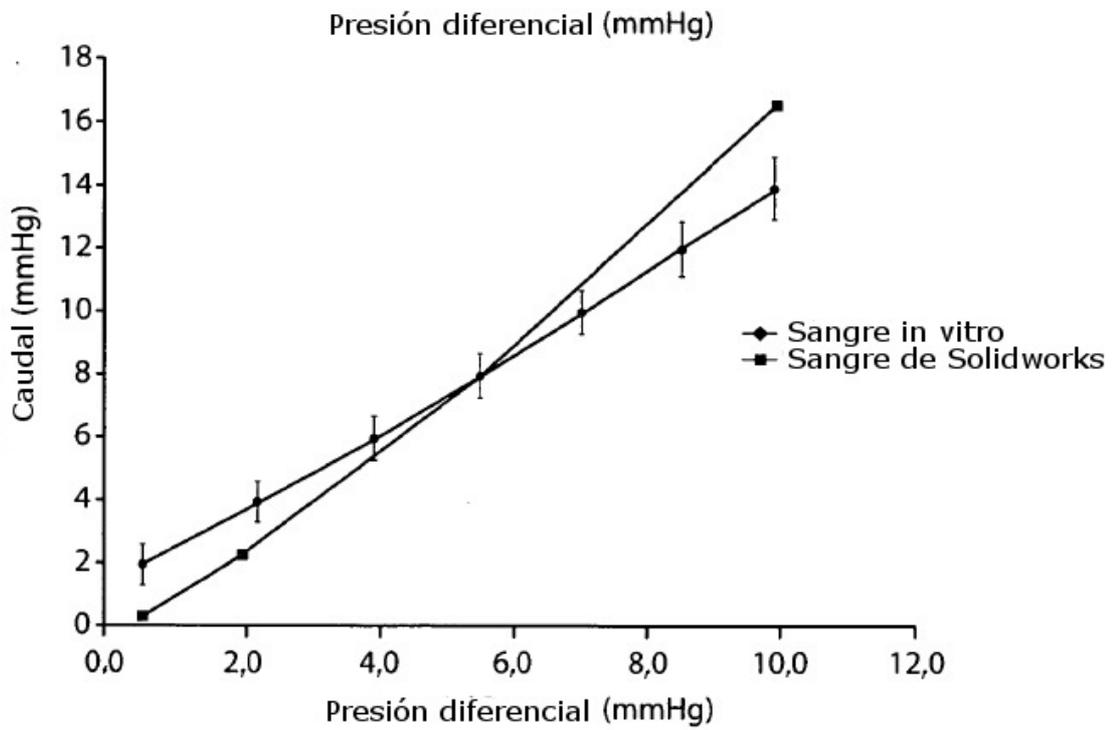


Fig. 9

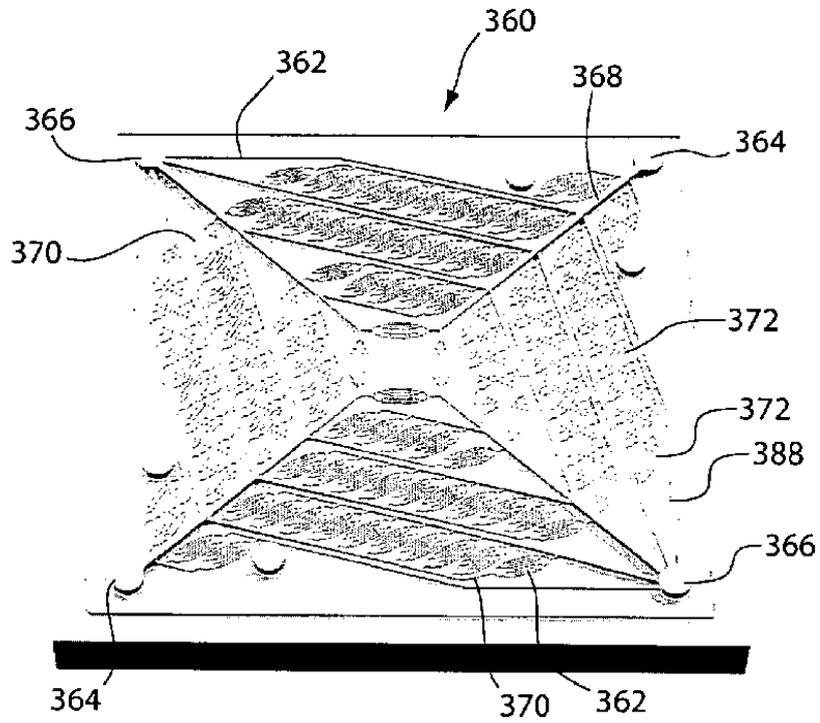


Fig. 10

