

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 684**

51 Int. Cl.:

A61B 17/08 (2006.01)

A61F 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.02.2011 PCT/US2011/025224**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.08.2011 WO11103276**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2011 E 11708128 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 2536340**

54 Título: **Dispositivos de tratamiento de la pared abdominal**

30 Prioridad:

19.02.2010 US 306006 P

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

26.03.2019

73 Titular/es:

**LIFECCELL CORPORATION (100.0%)
5 Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940, US**

72 Inventor/es:

**STEVENSON, ERIC;
SUN, WENDELL y
BARERE, AARON**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 705 684 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

Dispositivos de tratamiento de la pared abdominal

- 5 La presente divulgación se refiere a dispositivos para tratar o reparar aberturas en cavidades corporales, incluyendo aberturas abdominales.

Hay varias situaciones en las que puede ser muy difícil o imposible para los cirujanos cerrar las incisiones abdominales. Por ejemplo, después de un traumatismo o con ciertas enfermedades, las vísceras abdominales pueden hincharse, lo que hace muy difícil devolver el contenido abdominal al abdomen después de crear una incisión relativamente grande. Además, para pacientes muy grandes (por ejemplo, obesos), o para pacientes que han perdido una porción de su pared abdominal debido, por ejemplo, a una resección quirúrgica previa o un traumatismo, puede ser difícil o imposible cerrar la pared abdominal por completo. Sin embargo, diversos dispositivos y métodos para cerrar las incisiones abdominales han tenido ciertas desventajas.

Además, para ciertas cirugías, puede ser necesario acceder a la cavidad abdominal varias veces. Sin embargo, generalmente es indeseable hacer múltiples incisiones en el mismo lugar mientras que una incisión primaria todavía está cicatrizando. Además, cerrar una incisión a la que se ha accedido varias veces puede aumentar el riesgo de infección y, a menudo, estas incisiones se cierran por aproximación secundaria, lo que puede ser desagradable para el paciente.

El documento WO2008/060973 divulga un dispositivo quirúrgico que comprende un injerto. Por consiguiente, existe la necesidad de dispositivos mejorados para cerrar incisiones abdominales o incisiones o defectos en la fascia.

La invención se define por las reivindicaciones. Se proporciona un dispositivo de tratamiento abdominal o de fascia. El dispositivo puede comprender un primer material polimérico sintético y una matriz de tejido acelular unida a un borde periférico del material polimérico sintético, de tal forma que la matriz de tejido acelular se puede asegurar a los tejidos que rodean una abertura en una cavidad corporal para cerrar la cavidad corporal sin unir el primer material polimérico sintético al tejido.

Se describe un método para tratar una abertura abdominal o de fascia. El método puede comprender colocar un material polimérico sintético en la abertura, en el que el material polimérico sintético está unido a una matriz de tejido acelular a lo largo de un borde periférico del material polimérico sintético. El método comprende además asegurar la matriz de tejido acelular a tejidos que rodean un borde periférico de la abertura abdominal para cerrar la abertura.

Se divulga un dispositivo de tratamiento abdominal o de fascia. El dispositivo puede comprender una lámina de matriz de tejido acelular, en el que la lámina incluye una abertura alargada y, en lados opuestos de la abertura, múltiples orificios reforzados para recibir suturas.

40 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra un dispositivo y un método para tratar aberturas abdominales, de acuerdo con ciertas formas de realización.

La Figura 2 ilustra un dispositivo para tratar aberturas abdominales, de acuerdo con ciertas formas de realización.

La Figura 3 ilustra un dispositivo para tratar aberturas abdominales, de acuerdo con ciertas formas de realización.

La Figura 4 ilustra el dispositivo de la Figura 3, ya que puede usarse para tratar aberturas abdominales, de acuerdo con ciertas formas de realización.

Las figuras 5A-5D son vistas en sección transversal del dispositivo de la Figura 2, de acuerdo con diversas formas de realización ejemplares.

La Figura 6 ilustra una vista en perspectiva del dispositivo de la Figura 2, de acuerdo con ciertas formas de realización.

55 Descripción de formas de realización ejemplares

En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente otra cosa. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "incluyendo", así como otras formas, tales como "incluye" e "incluido", no es limitante.

Los encabezados de sección usados en el presente documento son solo para fines organizativos y no deben interpretarse como limitantes de la materia objeto descrita.

- 5 El término "matriz de tejido acelular", como se usa en el presente documento, se refiere en general a cualquier matriz de tejido que esté sustancialmente libre de células y otro material antigénico. La piel, partes de la piel (por ejemplo, la dermis), y otros tejidos tales como los vasos sanguíneos, las válvulas cardíacas, la fascia y el tejido conjuntivo nervioso pueden utilizarse para crear matrices acelulares dentro del alcance de la presente divulgación.
- 10 El término "defecto abdominal", como se usa en el presente documento, se refiere en general a una alteración en la pared abdominal. La alteración puede incluir un orificio que atraviesa toda la pared abdominal, tal como una incisión a través de la pared, o puede incluir una incisión o defecto en una o más capas de la pared abdominal, tal como la piel y la grasa subcutánea.
- 15 La Figura 1 ilustra un dispositivo y un método para tratar aberturas abdominales, de acuerdo con ciertas formas de realización. De acuerdo con ciertas formas de realización, el dispositivo 100 se puede usar para cerrar un defecto abdominal 140, incluyendo, por ejemplo, una incisión creada por cirugía. Como se muestra en la Figura 1, el dispositivo 100 puede ayudar a cerrar una incisión en la línea media, o puede usarse para ayudar a cerrar otras incisiones (por ejemplo, incisiones colocadas más lateralmente, incisiones transversales o incisiones oblicuas).
- 20 Como se describe más adelante, el dispositivo 100 puede incluir una o más láminas de material 110, 120 que se pueden usar para conectar bordes opuestos de una herida, incisión quirúrgica u otro defecto abdominal 140. Por ejemplo, cuando la fascia existente u otro tejido que rodea el defecto 140 es insuficiente, por cualquier motivo, el dispositivo 100 puede proporcionar material adicional para permitir que los tejidos (por ejemplo, la fascia) que rodean un defecto 140 se conecten y cubran todo el defecto 140. En ciertas formas de realización, el dispositivo 100 se puede usar para cubrir el defecto 140 temporalmente hasta que se desee o sea posible un cierre final. Por ejemplo, si el cierre final no es posible debido a la hinchazón del contenido abdominal, el dispositivo 100 se puede usar para cerrar el abdomen hasta que la hinchazón disminuya. Además, el dispositivo 100, puede proporcionar un sitio de acceso para permitir múltiples cirugías. Además, el dispositivo 100 puede ajustarse durante dos o más cirugías para permitir un cierre quirúrgico más normal, como se describe más adelante.

