

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 804**

51 Int. Cl.:

A61L 27/38 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

A61L 27/52 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.06.2014 PCT/IB2014/002054**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2015 WO15008152**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2014 E 14811959 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 3003417**

54 Título: **Composiciones para la reparación de tejidos de los vasos sanguíneos**

30 Prioridad:

31.05.2013 US 201361829810 P

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

06.03.2020

73 Titular/es:

**XELTIS BV (100.0%)
Lismortel 31
5612 AR Eindhoven, NL**

72 Inventor/es:

SERINO, FRANCESCO

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 746 804 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

Composiciones para la reparación de tejidos de los vasos sanguíneos

5 CAMPO

La presente divulgación se refiere a composiciones y métodos para la reparación de vasos sanguíneos, la regeneración o modificación de tejidos, en particular, para el tratamiento de vasos sanguíneos enfermos, ocluidos o dañados de otro modo.

10

ANTECEDENTES

La aterosclerosis es la causa principal de enfermedad cardiovascular (ECV). Es una degeneración progresiva y crónica de las arterias que se inicia en la íntima y finalmente compromete la integridad de todo el vaso y su permeabilidad, obstruyendo el flujo sanguíneo y causando isquemia del órgano suministrado. La íntima es la capa más interna de una arteria. Se extiende desde la media hasta el lumen del vaso y está compuesta por una lámina elástica interna y una capa de células endoteliales. Es rica en tejido conectivo, especialmente proteoglicanos. En la aterosclerosis, la íntima está engrosada, lo que provoca un estrechamiento del lumen. Las placas ateroscleróticas que se unen al lumen arterial ya estrechado pueden conducir, si no se tratan, a la oclusión total del vaso o pueden alterar la oclusión del lumen distalmente (FIG. 1).

La aterosclerosis complicada (oclusión del lumen) produce un espectro de manifestaciones, desde angina inestable hasta infarto de miocardio, desde isquemia crítica de las extremidades hasta gangrena de las extremidades inferiores, desde ataque isquémico transitorio hasta ictus isquémico del cerebro. Las estadísticas mundiales han establecido que la aterosclerosis afecta a las personas más jóvenes, incluidas las de edad laboral y reproductiva. Los órganos afectados por la aterosclerosis no solo se limitan al cerebro y al corazón, sino también a todos los demás órganos del cuerpo, incluidos los riñones, el tracto gastrointestinal y las extremidades inferiores. La población con mayor riesgo de esta enfermedad son los pacientes diabéticos, la población más grande de pacientes que reciben amputación de las extremidades inferiores debido a la obstrucción de la arteria periférica, un procedimiento que aún hoy se realiza cada 30 segundos.

El objetivo de la terapia quirúrgica de la obstrucción arterial crónica es el alivio de la isquemia consecuente y la prevención de los órganos o tejidos degenerados que son alimentados por las arterias, restableciendo el flujo arterial, es decir, para revascularizar el corazón isquémico, el cerebro, brazos, piernas y otros órganos para evitar su pérdida.

35

La técnica principal para la revascularización establecida en la década de 1950 es "derivar" la obstrucción insertando un injerto tubular sintético o trasplantar una vena nativa para redirigir el flujo arterial más allá de la obstrucción, dejando que el segmento arterial enfermo se degenera de forma aislada. En la década de 1970, se introdujo un nuevo concepto y se desarrolló rápidamente en la técnica de "angioplastia", cuyo objetivo es canalizar de nuevo la arteria obstruida inflando un balón a alta presión para desplazar la placa intimal. Esta acción estira toda la arteria y comprime la placa para establecer un lumen de vaso más grande. Dicha placa se descompone como consecuencia de la angioplastia, lo que a veces causa que los desechos fluyan hacia abajo y ocluyan vasos más pequeños con daño definitivo en el tejido objetivo (por ejemplo, el pie, el cerebro o el corazón). En algunos casos, los desechos se desprenden de la media subyacente ocluyendo el mismo vaso que se está intentando reabrir. El último fenómeno generalmente se ajusta utilizando dispositivos intraluminales llamados "endoprótesis", lo que obliga a la pared a permanecer abierta por una fuerza radial entregada por puntales rígidos. Todas las técnicas de revascularización ofrecen solo una solución temporal a la enfermedad, porque con la cirugía de derivación, las venas nativas o los injertos sintéticos se ocluyen en unos años y en la angioplastia, la recurrencia de la enfermedad en el segmento tratado (reestenosis) afecta a la permeabilidad a largo plazo del vaso. Además, ninguna de estas técnicas o sus teorías de apoyo apuntan a curar o regenerar la arteria nativa.

