

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 218**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2009** **E 09251146 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017** **EP 2111878**

54 Título: **Material de colágeno fluido para cierre dural**

30 Prioridad:

**23.04.2008 US 47149 P**

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

**20.12.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SOMMERICH, ROBERT E.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 647 218 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).

**Material de colágeno fluido para cierre dural****Descripción**

5 La presente solicitud se refiere a materiales de injerto dural de colágeno fluidos para reparar, reemplazar, reforzar o reforzar tejido corporal.

**ANTECEDENTES**

10 El cerebro humano y la médula espinal están protegidos, conservados y envueltos por un sistema meníngeo que comprende membranas meníngeas. Una membrana meníngea está compuesta de una red intrincada de tres capas de tejido superpuestas: la capa más exterior duramadre (o dura), la capa media aracnoides, y la capa más interna piamadre. Se piensa que la capa más externa es resistente e impermeable. La capa más interna sigue y  
15 contacta con la superficie completa del cerebro y la médula espinal, llevando vasos sanguíneos para darles servicio. La capa media actúa como un sistema de deslizamiento entre las capas interna y externa. Cualquier daño a esta red provoca problemas agudos al sistema nervioso central.

La reparación de membranas meníngeas dañadas se ha enfocado en gran medida en construcciones implantables y/o reabsorbibles conocidos como sustitutos dural. Estos sustitutos dural se injertan en la duramadre dañada y están diseñados para reemplazar y/o regenerar el tejido dañado. Hay actualmente disponibles una variedad de productos de reparación dural con base sintética o animal. Sin embargo, la mayoría de estos están categorizados en injertos suturables o de aposición (no suturables), típicamente disponibles en esponjas, láminas, matrices no tejidas o combinaciones de los mismos. En algunas situaciones, estos productos pueden ser difíciles de aplicar, y en algunos casos la flexibilidad, o moldeabilidad, limitada puede no permitir que alcancen adecuadamente el área dañada completa.  
20

La EP 1561480 A2 divulga una lámina de colágeno reticulada para su uso como un sustituto dural. Las láminas son lo suficientemente rígidas para que no se curven y tienen buena resistencia a la tracción de tal manera que cuando se manejan pueden reubicarse sin que se rompan.  
25

La US 2003/0014126 A1 divulga el uso como un injerto de tejido de matrices extracelulares a base de colágeno derivadas de cápsulas renales de vertebrados de sangre caliente. Se contempla el uso de construcciones de injerto de tejido en la forma de láminas multi-capa o de una única capa como un sustituto dural.  
30

La WO 2008/100967 A2 es estado de la técnica bajo el Artículo 54(3) EPC solamente. Divulga implantes médicos y métodos para formar un implante médico mezclando una dispersión de fibras y/o hebras de colágeno humano y opcionalmente formar implantes médicos eliminando un componente líquido de la dispersión de colágeno. Los implantes médicos formados incluyen películas de colágeno, recubrimientos, hebras, parches, tubos, tapones, colágeno inyectable y colágeno para aplicaciones in vitro.  
35

También se han divulgado gelatina sintética y selladores dural poliméricos. Sin embargo, con estos selladores sintéticos, también persisten ciertos problemas. Algunos son porosos, por lo tanto no crean un sello hermético. También pueden ser no elásticos y/o insolubles, llevando por lo tanto a una aplicación que consume tiempo. Además, la mayoría se someten a hinchado una vez aplicados y/o implantados ya que deben hidratarse o mezclarse en el sitio quirúrgico en lugar de prepararse por adelantado antes del procedimiento. El hinchado del material, después de la implantación, puede ser perjudicial para el paciente, por ejemplo, cuando dicho hinchado provoca la compresión de tejido cerebral, una raíz nerviosa o la médula espinal.  
40

Por lo tanto, existe una necesidad para un material de injerto dural que se adapte especialmente para su uso en esas áreas o localizaciones donde es difícil de aplicar injertos dural convencionales. Además, existe una necesidad para un material de injerto dural que minimice o elimine el hinchado post-implantación así como que reduzca la cantidad de material de implante necesario para reparar el daño. Finalmente, se necesita un material de injerto dural que simplifique el procedimiento en términos de maleabilidad, riesgos y duración de tiempo en comparación con los productos de injerto dural convencionales.  
45