En ciertas formas de realización, las láminas 110, 120 del dispositivo 100 incluyen un material biológico, que incluye una matriz de tejido acelular, tal como una matriz de tejido acelular dérmico. Además, en ciertas formas de realización, las láminas 110, 120 incluyen además un material polimérico sintético que está unido a la matriz de tejido acelular. Se describen diversas formas de realización del dispositivo 100, con referencia a las Figuras 2-5D a continuación (etiquetados 200, 300).

La Figura 2 ilustra un dispositivo 200 para tratar defectos abdominales, de acuerdo con ciertas formas de realización. En ciertas formas de realización, el dispositivo 200 incluye un primer material polimérico sintético 210 y una matriz de tejido acelular 220 unida a todo un borde periférico 230 del material polimérico sintético 210. Durante el uso, la matriz de tejido acelular 220 puede fijarse a tejidos que rodean un defecto 140 en una cavidad corporal para cerrar la cavidad corporal (por ejemplo, el abdomen) sin unir el primer material polimérico sintético al tejido. Por ejemplo, cuando se forma una incisión abdominal (ya sea en la línea media o en otra ubicación), puede ser difícil cerrar la incisión por completo. Esto puede ser debido a la hinchazón del contenido abdominal, el gran tamaño del paciente, y/o la pérdida de tejido debido a una cirugía previa, un traumatismo o una enfermedad. Además, en algunos casos, puede ser conveniente acceder de nuevo al sitio quirúrgico, por ejemplo, para realizar cirugías adicionales. El dispositivo 200 puede ayudar a cerrar una incisión u otro defecto y puede usarse para volver a acceder al sitio quirúrgico y/o para cerrar el defecto después de los problemas que impidieron el cierre normal (por ejemplo, la inflamación disminuye o las etapas quirúrgicas posteriores se completan).

Como se usa en el presente documento, el término "material polimérico sintético" incluye cualquier lámina de material polimérico producida por el hombre, ya sea a partir de una reacción química, o ensamblando un material natural para producir una lámina. Por ejemplo, los polímeros producidos por el hombre pueden incluir polietilenos o poliamidas. Los materiales producidos ensamblando un material natural pueden incluir, por ejemplo, láminas producidas a partir de seda.

Durante la implantación inicial, el material polimérico sintético 210 con una matriz de tejido acelular 220 unida a su borde periférico 230 para formar una junta 235 (véanse las Figuras 5A-5D) se coloca en el defecto en la pared abdominal. A continuación, la matriz de tejido acelular se une a los tejidos que rodean un borde periférico del defecto

- abdominal para cerrar el defecto. En general, para una incisión en la línea media, la matriz de tejido acelular 220 se asegurará a la fascia abdominal (por ejemplo, la vaina del recto), actuando de este modo como una extensión de la vaina del recto, que normalmente se usa para cerrar las incisiones abdominales en la línea media. La matriz de tejido acelular se puede unir a los tejidos utilizando suturas típicas, grapas quirúrgicas o clips, u otros mecanismos de conexión adecuados, como se conoce en la técnica. En ciertas formas de realización, la matriz de tejido acelular 220 puede conectarse pasando suturas a través de la matriz de tejido acelular 220. En ciertas formas de realización, las suturas pueden pasar a través de aberturas preformadas 295, que pueden reforzarse (o aberturas 360, como se muestra en la Figuras 3).
- 10 Se pueden usar diversos materiales para producir el material polimérico sintético 210 y la matriz de tejido acelular 220 (colectivamente "materiales"). Generalmente, ambos materiales deben ser estériles o asépticos y deben poseer propiedades biomecánicas adecuadas para evitar la rotura o el desgarro durante el uso. Además, en algunas formas de realización, las propiedades mecánicas de los materiales son compatibles para proporcionar distribuciones de tensión uniformes en relación con los diferentes materiales para evitar fallos, como se describe con más detalle a continuación. Además, el material sintético debe ser generalmente inerte o biológicamente compatible para prevenir una inflamación indebida. Los materiales sintéticos adecuados pueden incluir, por ejemplo, GORE-TEX® (u otros materiales de politetrafluoroetileno), MARLEX® (polietileno de alta densidad), o prolene. En ciertas formas de realización, los materiales sintéticos pueden incluir materiales sintéticos, reabsorbibles en parte o en todas sus dimensiones. Además, los materiales pueden recubrirse con agentes terapéuticos (por ejemplo, recubrimientos antiadhesivos, antimicrobianos, etc.).