50

El documento WO2009134991 divulga una construcción tubular para un vaso sanguíneo modificado por tejido que comprende un andamiaje que comprende poli(p-dioxanona) y una o más de células, láminas celulares, lisado celular y tejido troceado.

55

El documento WO2012028881 divulga una composición inyectable que puede solidificarse para formar un andamiaje y que comprende (i) partículas poliméricas que comprenden una mezcla de poli(ácido láctico-co-glicólico) y polietilenglicol y (ii) hidrogel.

60

El documento US2010125330 divulga un injerto completamente biodegradable, que comprende: una capa absorbente externa que comprende una mezcla de un polímero biodegradable y una lactama; y una capa interna que comprende un polímero biodegradable de un peso molecular mayor que el polímero biodegradable de la capa absorbente externa.

El documento US4902289 divulga una prótesis de vaso sanguíneo multicapa que comprende: un primer conducto interno que define un lumen de pared relativamente lisa, dicha capa interna es un aminopolisacárido reticulado que tiene un diámetro de poro medio por debajo de 10 micrómetros, un espesor de pared entre 0,1 a 5,0 mm, y un peso molecular promedio en número entre reticulaciones de entre 2000 y 12.000 daltons, y una segunda capa externa en dicha primera capa, dicha capa externa formó un polímero de colágeno-aminopolisacárido liofilizado reticulado que tiene un diámetro de poro medio de al menos 50 micrómetros y un espesor de al menos 1,0 mm.

El documento WO2000044808 divulga un biomaterial formado combinando dos o más componentes precursores de un biomaterial en condiciones que permiten la polimerización de los dos componentes, donde dicha polimerización se produce a través de una reacción autoselectiva entre un nucleófilo fuerte y un enlace insaturado conjugado o un grupo insaturado conjugado, por adición nucleófila, donde la funcionalidad de cada componente es al menos dos, dicho biomaterial no comprende albúmina no procesada, y dicho enlace o grupo insaturado no es una maleimida o una vinil sulfona.

La aterosclerosis no solo es la causa principal de ECV, y la principal causa de muerte en los países desarrollados, sino que también es una enfermedad única, ya que es difusa (afecta a todo el sistema CV), multifocal (la erupción clínica puede afectar a múltiples órganos en un solo paciente) y recurrente.

Por lo tanto, lo que se necesita es un enfoque de modificación de tejidos que ofrezca un tratamiento biocompatible y definitivo para pacientes afectados por cualquiera de las manifestaciones de ECV, mediante la regeneración de los segmentos enfermos de los vasos sanguíneos afectados.

RESUMEN

La presente invención proporciona un andamiaje de capa sintética para reconstruir una capa íntima enferma de una arteria como se reivindica y es adecuada para la modificación de tejidos y que tiene un elemento para la adhesión de una célula huésped. La capa sintética proporciona un andamiaje a lo largo de una superficie interna de un vaso sanguíneo para guiar la regeneración tisular. En algunas realizaciones, la capa sintética puede llenar la placa aterosclerótica o defectos de la pared arterial para reconstruir una capa arterial interna lisa y homogénea. En una realización adicional, esta capa sintética puede homogeneizarse con la placa aterosclerótica para prevenir o reparar su ruptura o descomposición. La composición puede comprender un hidrogel que forma la capa sintética en el vaso sanguíneo *in situ*. La composición también puede comprender una capa sintética que está preformada como un compuesto cilíndrico hueco. En algunas realizaciones, la capa sintética comprende una pluralidad de compuestos tubulares huecos. La capa sintética es una capa de polímero. El polímero es biocompatible. El polímero es reabsorbible. La capa sintética actúa como una capa íntima sintética en el vaso sanguíneo. En otra realización, la capa sintética actúa como una lámina elástica interna. En otra realización, la capa sintética proporciona un sustrato para la reparación del vaso sanguíneo.

La capa sintética de la presente invención puede tener una superficie interna y una superficie externa. La superficie externa de la capa sintética se adhiere a la superficie interna del vaso sanguíneo. En algunas realizaciones, la superficie externa de la capa sintética comprende péptidos RGD. En otra realización, la superficie externa proporciona un sustrato para la formación de una capa medial de un vaso sanguíneo. En una realización, la superficie interna proporciona un sustrato para la formación de una capa de tejido que comprende células endoteliales o células progenitoras. En una realización adicional, la capa de tejido anterior es una capa íntima del vaso sanguíneo. En otra realización, la capa de tejido es una lámina elástica interna del vaso sanguíneo.