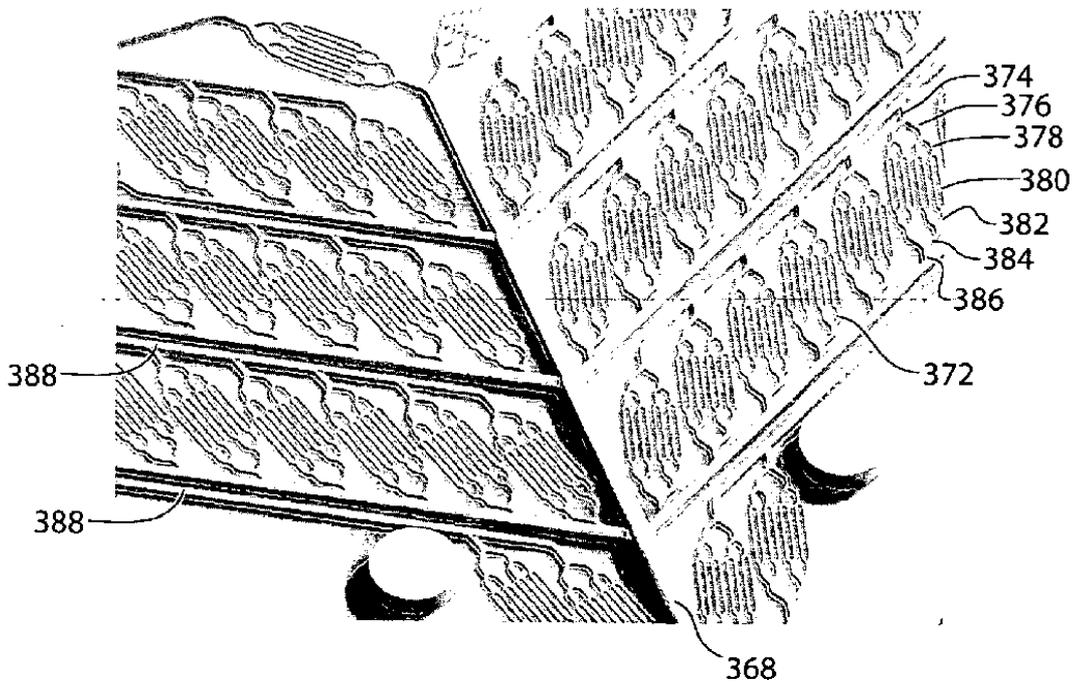


Fig. 11

CDF frente a la prueba vascular con diseño de alta densidad in vitro