La matriz de tejido acelular se puede seleccionar para proporcionar una diversidad de diferentes propiedades biológicas y mecánicas. Por ejemplo, la matriz de tejido acelular se puede seleccionar para permitir el crecimiento tisular y la remodelación para permitir la regeneración del tejido que se encuentra normalmente en el sitio donde se implanta la matriz. Por ejemplo, la matriz de tejido acelular, cuando se implanta en o sobre la fascia, puede seleccionarse para permitir la regeneración de la fascia sin fibrosis excesiva o formación de cicatriz. Además, la matriz de tejido acelular no debe provocar una reacción inflamatoria excesiva y, en última instancia, debe ser remodelada para producir tejido similar al tejido huésped original. En ciertas formas de realización, la matriz de tejido acelular puede incluir ALLODERM® o Strattice™, que son matrices dérmicas acelulares humanas y porcinas, respectivamente. Como alternativa, se pueden usar otras matrices de tejido acelular adecuadas, como se describe a continuación.

En general, tanto el material polimérico sintético 210 como la matriz de tejido acelular 220 deben poseer propiedades mecánicas de modo que los materiales no fallarán (es decir, no se romperán o rasgarán) durante el uso. Además, los materiales deben tener suficiente flexibilidad y elasticidad para ser manipulados por un cirujano cuando se implantan, para conformarse con el fin de permitir la cobertura de las estructuras subyacentes, y para permitir el estiramiento durante el movimiento del paciente para proporcionar una distribución uniforme de la tensión a los tejidos adyacentes sin rasgarse. Se entenderá que estas propiedades pueden variarse alterando las propiedades generales del material (por ejemplo, la resistencia a la tracción y las propiedades elásticas), así como las características estructurales de los materiales (por ejemplo, el espesor). En ciertas formas de realización, los materiales se habrán seleccionado de modo que los materiales puedan soportar una fuerza de tracción de al menos 20 N sin fallo. En algunas formas de realización, los materiales pueden soportar una fuerza mínima por unidad de ancho, tal como al menos 20 N/cm, al menos 24 N/cm, o más, dependiendo del paciente. Además, en ciertas formas de realización, los materiales se seleccionan para permitir la retención de suturas. En algunas formas de realización, los materiales tienen una resistencia de retención de sutura de al menos 20 N.

En ciertas formas de realización, los materiales 210, 220 pueden seleccionarse y dimensionarse de tal manera que, durante el uso, la distribución de tensión entre los materiales permanezca relativamente uniforme. Por ejemplo, en diversas formas de realización, el material polimérico sintético 210 y la matriz de tejido acelular 220 pueden seleccionarse de modo que la resistencia a la tracción y/o las propiedades elásticas finales sobre los rangos operativos típicos sean relativamente iguales, o estén dentro de un cierto rango entre sí. Además, las propiedades mecánicas de la junta 235 entre el material polimérico sintético 210 y la matriz del tejido acelular 220 pueden coincidir de manera similar con las del material polimérico sintético 210 y/o la matriz del tejido acelular 220. Por ejemplo, en ciertas formas de realización, la última la resistencia del material polimérico sintético 210 difiere de la resistencia final de la matriz de tejido acelular 220 en menos del 20%, menos del 15%, menos del 10%, menos del 5% o cualquier valor entre estos porcentajes. En ciertas formas de realización, el módulo elástico del material polimérico sintético 210 difiere del módulo elástico de la matriz del tejido acelular 220 en menos del 20%, menos del 15%, menos del 10%, menos del 5%, o cualquier valor entre estos porcentajes.

- El material polimérico sintético 210 y la matriz de tejido acelular 220 se pueden unir entre sí usando varios dispositivos o técnicas. Por ejemplo, los materiales 210, 220 se pueden conectar utilizando diversas suturas, grapas, clavos o adhesivos que incluyen suturas permanentes, tales como suturas de prolene. Los materiales 210, 220 se pueden conectar entre sí en una serie de configuraciones. Las figuras 5A-5D son vistas en sección transversal del dispositivo de la Figura 2, de acuerdo con diversas formas de realización ejemplares. Como se ilustra, los materiales se pueden unir en una junta de extremo a extremo 235 (Figura 5A), mediante una junta de solapamiento 235' (Figura 5B), formando el material sintético 210 una junta de cavidad bifurcada 235" (Figura 5C), o formando la matriz de tejido acelular una junta de cavidad bifurcada 235''' (Figura 5D).
- 10 En ciertas formas de realización, los materiales se pueden unir entrelazando uno o ambos materiales entre sí. Por ejemplo, la Figura 6 ilustra una matriz de tejido acelular 220 que está unida a un material sintético tejido 211 en una junta 250. En otras formas de realización, el material biológico 220 puede entrelazarse, o ambos materiales 220, 211 están entrelazados para producir una junta 250 con propiedades mecánicas suficientes para evitar fallos durante el uso, al tiempo que permite una distribución de esfuerzo relativamente uniforme.
- 15 Como se ha descrito anteriormente, la matriz de tejido acelular 220 se puede asegurar a los tejidos que rodean un defecto 140 en una cavidad corporal para cerrar el defecto sin unir el primer material polimérico sintético al tejido. De esta manera, la matriz de tejido acelular 220, que se selecciona para permitir el crecimiento tisular y la remodelación, es el único material (distinto de las suturas u otros dispositivos de conexión) que está conectado, unido y/o anclado al tejido. Además, después de la unión, la fascia u otro tejido puede comenzar a crecer y remodelarse.
- 20 Además, como se ha apreciado anteriormente, en algunas formas de realización, puede ser deseable acceder a un sitio quirúrgico/incisión varias veces, y/o cerrar finalmente la incisión permanentemente después de completar los tratamientos posteriores o después de cambios en la condición de un paciente (por ejemplo, disminución de la hinchazón del contenido abdominal). Por consiguiente, en algunas formas de realización, el material polimérico sintético puede incluir una abertura 240 o puede cortarse, sin cortar tejido adyacente, para permitir el acceso repetido. La abertura 240 se puede volver a sellar entonces con suturas 260 u otros dispositivos. En algunas formas de realización, parte del material polimérico sintético (delimitado por el óvalo 250) se puede eliminar, y el material polimérico sintético 210 se puede acortar para proporcionar una tensión adicional en los márgenes de incisión o para eliminar el exceso de material o los materiales contaminados.
- 25 En algunos casos, puede ser deseable eliminar completamente el material polimérico sintético 210 mientras se deja la matriz de tejido acelular 220 unida a los tejidos. Por ejemplo, el material polimérico sintético 210 puede eliminarse en un momento posterior, por ejemplo, después de que la hinchazón haya disminuido o se hayan completado las cirugías posteriores, y la matriz de tejido acelular 220 se puede dejar unida a los tejidos que rodean el borde periférico del defecto abdominal. Además, el defecto abdominal puede cerrarse entonces después de retirar el material polimérico sintético 210 uniendo las porciones restantes de la matriz de tejido acelular 220 entre sí utilizando suturas, grapas u otros medios quirúrgicos. En diversas formas de realización, la matriz de tejido acelular 220 reforzará la fascia u otro tejido alrededor del defecto para evitar la reapertura o la dehiscencia. Además, la matriz de tejido acelular puede proporcionar tejido adicional en los casos en los que no hay suficiente tejido presente para el cierre de la fascia normal.
- 30 En algunas formas de realización, como se ha descrito anteriormente, la matriz de tejido acelular 220 puede incluir aberturas 295, y las aberturas pueden usarse para recibir suturas para cerrar la abertura abdominal. En algunas formas de realización, las aberturas 295 pueden reforzarse, como se describe más adelante.
- 35 En ciertas formas de realización, se proporcionan dispositivos para tratar defectos abdominales que no incluyen un material polimérico sintético en una lámina, como se ha descrito anteriormente. Dichos dispositivos pueden incluir solo una matriz de tejido acelular, pero pueden ser útiles para cerrar ciertas incisiones en presencia de los desafíos indicados anteriormente (por ejemplo, hinchazón, tejido insuficiente, necesidad de acceder a los sitios quirúrgicos varias veces). La Figura 3 ilustra un dispositivo 300 para tratar defectos abdominales, de acuerdo con ciertas formas de realización. El dispositivo 300 comprende una lámina 310 de matriz de tejido acelular, en el que la lámina 310 incluye una abertura alargada 340, y en lados opuestos de la abertura 340 orificios múltiples 360 para recibir suturas, y en el que los orificios múltiples 360 están reforzados. El dispositivo 300 se puede asegurar a los márgenes de la herida (por ejemplo, a través de la fascia utilizando suturas), y los orificios reforzados 360 pueden recibir suturas que proporcionan tensión al dispositivo 300 y los márgenes de la herida para cerrar la herida o incisión.
- 40 En algunos casos, la abertura 340 se puede volver a abrir, por ejemplo, para realizar una operación posterior, limpiar una herida/zona abdominal, o para cualquier otro propósito. Además, en algunos casos, el dispositivo 300 puede