La capa sintética de la presente invención es porosa. En otro aspecto, la capa sintética es elástica. En otro aspecto más, la capa sintética es resistente al esfuerzo cortante.

En una realización, el elemento para la adhesión de una célula huésped comprende un elemento de señalización. En otra realización, este elemento de señalización es un polímero bioactivo que comprende al menos un dominio de adhesión. El elemento para la adhesión de una célula huésped comprende una pluralidad de poros a nanoescala. En algunas realizaciones, el elemento para la adhesión de una célula de tejido de vaso sanguíneo comprende al menos un poro.

En algunas realizaciones, la capa sintética es un hidrogel. En algunas realizaciones, la capa sintética es térmica o químicamente sensible. En algunas realizaciones, la capa sintética experimenta un cambio de fase a la temperatura corporal. En algunas realizaciones, la capa sintética se gelifica o se solidifica a la temperatura corporal. En algunas realizaciones, la capa sintética es un líquido a una temperatura inferior a la temperatura corporal.

En una realización, la capa sintética comprende una malla que comprende un polímero. En algunas realizaciones, la

capa sintética comprende múltiples mallas que comprenden un polímero. El polímero es biocompatible. El polímero es reabsorbible. El polímero es bioreabsorbible.

También se divulga un método de modificación de tejidos de un vaso sanguíneo, que comprende identificar un vaso sanguíneo que necesita reparación o modificación tisular; e insertar una composición de la invención (por ejemplo, un elemento de andamiaje estructurado) en el vaso sanguíneo. En un método, el método regenera la capa íntima del vaso sanguíneo. En algunos métodos, la capa sintética controla la proliferación de las células de los medios de los vasos nativos. En algunos métodos, el método se realiza *in vivo*. En otros métodos, el método se realiza *ex vivo*.

10 También se divulga en el presente documento un método para tratar a un paciente que tiene una enfermedad cardiovascular, comprendiendo el método identificar un vaso sanguíneo en el paciente que necesita reparación o modificación tisular, ahuecar el vaso sanguíneo, e insertar una composición de la invención (por ejemplo, un elemento de andamiaje estructurado) en el vaso sanguíneo. En un aspecto, el ahuecamiento es un método para la retirada, al menos parcial, de una placa del vaso sanguíneo. En algunos aspectos, el ahuecamiento es una aterorreducción radical del vaso sanguíneo, exponiendo la capa medial a lo largo de la superficie interna del vaso sanguíneo. En otro aspecto, la capa medial expuesta entra en contacto con la composición después de la inserción de la composición de la presente invención. En otro aspecto, el ahuecamiento podría ser una angioplastia con balón, una endarterectomía o una aterorreducción radical. En algunos métodos, la enfermedad cardiovascular tratada por un método es aterosclerosis. En algunos métodos, el método se realiza *in vivo*. En otros métodos, el método se realiza *ex vivo*. Los métodos de regeneración o modificación tisular podrían realizarse tanto *in vivo* o *ex vivo*, por ejemplo, en un vaso, tejido u órgano a trasplantar.

También se proporciona en el presente documento un sustrato de andamiaje de capa sintética para reconstruir una capa íntima enferma de una arteria como se reivindica y que comprende una capa sintética biocompatible, bioabsorbible, donde la capa sintética comprende un elemento para la adhesión a una célula o tejido, donde la capa sintética proporciona un andamiaje para guiar la formación de tejido. En algunas realizaciones, la capa sintética es un hidrogel. La capa sintética es porosa. En una realización, la capa sintética comprende restos de unión para unirse a la célula o tejido. En una realización, los restos de unión comprenden polipéptidos capaces de unirse a la célula o tejido. En algunas realizaciones, la composición está en forma líquida tras la administración, y donde la composición experimenta un cambio de fase después de la administración a un gel o sólido. En algunas realizaciones, la composición es sensible a la temperatura. En algunas realizaciones, la composición se solidifica a la temperatura corporal. En algunas realizaciones, la composición se solidifica tras la adición de un producto químico.