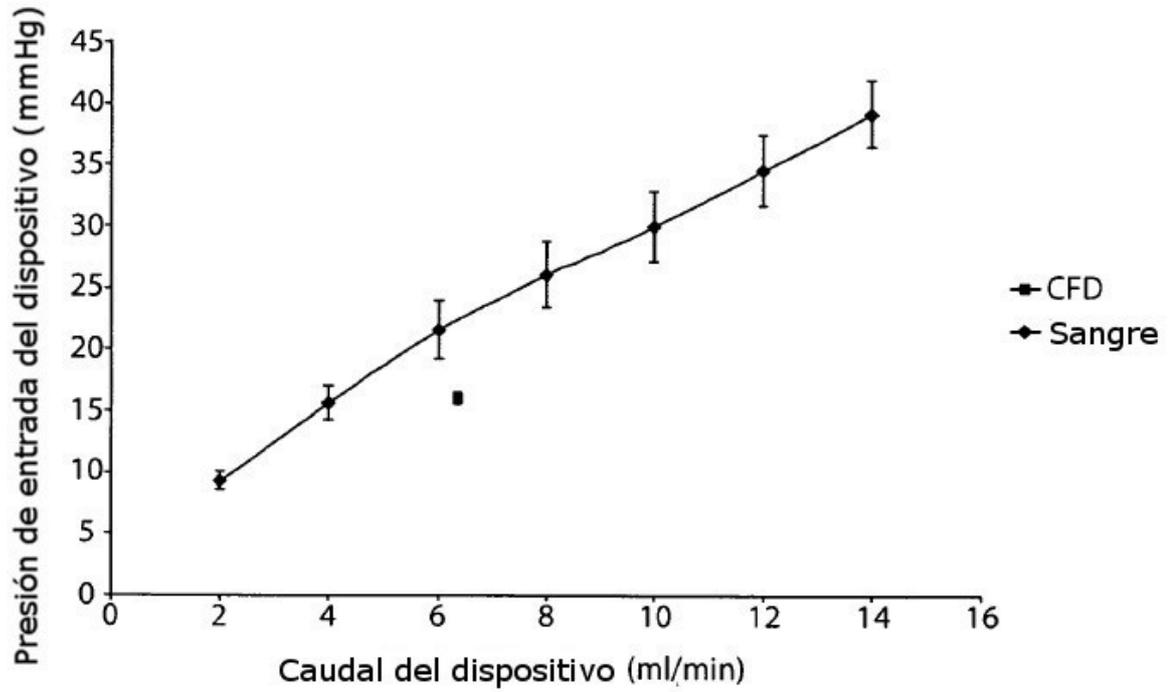


Fig. 12

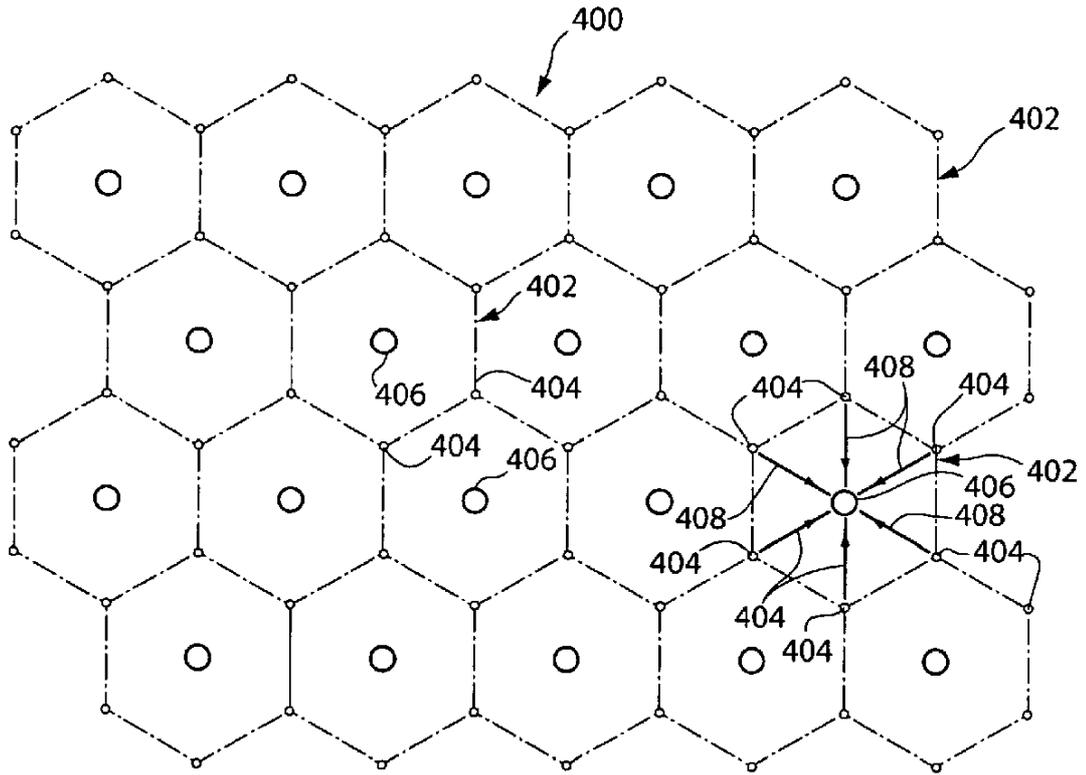


Fig. 13

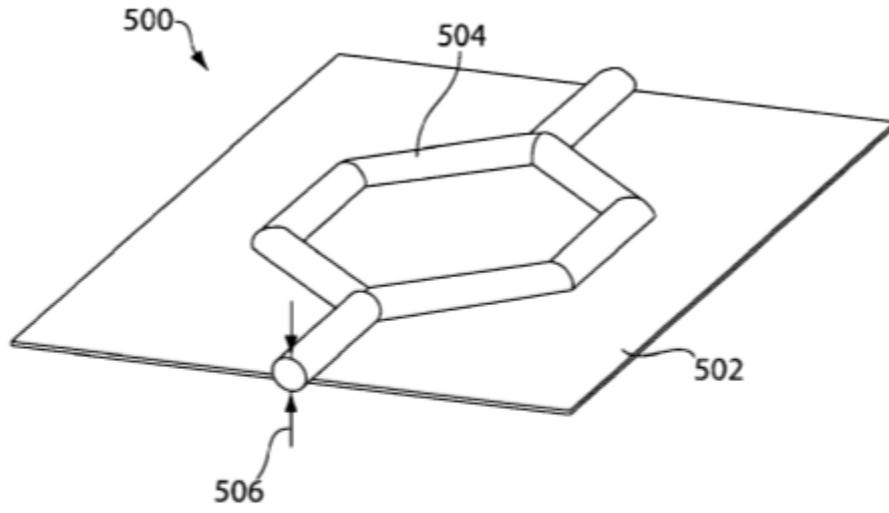