tener múltiples conjuntos de orificios reforzados 360, para permitir la sutura del dispositivo a distancias variables, por ejemplo, para proporcionar una tensión creciente a los márgenes de la herida, o para eliminar el exceso de material. Por ejemplo, en algunas formas de realización, los orificios preformados 360 incluyen dos o más filas 365, 367 de orificios colocados en cada lado de la abertura alargada 340, y las suturas pueden colocarse a través de orificios a distancias separadas seleccionadas. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 4, las suturas inicialmente se pueden unir a través de una primera fila de orificios 365 más cerca de la abertura 340, para cerrar una incisión. Sin embargo, más tarde, a medida que disminuye la hinchazón de las vísceras abdominales, o cuando los tejidos se estiran, un cirujano puede añadir suturas adicionales o reemplazar las suturas, pasando las suturas a través de las aberturas 367. De esta manera, los márgenes de la herida o incisión se pueden juntar más a medida que las suturas se aprietan o se acortan.

Como se muestra en las Figuras 3 y 4, el dispositivo 300 puede incluir una sola lámina de material. Sin embargo, en algunas formas de realización, se pueden usar dos o más piezas de matriz de tejido acelular 310. Por ejemplo, el dispositivo de la Figura 3 se puede dividir en dos piezas a lo largo de una línea que se extiende desde la línea 370 para producir dos piezas de material. Las dos piezas pueden implantarse en lados opuestos de una herida o incisión y suturarse en su lugar para cerrar la herida o incisión, como se ha descrito anteriormente.

Las aberturas 360 (y 295) pueden reforzarse de varias maneras. En algunas formas de realización, las aberturas 360 pueden reforzarse usando un adhesivo biocompatible colocado alrededor de la orilla o borde de las aberturas 360. Los adhesivos adecuados incluyen, por ejemplo, pegamento de fibrina, adhesivos tisulares a base de cianoacrilato (por ejemplo, DERMABOND®), y adhesivos de tejido de quitosano. En algunas formas de realización, la orilla o bordes de las aberturas 360 pueden reticularse para aumentar su resistencia y evitar el desgarre (por ejemplo, utilizando reticulación inducida por productos químicos o radiación).

25 **Matrices de tejido acelular adecuadas**

Como se ha apreciado anteriormente, el término "matriz de tejido acelular", como se usa en el presente documento, se refiere en general a cualquier matriz de tejido que esté sustancialmente libre de células y otro material antigénico. La piel, partes de la piel (por ejemplo, la dermis), y otros tejidos tales como los vasos sanguíneos, las válvulas cardíacas, la fascia y el tejido conjuntivo nervioso pueden utilizarse para crear matrices acelulares dentro del alcance de la presente divulgación.