También se divulga en el presente documento un método de reparación o modificar un tejido, comprendiendo el método identificar un tejido que necesita reparación o modificación tisular y administrar la composición de la presente invención a la superficie del tejido. En un método, la composición administrada está en forma líquida antes de la administración y en forma sólida o en gel después de la administración.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

40 FIG. 1: Fases de la progresión de la aterosclerosis en un vaso sanguíneo.

FIG. 2: Representación transversal de los vasos sanguíneos en fases normales, ocluidas y tratadas. El diagrama proporciona una comparación entre el vaso sanguíneo después de la angioplastia con balón convencional (ruptura de la placa para agrandar el lumen del vaso) (a) y el vaso sanguíneo después de la endarterectomía radical o la aterorreducción (extirpación de la placa) (b) y en ambos representa el efecto de la aplicación de la capa íntima sintética (SIL) o la capa elástica íntima sintética (SIEL) para lograr inmediatamente una superficie interna lisa y una íntima reconstituida una vez que la SIL se reemplazará por una íntima regenerada.

50 FIG. 3: Representación de las capas interna y externa de la capa cilíndrica y fibras de refuerzo en la capa cilíndrica.

FIG. 4: Diagrama de la inserción de la capa sintética cilíndrica preformada como mallas simples o estratificadas en un vaso. La FIG. 4A muestra la inserción de la capa sintética cilíndrica a través de un catéter de balón con marcadores radiopacos utilizados para guiar la capa. La FIG. 4B muestra la inserción de la capa cilíndrica en un vaso utilizando una red de colocación de endoprótesis.

FIG. 5: Diagrama del despliegue de una formulación de hidrogel del andamiaje en fase líquida, por pulverización sobre la superficie de un vaso. Se representan las capas internas y externas del andamiaje solidificado. Se representa el tamaño de poro relativo de las capas, comprendiendo la capa externa (unida a la pared interna del vaso) poros más grandes que la capa interna.

FIG. 6: Diagrama del sistema de administración de una formulación de hidrogel sensible a la temperatura. El andamiaje

se administra en fase líquida mediante un segmento de catéter con ventana entre dos balones de doble compatibilidad. Este sistema de administración diseñado permite la administración segura de una formulación de hidrogel térmica o autoajustable de un andamiaje, mientras bloquea el flujo sanguíneo en el segmento arterial a tratar, para permitir el tiempo suficiente para un cambio de fase, solidificación o reacción del hidrogel de andamiaje después de la administración al vaso sanguíneo.

FIG. 7: Diagrama de un sistema alternativo de administración de andamiajes en fase líquida utilizando un balón Fogarty de doble lumen, un sistema de pulverización SIEL AR (capa elástica íntima sintética para regeneración arterial), y un cable protector.

FIG. 8: Diagrama de almacenamiento y administración del andamiaje de hidrogel, que puede ser, por ejemplo, sensible a la temperatura, autoajustable, o químicamente ajustable una vez desplegado en el vaso sanguíneo. En la parte A), se muestra el despliegue de un andamiaje modificado en un catéter de balón de administración para su liberación en un vaso objetivo. En la parte B), el andamiaje está formado como un hidrogel y se despliega por pulverización, o inmersión, o estratificación en el balón de administración. Después de un proceso selectivo para el almacenamiento (por ejemplo, liofilización, deshidratación o solidificación), el andamiaje se administra al inflar un catéter de balón del tamaño apropiado para el vaso objetivo como se muestra en la parte C). La superficie del andamiaje comprende elementos específicos para la unión al vaso sanguíneo, lo que permite el desprendimiento total de la transferencia del material del balón de administración a la pared interna del vaso. La transferencia total del andamiaje al vaso permite la retracción de un sistema de administración descargado, como se muestra en la parte D). La Parte E) muestra un andamiaje en formulación de hidrogel, coloreado con azul de metileno y desplegado en un cilindro de papel para probar la liberación y transferencia de material homogéneo.

FIG. 9: Imagen en sección transversal de una aorta de conejo con la malla de fibra de un andamiaje bioreabsorbible (en este caso, un polímero de tipo elastina recombinante) administrado y autorretenido en la aorta de conejo nativa. A) Malla de polímero aplicada sin presión sobre la aorta nativa, que muestra propiedades superadhesivas eficientes de los restos RGD en la superficie externa del andamiaje a la superficie interna de la aorta. B) Malla de polímero desplegada con un balón inflado a baja presión (2 atm) que muestra una adhesión completa y total a la pared arterial. Esta imagen muestra la súper adhesividad del andamiaje y su capacidad para producir una capa lisa arterial interna.