Fig. 14

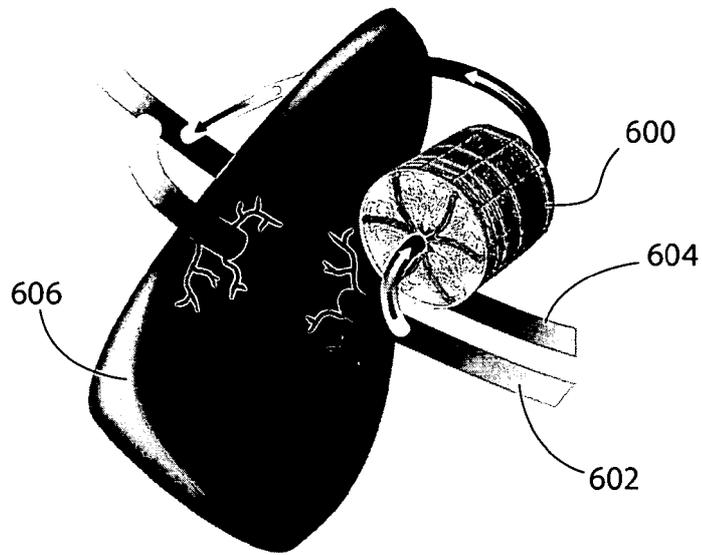


Fig. 15

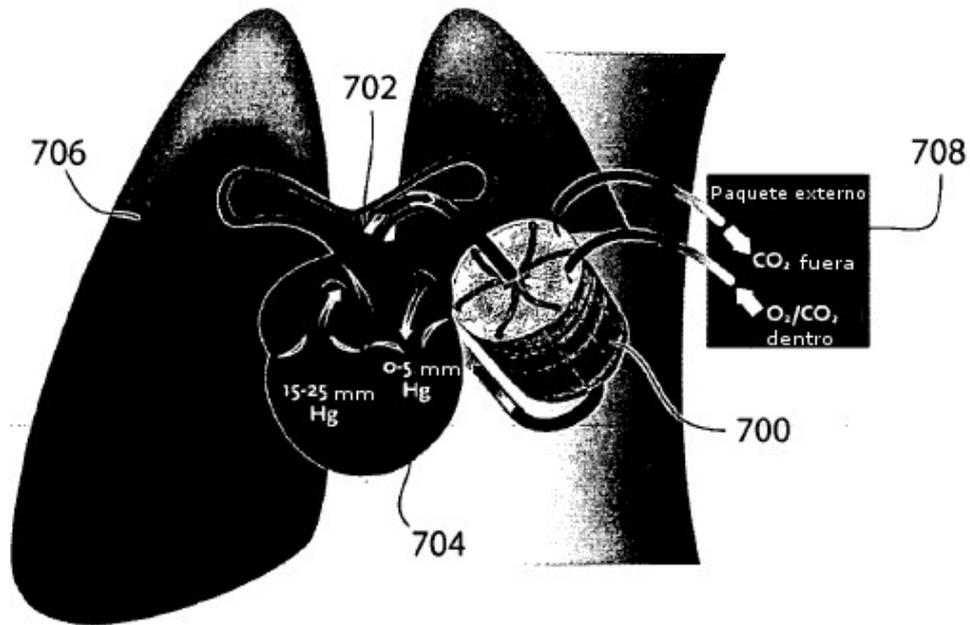


Fig. 16