En general, las etapas implicadas en la producción de una matriz de tejido acelular incluyen recoger el tejido de un donante (por ejemplo, un cadáver humano o una fuente animal) y la eliminación de células en condiciones que conservan la función biológica y estructural. En ciertas formas de realización, el proceso incluye tratamiento químico para estabilizar el tejido y evitar la degradación bioquímica y estructural junto con o antes de la eliminación de células. En diversas formas de realización, la solución estabilizante inicial detiene e impide la degradación osmótica, hipóxica, autolítica y proteolítica, protege frente a la contaminación microbiana, y reduce el daño mecánico que se puede producir con tejidos que contengan, por ejemplo, componentes del músculo liso (por ejemplo, vasos sanguíneos). La solución estabilizante puede contener tampón apropiado, uno o más antioxidantes, uno o más agentes oncolíticos, uno o más antibióticos, uno o más inhibidores de proteasas, y/o uno o más relajantes del músculo liso.

Después, el tejido se coloca en una solución de descélularización para eliminar las células viables (por ejemplo, células epiteliales, células endoteliales, células del músculo liso y fibroblastos) de la matriz estructural sin dañar la integridad biológica y estructural de la matriz de colágeno. La solución de descélularización puede contener un tampón apropiado, sal, un antibiótico, uno o más detergentes (por ejemplo, TRITON X-100™, desoxicolato de sodio, monooleato de polioxietileno (20) sorbitán), uno o más agentes para impedir el entrecruzamiento, uno o más inhibidores de proteasas y/o una o más enzimas. En algunas formas de realización, la solución de descélularización comprende TRITON X-100™ al 1 % en medios RPMI con gentamicina y EDTA 25 mM (ácido etilendiaminatetraacético). En algunas formas de realización, el tejido se incuba en la solución de descélularización durante la noche a 37 °C con agitación suave a 90 rpm. En ciertas formas de realización, se pueden usar detergentes adicionales para eliminar la grasa de la muestra de tejido. Por ejemplo, en algunas formas de realización, se añade desoxicolato de sodio al 2 % a la solución de descélularización.

Después del proceso de descélularización, la muestra de tejido se lava a fondo con una solución salina. En algunas formas de realización ejemplares, por ejemplo, cuando se usa material xenogénico, el tejido descélularizado se trata entonces durante una noche a temperatura ambiente con una solución de desoxirribonucleasa (DNasa). En algunas formas de realización, la muestra de tejido se trata con una solución de DNasa preparada en tampón de DNasa

(HEPES 20 mM (ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinaetanosulfónico), CaCl₂ 20 mM y MgCl₂ 20 mM). Opcionalmente, se puede añadir una solución de antibiótico (por ejemplo, gentamicina) a la solución de DNasa. Se puede utilizar cualquier tampón adecuado siempre que el tampón proporcione una actividad DNasa adecuada.

- 5 Aunque una matriz de tejido acelular puede estar hecha de uno o más individuos de la misma especie que el receptor del injerto de matriz de tejido acelular, este no es necesariamente el caso. Por lo tanto, por ejemplo, una matriz de tejido acelular puede estar hecha de tejido porcino e implantarse en un paciente humano. Las especies que pueden servir como receptores de la matriz de tejido acelular y donantes de tejidos u órganos para la producción de la matriz de tejido acelular incluyen, sin limitación, mamíferos, tales como seres humanos, primates no
10 humanos (por ejemplo, monos, mandriles o chimpancés), cerdos, vacas, caballos, cabras, ovejas, perros, gatos, conejos, cobayas, jerbos, hámsters, ratas o ratones.

- La eliminación de los epítomos α -gal del material que contiene colágeno puede disminuir la respuesta inmune contra el material que contiene colágeno. El epítomo α -gal se expresa en mamíferos no primates y en monos del Nuevo
15 Mundo (monos de América del Sur), así como en macromoléculas como los proteoglicanos de los componentes extracelulares. U. Galili et al., J. Biol. Chem. 263: 17755 (1988). Sin embargo, este epítomo está ausente en los primates del Viejo Mundo (monos de Asia y África y en los simios) y en los seres humanos. Id. Los anticuerpos anti-gal se producen en seres humanos y primates como resultado de una respuesta inmune a las estructuras de carbohidratos del epítomo α -gal en bacterias gastrointestinales. U. Galili et al., Infect. Immun. 56: 1730 (1988); R. M.
20 Hamadeh et al., J. Clin. Invest. 89: 1223 (1992).

- Dado que los mamíferos no primates (por ejemplo, cerdos) producen epítomos α -gal, el xenotrasplante de material que contiene colágeno de estos mamíferos en primates a menudo da como resultado el rechazo debido a la unión de primate anti-Gal a estos epítomos en el material que contiene colágeno. La unión da como resultado la
25 destrucción del material que contiene colágeno por la fijación del complemento y por la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. U. Galili et al., Immunology Today 14: 480 (1993); M. Sandrin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 11391 (1993); H. Good et al., Transplant. Proc. 24: 559 (1992); B. H. Collins et al., J. Immunol. 154: 5500 (1995). Además, el xenotrasplante da como resultado una activación importante del sistema inmunitario para producir mayores cantidades de anticuerpos anti-gal de alta afinidad. Por consiguiente, en algunas formas de
30 realización, cuando los animales que producen epítomos α -gal se utilizan como fuente de tejido, la eliminación sustancial de epítomos α -gal de las células y de los componentes extracelulares del material que contiene colágeno, y la prevención de la reexpresión de los epítomos α -gal celulares pueden disminuir la respuesta inmune contra el material que contiene colágeno asociado con la unión del anticuerpo anti-gal a los epítomos α -gal.

- 35 Para eliminar los epítomos α -gal, después de lavar el tejido a fondo con una solución salina para eliminar la solución de DNasa, la muestra de tejido se puede someter a uno o más tratamientos enzimáticos para eliminar ciertos antígenos inmunogénicos, si están presentes en la muestra. En algunas formas de realización, la muestra de tejido puede tratarse con una enzima α -galactosidasa para eliminar los epítomos α -gal si están presentes en el tejido. En algunas formas de realización, la muestra de tejido se trata con α -galactosidasa a una concentración de 300 U/l
40 preparada en tampón fosfato 100 mM a pH 6,0. En otras formas de realización, la concentración de α -galactosidasa se aumenta a 400 U/l para una eliminación adecuada de los epítomos α -gal del tejido recogido. Se puede usar cualquier concentración de enzima y tampón adecuados siempre que se logre la eliminación suficiente de antígenos.