FIG. 10: Imagen ampliada 40x del andamiaje de hidrogel mejorado con RGD (con un polímero de tipo elastina), desplegado en la aorta de conejo nativo. El despliegue se realizó mediante un catéter de balón, a baja presión de inflado en ausencia de fuerza de estiramiento aplicada sobre el tejido.

FIG. 11: 20x (a) y 40x particular (b) de una sección de histología aórtica de conejo después de la aplicación de una versión delgada de la capa elástica íntima sintética. En este ejemplo, se muestra la capacidad de producir, administrar y retener una capa íntima/elástica sintética del mismo grosor que la nativa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A menos que se defina de otro modo en el presente documento, los términos científicos y técnicos utilizados en relación con la presente invención tendrán los significados que comúnmente entienden los expertos en la técnica. Además, a menos que el contexto requiera lo contrario, los términos singulares incluirán el plural y los términos plurales incluirán el singular. Los métodos y técnicas divulgados se realizan generalmente de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva a menos que se indique de otro modo.

Se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique de otro modo, tienen los siguientes significados:

"Biocompatible", como se usa en el presente documento, se refiere a la capacidad de un material para funcionar con una respuesta apropiada del huésped en una aplicación específica. Una respuesta apropiada incluye una en la que los efectos adversos o no deseados están ausentes o sustancialmente mitigados en el huésped.

"Reabsorbible", como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia que puede experimentar reabsorción, como este término se define a continuación en el presente documento. Cuando el proceso de reabsorción tiene lugar en un sistema biológico, la sustancia se denomina "bioreabsorbible".

El término "reabsorción", como se usa en el presente documento, describe una pérdida de una sustancia a través de procesos químicos, biológicos y/o fisiológicos. Típicamente, este término se usa en el presente documento y en la técnica para describir tal proceso que implica la descomposición de una sustancia, por ejemplo, por descomposición química o física, tal como disolución, hidrólisis y/o fagocitosis, que puede ir seguida de absorción y/o excreción de los productos de descomposición por el cuerpo a través, por ejemplo, del metabolismo. Por lo tanto, el término reabsorción

a menudo se denomina en el presente documento y en la técnica como "biorreabsorción".

El término "sintético" o "componente sintético", como se usa en el presente documento, se refiere a un componente que normalmente no existe en la naturaleza. Generalmente, los componentes sintéticos no están normalmente
5 presentes en un vaso sanguíneo nativo. Un componente sintético puede ser parte de un andamiaje de modificación tisular y/o un vaso sanguíneo de modificación tisular, como se describe en el presente documento, que puede incluir opcionalmente un componente natural (como se define a continuación). Los componentes sintéticos pueden ser de naturaleza elastomérica o de tracción. En un ejemplo, los componentes sintéticos no imitan el comportamiento biomecánico de los vasos sanguíneos nativos.

10

El término "componente natural", como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia que existe en la naturaleza o se deriva de una sustancia que existe en la naturaleza, independientemente de su modo de preparación. Por lo tanto, por ejemplo, un "componente natural" puede ser un polipéptido nativo aislado y purificado de su fuente nativa, o producido por medios recombinantes y/o sintéticos. Los componentes naturales pueden estar presentes en
15 un vaso sanguíneo nativo y, por lo tanto, tienen el potencial de mostrar propiedades de tipo vaso nativo con respecto al comportamiento mecánico y celular. En ciertas realizaciones, los componentes naturales pueden ser de naturaleza elastomérica o de tracción.

"Célula de tejido de vaso sanguíneo", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier célula que
20 constituye el tejido de un vaso sanguíneo. Por ejemplo, esto puede referirse a células endoteliales y células progenitoras en la capa íntima del vaso sanguíneo. En otro ejemplo, las células de tejido de los vasos sanguíneos se refieren a las células de la capa medial del vaso sanguíneo.

El término "andamiaje", como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura de soporte tridimensional
25 para unirse a y/o cultivar células o tejidos.

El término "hidrogel", como se usa en el presente documento, se refiere a una composición semisólida que constituye una cantidad sustancial de agua, y en la que los polímeros o mezclas de los mismos se disuelven o se dispersan.

30 El término "cilíndrico", como se usa en el presente documento, es de o pertenece a una forma aproximada de un cilindro.

El término "funcionalización" se refiere generalmente al proceso de modificación de prototipos de andamiaje, transformándolos en plataformas "inteligentes", biológicamente activas, capaces de seleccionar, atraer y localizar
35 células específicas en segmentos específicos.