**SUMARIO**

La presente invención proporciona materiales de injerto de colágeno fluidos para su uso como un injerto dural, como se expone en la reivindicación 1. Estos materiales de colágeno comprenden un polvo de colágeno y un líquido en una cantidad efectiva para impartir una consistencia fluida para la aplicación a un área de interés. Los materiales de injerto de colágeno, cuando se usan como un injerto dural, son lo suficientemente fluidos para proporcionar tanto contacto superior con un acceso más fácil a un sitio quirúrgico que los injertos dural más rígidos, típicos como las láminas de colágeno o gelatina sintética o selladores dural poliméricos. Los materiales de injerto fluidos son moldeables y/o extruibles y tienen aplicación particular en áreas donde otros materiales simplemente no pueden acceder a un sitio debido a se carencia de flexibilidad o moldeabilidad adecuada.  
50

Los materiales de injerto de colágeno fluidos pueden usarse también en aplicaciones para reducir y/o eliminar problemas post-implantación asociados con otros materiales (selladores duros sintéticos (productos de hemostasia)), como productos que se hinchan tras la aplicación y la implantación.

5 Los materiales de injerto de colágeno fluidos pueden usarse en un método para reparar duramadre dañada utilizando los materiales de injerto de colágeno fluidos descritos en la presente. En un aspecto el método puede implicar aplicar un material de injerto dural fluido que comprende una mezcla de colágeno y un líquido a un sitio deseado, y conformar el material de injerto dural a una curvatura del sitio. El material de injerto fluido puede aplicarse a través de una variedad de técnicas, incluyendo por eyecciones desde una jeringuilla y por esparcimiento manual.

#### DESCRIPCION DETALLADA

15 Se describirán ahora ciertas realizaciones ejemplares para proporcionar una comprensión global de los principios de la estructura, función, fabricación, y uso de los dispositivos y métodos divulgados en la presente. Los expertos en la técnica entenderán que los dispositivos y métodos descritos específicamente en la presente e ilustrados en los dibujos acompañantes son realizaciones ejemplares no limitativas y que el alcance se define únicamente por las reivindicaciones. Las características ilustradas o descritas en relación con una realización ejemplar pueden combinarse con las características de otras realizaciones. Tales modificaciones y variaciones se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente solicitud.

20 Un aspecto de la invención proporciona un material de injerto dural que puede dispensarse en una forma fluida, fluidizada, tipo gel y/o tipo pasta y, durante la aplicación, darle forma para conformarse a y mantenerse en su sitio en una localización deseada. En uso como un sustituto dural, el material de injerto dural fluido puede ponerse en contacto con el tejido corporal deseado. Una vez implantado en el sitio deseado, el contacto entre el material de colágeno fluido y los tejidos corporales se mantiene como resultado de una consistencia tipo pasta del material. A lo largo del tiempo, habitualmente de aproximadamente 3 a 6 meses, el material de colágeno fluido se reabsorberá completamente.

25 Un material de colágeno fluido de acuerdo con la presente solicitud puede formarse a partir de un polvo de colágeno y un líquido en una cantidad efectiva para impartir una consistencia fluida al producto resultante. Este producto fluido, que es de tipo gel y/o tipo pasta en consistencia, puede aplicarse a la localización deseada por una variedad de técnicas, como se describe a continuación. Además, como resultado de ser un material fluido, el material de injerto dural descrito en la presente puede moldearse de tal manera que es capaz de conformarse sustancialmente a la geometría del sitio anatómico en el que se va a implantar, por ejemplo, la curvatura del sitio de daño de la duramadre.

30 La fuente de colágeno para el sustituto dural fluido descrito en la presente puede obtenerse de una variedad de fuentes como es conocido por los expertos en la técnica. A modo de ejemplo, tales fuentes de colágeno pueden incluir, colágeno bovino, como colágeno bovino Tipo 1, así como colágeno porcino, submucosa de intestino delgado porcino, y piel bovina fetal.

35 Generalmente, el material de colágeno está en una forma de polvo, sin embargo el polvo puede derivarse de láminas de una material de colágeno que se muelen a un polvo que tiene la distribución de tamaño de partícula deseado. Los materiales de colágeno ejemplares pueden reticularse, ya sea antes o después de moler el colágeno a una forma de polvo, pero antes de combinarlos con un líquido para formar una material fluido. Alternativamente, el material de injerto de colágeno fluido puede reticularse por una variedad de técnicas conocidas, incluyendo reticulación por vapor o reticulación por soluciones. Los agentes de reticulación ejemplares incluyen formaldehído, glutaraldehído, carbodiimidas y succinimidas difuncionales. El material de injerto de colágeno fluido puede también reticularse por reticulación deshidrotérmica o radiación UV.