- Como alternativa, en lugar de tratar el tejido con enzimas, los animales que han sido modificados genéticamente
45 para que carezcan de uno o más epítomos antigénicos pueden seleccionarse como la fuente de tejido. Por ejemplo, los animales (por ejemplo, cerdos) que han sido modificados genéticamente para que carezcan del resto α -galactosa terminal pueden seleccionarse como la fuente de tejido. Para las descripciones de los animales apropiados, véanse la Solicitud de Estados Unidos N.º de Serie 10/896.594 y la Patente de Estados Unidos N.º 6.166.288. Además, ciertos métodos ejemplares de procesamiento de tejidos para producir matrices acelulares con o sin cantidades
50 reducidas o que carecen de restos de alfa-1,3-galactosa, se describen en Xu, Hui. et al., "A Porcine-Derived Acellular Dermal Scaffold that Supports Soft Tissue Regeneration: Removal of Terminal Galactose- α (1,3)-Galactose and Retention of Matrix Structure," Tissue Engineering, Vol. 15, 1-13 (2009).

- Después de formarse la matriz de tejido acelular, se pueden sembrar opcionalmente células viables histocompatibles
55 en la matriz de tejido acelular para producir un injerto que puede remodelarse adicionalmente por el huésped. En algunas formas de realización, las células viables e histocompatibles se pueden añadir a las matrices mediante técnicas estándar de cocultivo celular *in vitro* antes de su trasplante, o mediante repoblación *in vivo* después de su trasplante. La repoblación *in vivo* puede ser por las propias células del receptor que migran a la matriz de tejido acelular o por la infusión o inyección de células obtenidas del receptor o células histocompatibles de otro donante en

la matriz de tejido acelular *in situ*. Se pueden usar diversos tipos de células, incluidas células madre embrionarias, células madre adultas (por ejemplo, células madre mesenquimales) y/o células neuronales. En diversas formas de realización, las células pueden aplicarse directamente a la porción interna de la matriz de tejido acelular justo antes o después de la implantación. En ciertas formas de realización, las células pueden colocarse dentro de la matriz de
5 tejido acelular para ser implantadas, y cultivarse antes de la implantación.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de tratamiento abdominal o de fascia, que comprende una lámina de material polimérico sintético (210) y una lámina de matriz de tejido acelular (220), **caracterizado por que:**
- 5 la lámina de matriz de tejido acelular (220) está unida a un borde periférico de la lámina de material polimérico sintético (210) y se extiende alejándose de la lámina de material polimérico sintético (210) de manera que la lámina de matriz de tejido acelular (220) puede sujetarse a los tejidos que rodean un defecto en una pared de una cavidad corporal para colocar la lámina de material polimérico sintético en la cavidad corporal sin unir la lámina de material polimérico sintético (210) al tejido.
- 10 2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que una resistencia final de la lámina de material polimérico sintético (210) difiere de la resistencia final de la matriz de tejido acelular (220) en menos del 20%.
3. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que un módulo elástico de la lámina de material polimérico sintético (210) difiere de un módulo elástico de la matriz de tejido acelular (220) en menos del 20%.
- 15 4. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la matriz de tejido acelular (220) es una matriz de tejido acelular dérmico.
- 20 5. El dispositivo de la reivindicación 4, en el que la matriz de tejido dérmico es una matriz de tejido humano.
6. El dispositivo de la reivindicación 4, en el que la matriz de tejido dérmico es una matriz de tejido porcino.
- 25 7. El dispositivo de la reivindicación 1-6, en el que la matriz de tejido acelular (220) incluye orificios preformados (295).
8. El dispositivo de la reivindicación 7, en el que los orificios preformados (295) están reforzados.
9. El dispositivo de la reivindicación 8, en el que los orificios reforzados (295) incluyen un adhesivo.
10. El dispositivo de la reivindicación 9, en el que el adhesivo incluye un adhesivo de cianoacrilato.
- 35 11. El dispositivo de la reivindicación 9, en el que el adhesivo incluye fibrina.
12. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la matriz de tejido acelular (222) está unida al borde periférico del material polimérico sintético (210) para formar una junta.
- 40 13. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la matriz de tejido acelular (222) incluye al menos dos filas de aberturas preformadas (295, 360) dispuestas en cada lado de la lámina de material polimérico sintético (210).