La "capa íntima" (o túnica íntima) del vaso sanguíneo es la capa más interna de un vaso sanguíneo sano no modificado. Está formada por una capa de células endoteliales y está soportada por una lámina elástica interna. Las células endoteliales están en contacto directo con el flujo sanguíneo en un vaso sanguíneo sano no modificado.

40

La "capa medial" (o túnica media) es la capa media de una arteria o vena. Está formada por células musculares lisas y tejido elástico, y se encuentra entre la túnica íntima en el interior y la túnica externa en el exterior.

El término "elemento de señalización", como se usa en el presente documento, se refiere a un elemento que es capaz
45 de unirse o reclutar una célula o tipo de célula seleccionado. Por ejemplo, un elemento de señalización como parte de una capa sintética puede unirse a o reclutar células de un tipo preseleccionado para formar previsiblemente una capa de tejido.

El término "bioactivo", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que provoca o afecta a un
50 evento biológico.

El término "enfermedad cardiovascular" (ECV) generalmente se refiere a una serie de enfermedades que afectan al corazón y el sistema circulatorio, incluyendo aneurismas; angina; arritmia; aterosclerosis; cardiomiopatías; accidente cerebrovascular (ictus); enfermedad cerebrovascular; cardiopatía congénita; insuficiencia cardíaca congestiva;
55 enfermedad coronaria (CHD), también conocida como enfermedad de la arteria coronaria (CAD), cardiopatía isquémica o cardiopatía aterosclerótica; miocardiopatía dilatada; disfunción diastólica; endocarditis; insuficiencia cardíaca; hipertensión (presión arterial alta); miocardiopatía hipertrófica; prolapso de la válvula mitral; infarto de miocardio (ataque al corazón); miocarditis; enfermedad vascular periférica; enfermedad vascular reumática; enfermedad valvular; y tromboembolismo venoso. Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad
60 cardiovascular" también incluye la referencia a la isquemia; daño arterial (daño al linaje endotelial) debido a daño físico (endoarterectomía, angioplastia con balón) o como resultado de daño crónico (incluida la aterosclerosis); daño miocárdico (necrosis miocárdica); y mionecrosis. En general, cualquier afección fisiológica o fisiopatológica que

provoca una respuesta neoangiogénica está incluida por el término "enfermedad cardiovascular" como se usa en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "aterosclerosis" se refiere a formas de enfermedad vascular 5 caracterizadas por el depósito de placas ateromatosas que contienen colesterol y lípidos en la capa más interna de las paredes de arterias grandes y medianas. La aterosclerosis abarca enfermedades y afecciones vasculares que son reconocidas y comprendidas por médicos que practican en los campos relevantes de la medicina. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica, incluida la reestenosis después de los procedimientos de revascularización, la enfermedad de la arteria coronaria (también conocida como enfermedad coronaria o cardiopatía isquémica), la 10 enfermedad cerebrovascular que incluye la demencia por infarto múltiple, y la enfermedad de los vasos periféricos, incluida la disfunción eréctil, son todas manifestaciones clínicas de aterosclerosis y, por lo tanto, se incluyen por los términos "aterosclerosis" y "enfermedad aterosclerótica".

"Extracción" se refiere a cualquier método utilizado para ahuecar o aumentar el tamaño de la parte interna de un 15 objeto, tal como su núcleo. En el contexto de ahuecar un vaso sanguíneo, el término está destinado a incluir cualquier método utilizado para ahuecar un vaso sanguíneo, o para aumentar el área del vacío en sección transversal de un vaso sanguíneo. También puede denominarse "aterectomía" o "endarterectomía", lo que significa el ahuecamiento o ablación circunferencial, progresiva de la placa. Esto podría dar como resultado una disminución de la presión arterial por velocidad de flujo sanguíneo a través del vaso sanguíneo. Estos métodos también podrían usarse para preparar 20 un vaso sanguíneo para la implantación de una composición o dispositivo para la regeneración de un vaso sanguíneo. Los ejemplos de métodos para extraer un vaso sanguíneo incluyen angioplastia con balón, endarterectomía quirúrgica o cerrada o endovascular, y aterorreducción de la placa aterosclerótica radical. En un método, el ahuecamiento se refiere al uso de un dispositivo de aterectomía debidamente modificado para eliminar un segmento enfermo y también a su uso para canalizar y conformar el molde del andamiaje.