40 El tamaño de partícula de la material de colágeno puede variar dependiendo de factores como el uso deseado del material así como las propiedades deseadas del material fluido. En una realización, el tamaño de partícula del polvo de colágeno del material de injerto dural fluido está en el intervalo de 0,1 a 10.00 micrómetros (micras). En otra realización, el polvo de colágeno tiene un tamaño de partícula en el intervalo de 10 a 1.000 micrómetros (micras). En otra realización, el polvo de colágeno tiene un tamaño de partícula en el intervalo de aproximadamente 50 a 800 micrómetros (micras). En una realización adicional, el polvo de colágeno tiene un tamaño de partícula en el intervalo de 100 a 400 micrómetros (micras).

45 Un experto en la técnica apreciará que pueden mezclarse una variedad de líquidos biocompatibles con el material de colágeno para formar el material de injerto fluido. Líquidos ejemplares incluyen agua (por ejemplo, agua purificada), solución salina, sangre, plasma, geles de colágeno, y cualquier otro solvente biocompatible usado comúnmente en la técnica.

60 Las cantidades relativas de colágeno y líquido usadas para formar el material de injerto dural fluido pueden

5 variar dependiendo de las aplicaciones y propiedades deseadas. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente las proporciones apropiadas de estos componentes para lograr un material de injerto fluido que sea adecuado para un uso y técnica de aplicación deseados. Por ejemplo, los materiales fluidos que van a ser inyectables, como a través de una jeringuilla convencional, deberían ser generalmente menos viscosos que un material de injerto dural que se vaya a aplicar por otras técnicas, como por aplicación manual. Un experto en la técnica apreciará que las jeringuillas convencionales tienen un bloqueo luer estándar en su extremo distal. Sin embargo, puede diseñarse una jeringuilla a medida con una abertura de tamaño diferente para permitir que se administre un material, más espeso, más viscoso. De acuerdo con estas calificaciones, el componente de polvo de colágeno puede estar presente generalmente en una cantidad del 25% peso/peso%. En otra realización, el componente de polvo de colágeno puede estar presente en una cantidad del 20% peso/peso%. En una realización adicional, el componente de polvo de colágeno puede estar presente en una cantidad del 11% peso/peso%. En todavía otra realización, el componente de polvo de colágeno puede estar presente en una cantidad del 6% peso/peso%.

15 Un experto en la técnica apreciará que pueden incorporarse una variedad de aditivos al material de injerto fluido. Ejemplos de tales aditivos incluyen, en cantidades efectivas, agentes antimicrobianos, compuestos bioactivos, factores de crecimiento, agentes inmunosupresores, potenciadores de la permeación, agentes antivirales, agentes antitumorales y agentes gelificantes. El material de injerto fluido puede incluir también cantidades efectivas de factores de crecimiento de tejido meníngeo.

20 El material de colágeno fluido puede ser administrable en un estado fluidizado, de pasta o gel. Un método ejemplar para aplicar el material es por eyección desde un dispositivo de administración como una jeringuilla. El material puede aplicarse por eyección desde un dispositivo de administración en el patrón deseado o puede aplicarse por otras técnicas (por ejemplo manualmente o por otras herramientas de manipulación) y darle forma posteriormente al patrón deseado. Por ejemplo, para pastas más espesas, el material puede eyectarse con una pistola de calafateo o sistema de tipo similar.

25 En una realización, el material de injerto dural se prepara antes de aplicarlo al sitio quirúrgico. Sin embargo, el material también puede prepararse simultáneamente con la aplicación al sitio quirúrgico.

30 Un uso del injerto de colágeno fluido está en un procedimiento quirúrgico como un material de injerto dural para reparar o proteger membranas meníngeas dañadas. El material de injerto puede implantarse aplicando una cantidad efectiva del injerto de colágeno fluido por la técnica de aplicación deseada (por ejemplo, por eyección desde un dispositivo de administración) a través de una apertura del cráneo y se pone en contacto con la membrana meníngea en el área de interés. Una cantidad efectiva del material de injerto dural de colágeno fluido puede comprender un volumen suficiente para superponerse ligeramente con y contactar con una porción de membrana meníngea no dañada. La naturaleza fluida del material de injerto le permite conformarse sustancialmente a la curvatura de la membrana meníngea. Además, el material de injerto fluido proporciona un sello superior y ventajosamente evita eficazmente huecos entre el material de injerto y la membrana meníngea. Ventajas adicionales de este material como un injerto dural incluyen su naturaleza impermeable fluida y su capacidad para ser implantado de una manera sin sutura.