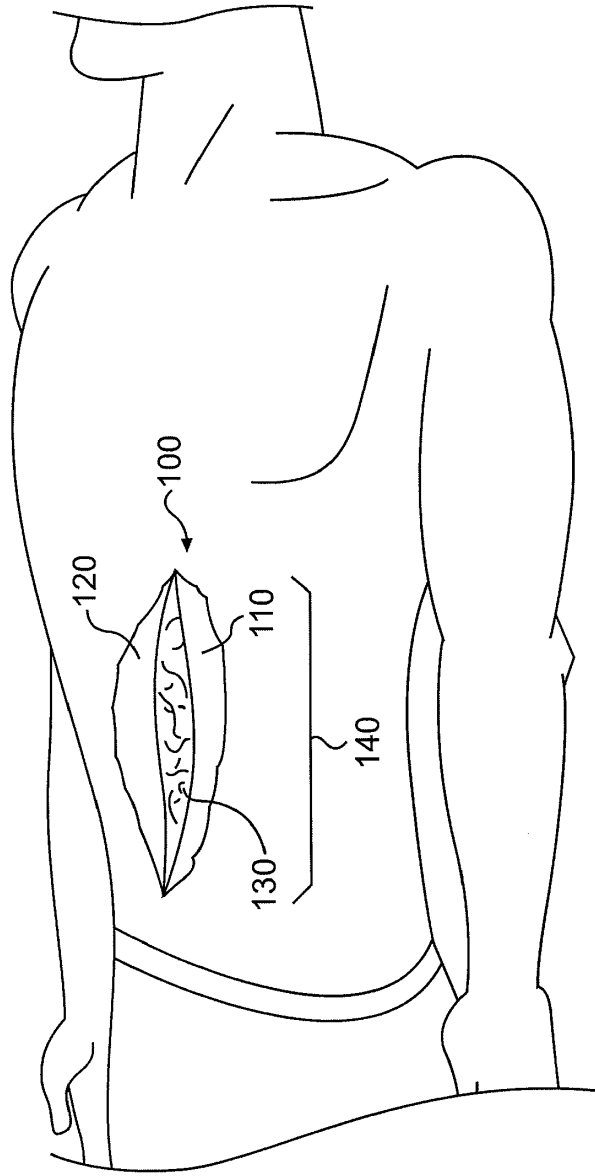


FIG. 1

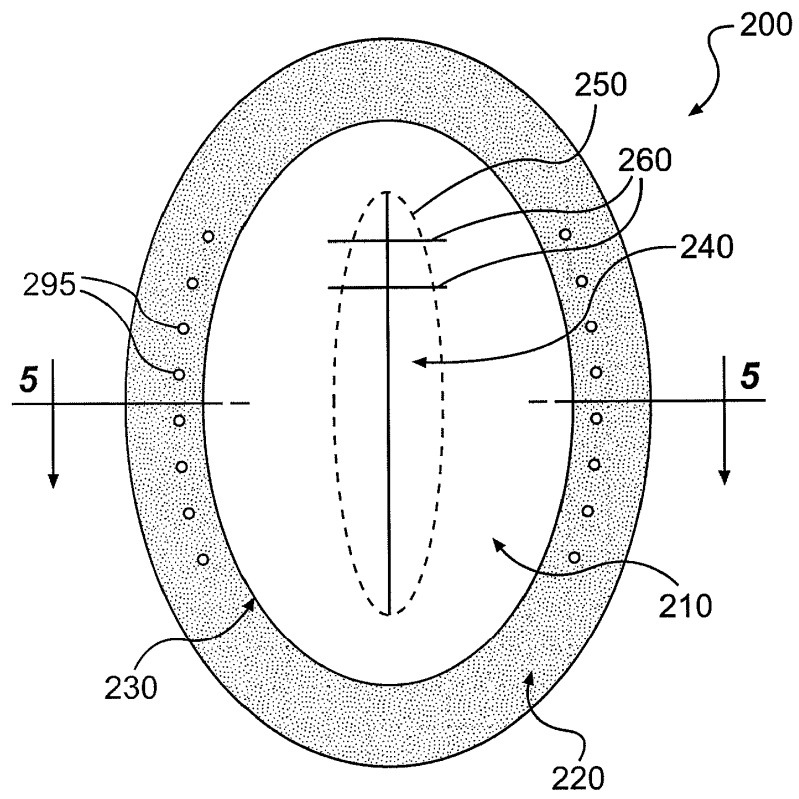


FIG. 2

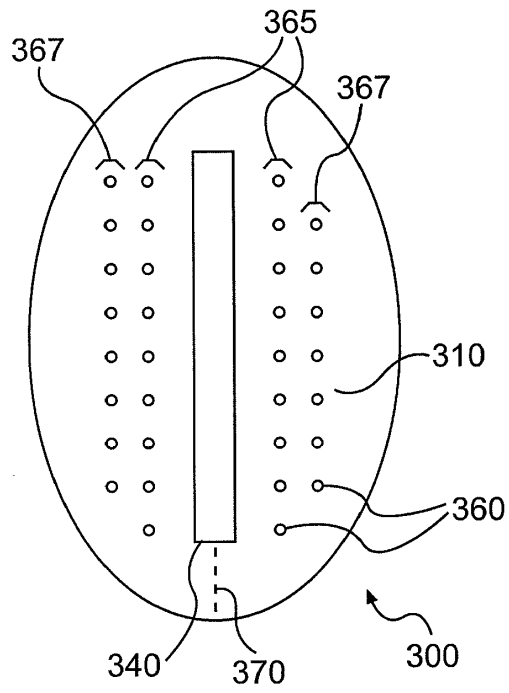


FIG. 3

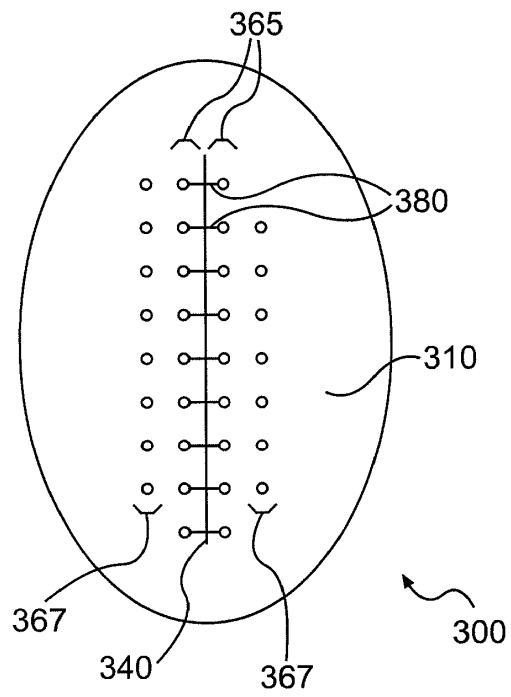


FIG. 4

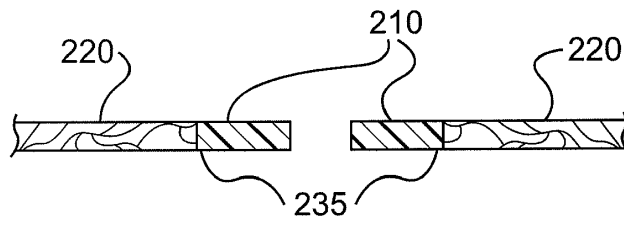