25 Los términos "sujeto" o "paciente" se usan indistintamente en el presente documento e incluyen, pero sin limitación, un organismo; un mamífero, que incluye, por ejemplo, un primate humano, no humano, ratón, cerdo, vaca, cabra, gato, conejo, rata, cobaya, hámster, caballo, mono, oveja u otro mamífero no humano; y un no mamífero, incluyendo, por ejemplo, un vertebrado no mamífero, tal como un pájaro (por ejemplo, un pollo o un pato), un anfibio y un pez, y un 30 invertebrado no mamífero.

La divulgación describe un dispositivo para modificación tisular de vasos sanguíneos para el crecimiento, reparación o regeneración de vasos sanguíneos. El dispositivo proporciona un andamiaje bioactivo, selectivamente poroso, biorreabsorbible, preconformado o estructurado *in situ*, que guía la reparación de la capa interna de la capa íntima del 35 vaso sanguíneo. El dispositivo guía la modificación de una nueva capa íntima del vaso sanguíneo. El andamiaje está diseñado para ser repoblado por las células de la capa medial sana a lo largo de la superficie externa y revestido por células endoteliales o progenitoras a lo largo de la superficie interna. El andamiaje induce la migración controlada de células endoteliales específicas y células de músculo liso mediante señalización selectiva y aumenta la adhesión material/huésped a través de una morfología bioinspirada tridimensional. El andamiaje se reabsorbe progresivamente 40 cuando se completa el crecimiento del tejido.

En ciertas realizaciones, el material de andamiaje comprende materiales naturales o sintéticos, compuestos y/o funcionalizados seleccionados de acuerdo con su biocompatibilidad y capacidad de regeneración para el crecimiento, reparación o regeneración de tejidos o vasos sanguíneos. El material puede comprender un hidrogel para gelificación 45 *in situ* y modelado secundario. El material puede comprender un compuesto para su aplicación como dispositivo preconformado. El material puede ser una combinación de un hidrogel y un dispositivo de compuesto preconformado.

Se describen también métodos para la modificación tisular de vasos sanguíneos para el crecimiento, reparación o regeneración de vasos sanguíneos. En un método, el método proporciona un enfoque para el tratamiento de la 50 enfermedad oclusiva aterosclerótica cardiovascular mediante ablación y regeneración de la íntima arterial interna enferma.

En algunas realizaciones, las superficies de las capas del andamiaje están funcionalizadas. La funcionalización se puede utilizar para aumentar la adhesividad de la superficie a la matriz extracelular y las moléculas de adhesión celular 55 (es decir, células endoteliales, células precursoras endoteliales y de músculo liso). Las moléculas de adhesión celular pueden provenir del conjunto de células sanguíneas circulantes. Por ejemplo, se espera que las células de músculo liso migren desde la parte sana restante de una capa medial. Una funcionalización de este tipo es el uso de polímeros bioactivos modificados para expresar dominios de adhesión basados en RGD (Arg-Gly-Asp) o REDV (Arg-Glu-Asp-Val) y la aplicación de una porosidad apropiada de tamaño nanométrico a sustratos bioabsorbibles. Con este objetivo, 60 los dispositivos están diseñados para mejorar la adhesión de las células endoteliales. En una realización, tanto las superficies internas como las externas de los andamiajes están funcionalizadas.

En un aspecto de la funcionalización, se proporciona un andamiaje para la adhesión material/tejido huésped. Esta funcionalización evita la colocación incorrecta de un andamiaje de modificación tisular de vasos sanguíneos. Se proporciona una porosidad de tamaño micrométrico a los sustratos biorreabsorbibles. Este aspecto se utiliza para mejorar la adhesión celular, tal como la adhesión celular endotelial. La funcionalización del andamiaje puede promover la regeneración del tejido intimal. En un caso, el andamiaje es capaz de implantarse de manera segura y eficiente en las arterias, manteniendo las propiedades mecánicas y elásticas adecuadas.

Los andamiajes de tejido de los vasos sanguíneos descritos en el presente documento son andamiajes biocompatibles, que son porosos (macroporosos o microporosos o nanoporosos) y que pueden proporcionar gradientes morfológicos y basados en materiales controlados. Las capas utilizadas en los andamiajes pueden tener una estructura que proporcione una organización a nivel de microestructura que facilite la invasión, proliferación y diferenciación celular que finalmente puede dar como resultado la regeneración de tejido total o parcialmente funcional. La capa o capas del andamiaje de tejido tienen una microestructura que puede, por ejemplo, permitir el crecimiento de tejido, la reparación de tejidos, la regeneración de tejidos y la investigación basada en células para el descubrimiento de agentes terapéuticos. En particular, el andamiaje proporciona una superficie o superficies que se han formado con dominios que interactúan con las células vivas para controlar el crecimiento.