#### EJEMPLO

45 Se proporciona a continuación un ejemplo no limitativo que ilustra la preparación de un material de injerto dural fluido de acuerdo con la presente invención. Se muele colágeno bovino (lámina de Tendón Tipo I) en polvo que tiene un tamaño de partícula medio de 100-500 micrómetros (micras). El polvo de colágeno se añade después a solución salina en las cuatro proporciones siguientes para determinar el límite inferior de porcentaje de peso aplicando el material al sitio de daño dural en una jeringuilla de 60 ml convencional:

- 50 (A) 25% peso/peso% de polvo de colágeno (0,511 g de polvo de colágeno bovino a 2,0 ml de solución salina);  
 (B) 20% peso/peso% de polvo de colágeno (0,511 g de polvo de colágeno bovino a 2,5 ml de solución salina);  
 (C) 11% peso/peso% de polvo de colágeno (0,511 g de polvo de colágeno bovino a 4,5 ml de solución salina);  
 55 (D) 6% peso/peso% de polvo de colágeno (0,511 g de polvo de colágeno bovino a 8,5 ml de solución salina).

60 El producto resultante de la muestra (A) es una pasta espesa que es demasiado espesa para ser adecuada para la eyección desde una jeringuilla de 60 ml convencional y no es moldeable. El producto resultante de la muestra (B) es una pasta espesa hecha una bola que es moldeable y no es igualmente eyectable desde una jeringuilla de 60 ml convencional. Sin embargo, este material puede aplicarse al sitio del daño de la duramadre por otras técnicas de aplicación como usando una jeringuilla convencional con una abertura más grande, administrando el material como una forma de tronco y después esparciéndolo sobre el defecto, usando un sistema de administración con ventaja mecánica como una pistola de calafateo. El producto resultante de la muestra (C) no es pegajoso, resiste el "lavado" cuando se añade solución salina adicional al material, y es tanto moldeable como eyectable desde una jeringuilla de 60 ml convencional. El producto resultante de la muestra (D) también es moldeable y eyectable desde una jeringuilla

de 60 ml convencional.

5 Un experto en la técnica apreciará características y ventajas adicionales en base a las realizaciones anteriormente descritas. Por consiguiente, la divulgación no está limitada por lo que se ha mostrado y descrito con particularidad, excepto como se indica por las reivindicaciones añadidas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**Reivindicaciones**

- 5      **1.** Un material de injerto para su uso como un injerto dural, el material comprendiendo polvo de colágeno en un líquido en una cantidad efectiva para impartir una consistencia fluida, el material siendo efectivo como un injerto dural.
- 10     **2.** El material de injerto de la reivindicación 1, en el que el colágeno se selecciona del grupo que comprende colágeno bovino Tipo 1, colágeno porcino, submucosa de intestino delgado porcino y piel bovina fetal.
- 15     **3.** El material de injerto de la reivindicación 1, en el que el colágeno está presente en una cantidad del 25% peso/peso%.
- 20     **4.** El material de injerto de la reivindicación 1, en el que el material de injerto es inyectable desde una jeringuilla.
- 25     **5.** El material de injerto de la reivindicación 1, en el que el polvo de colágeno tiene un tamaño de partícula en el intervalo de 0,1 a 10.000 micrómetros (micras).
- 30     **6.** El material de injerto de la reivindicación 5, en el que el polvo de colágeno tiene un tamaño de partícula en el intervalo de 10 a 1.000 micrómetros (micras).
- 35     **7.** El material de injerto de la reivindicación 5, en el que el polvo de colágeno tiene un tamaño de partícula medio en el intervalo de 100 a 400 micrómetros (micras).
- 40     **8.** El material de injerto de la reivindicación 1, en el que el polvo de colágeno está presente en una cantidad del 20% peso/peso%, el material de colágeno siendo fluido y extruible.
- 45     **9.** El material de injerto de la reivindicación 1, en el que el polvo de colágeno está presente en una cantidad del 11% peso/peso%.
- 50     **10.** El material de injerto de la reivindicación 8, en el que el líquido es solución salina.
- 55     **11.** El material de injerto de la reivindicación 1, en el que el colágeno está presente en una cantidad del 6% peso/peso%.
- 60     **12.** El material de injerto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un método para reparar una duramadre dañada que comprende:
- 65            aplicar el material de injerto dural fluido a un sitio deseado; y  
              conformar el material de injerto dural a una curvatura del sitio.
- 70     **13.** El material de injerto de la reivindicación 12, en el que el material de injerto fluido se aplica por eyección desde una jeringuilla.
- 75     **14.** El material de injerto de la reivindicación 12, en el que el material de injerto fluido se aplica manualmente.