FIG. 5A

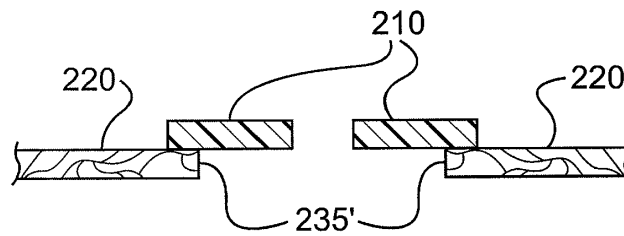


FIG. 5B

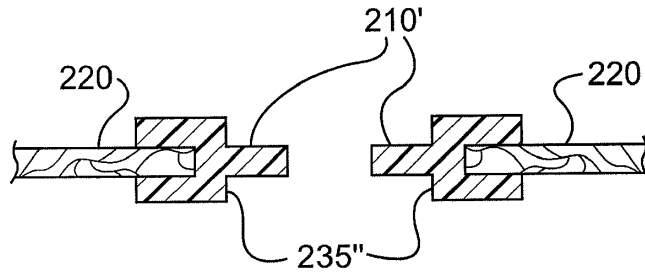


FIG. 5C

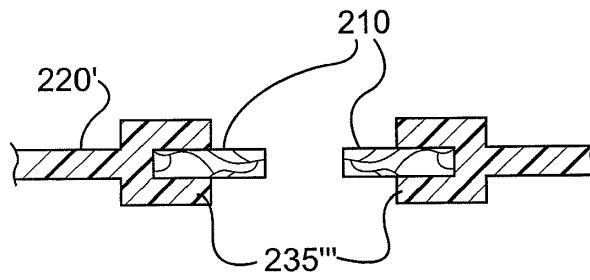


FIG. 5D

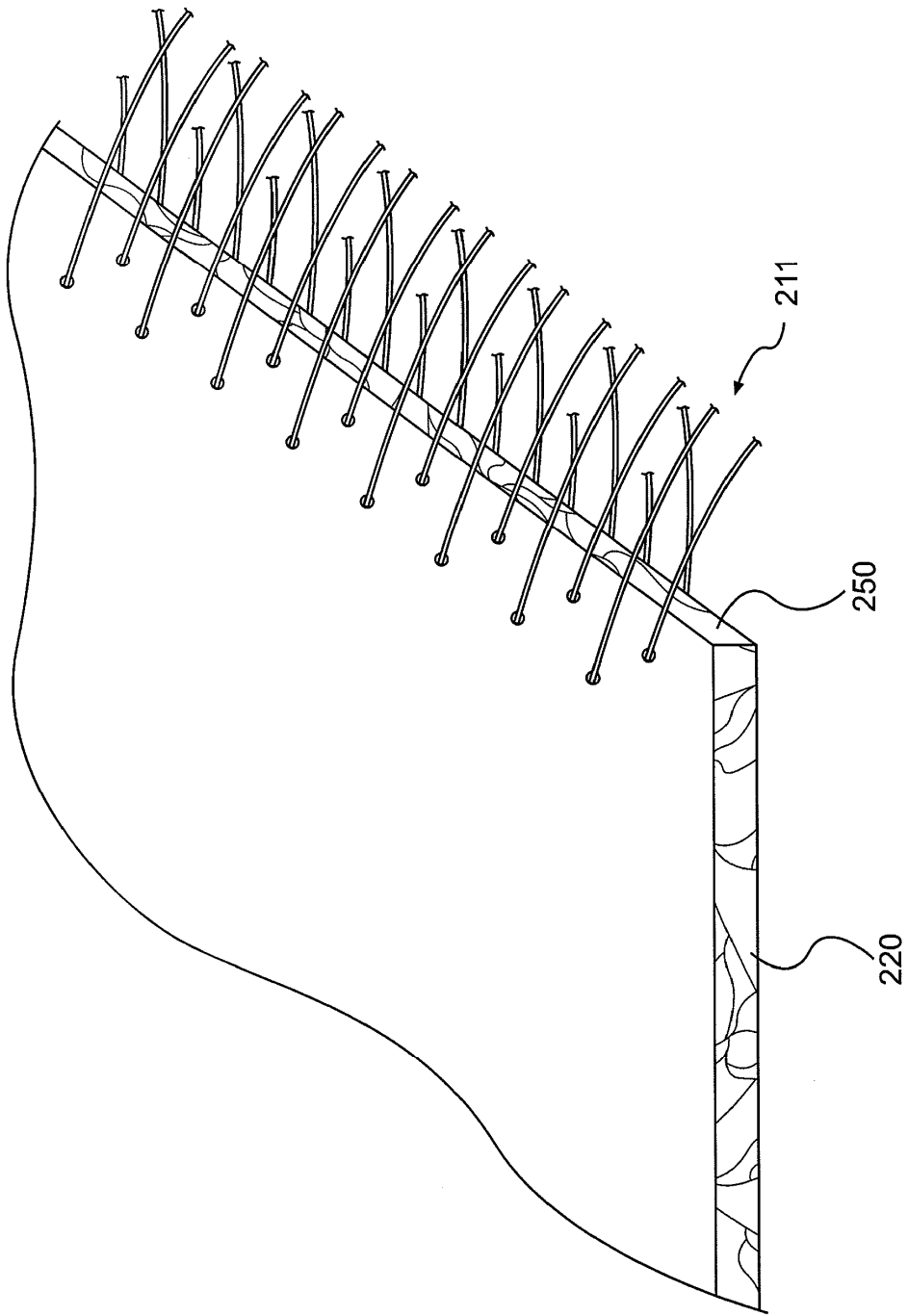


FIG. 6