Los andamiajes de tejido de vasos sanguíneos descritos en el presente documento incluyen aberturas celulares (por ejemplo, aberturas celulares que definen poros en una o más superficies) que varían en tamaño y forma. Ya sea de forma regular o irregular, el diámetro de la abertura celular puede estar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10.000 micrómetros. Por ejemplo, las aberturas celulares pueden ser de aproximadamente 5 micrómetros a 9.500 micrómetros; de aproximadamente 10 a 10.000 micrómetros; de aproximadamente 25 a aproximadamente 7.500 micrómetros; de aproximadamente 50 a 5.000 micrómetros; de aproximadamente 100 a aproximadamente 2.500 micrómetros; de aproximadamente 100 a aproximadamente 5.000 micrómetros; de aproximadamente 250 a aproximadamente 2.500 micrómetros; de aproximadamente 250 a aproximadamente 1.000 micrómetros; de aproximadamente 500 a aproximadamente 1.000 micrómetros; de aproximadamente 750 a aproximadamente 1.000 micrómetros; o intervalos entre los mismos. Las aberturas celulares pueden proporcionar vías para el crecimiento celular y la difusión de nutrientes. Las porosidades pueden controlarse y pueden variar de aproximadamente el 10 % al 95 % de porosidad. Debido a que las aberturas celulares y/o canales pueden tener diámetros en el intervalo de micrómetros, las capas y andamiajes útiles pueden describirse como microporosos.

Las características de los andamiajes de tejido de los vasos sanguíneos pueden controlarse para adaptarse a las aplicaciones deseadas seleccionando características para obtener las siguientes propiedades: gradiente a lo largo de tres ejes para el cultivo celular preferencial; canales que atraviesan el andamiaje para mejorar la invasión celular, la vascularización y la difusión de nutrientes; micropatrones de capas en la superficie para mejorar la organización celular; adaptabilidad del tamaño y forma de los poros; propiedades mecánicas anisotrópicas; estructura en capas de compuesto con un gradiente de composición polimérica para modificar la respuesta celular a diferentes materiales; mezclas de diferentes composiciones poliméricas para crear estructuras que tienen porciones que se degradan o reabsorben a diferentes velocidades; capas mezcladas o recubiertas con agentes bioactivos (o "compuestos") incluidos, pero sin limitación, factores biológicos, factores de crecimiento y similares; capacidad de hacer estructuras tridimensionales con microestructuras controladas; y ensamblaje con otros dispositivos o agentes médicos para proporcionar una estructura compuesta.

En algunas realizaciones, un andamiaje biocompatible incluye una estructura de poro sustancialmente controlable. Se pueden controlar las características seleccionadas del grupo que comprende composición, rigidez, arquitectura de poros y velocidad de bioabsorción. El andamiaje puede estar hecho de un polímero absorbible. Se puede aplicar una mezcla de polímeros para formar un gradiente de composición de una capa a la siguiente. En aplicaciones donde una composición es suficiente, el andamiaje proporciona un andamiaje biocompatible que puede tener variaciones estructurales a través de una o más capas que pueden imitar las características anatómicas del tejido. Las variaciones estructurales pueden dar como resultado una variación en la degradación a través del andamiaje. En particular, el andamiaje no depende de la fuerza radial para mantener su estructura.

En una divulgación, un método para la reparación o regeneración del tejido de los vasos sanguíneos incluye poner en contacto un primer tejido con un gradiente de poro del andamiaje en una ubicación en el andamiaje que tiene características apropiadas para permitir el crecimiento del tejido. El concepto de transición controlada en propiedades físicas y químicas, y/o características microestructurales en el andamiaje puede facilitar el crecimiento o la regeneración de tejido.

Los andamiajes son particularmente útiles para la generación de uniones de tejido entre dos o más capas de tejido. Para un sistema multicelular, un tipo de célula puede estar presente en un área del andamiaje y un segundo tipo de célula puede estar presente en un área separada del andamiaje. Los canales de administración pueden utilizarse para posicionar agentes, compuestos o células en ciertas regiones del andamiaje.

Los materiales usados para producir los andamiajes de tejido pueden ser adecuados para promover el crecimiento de líneas celulares adherentes, no adherentes, o cualquier combinación de las mismas.

- 5 En un caso, el material utilizado para producir el andamiaje comprende una lámina. La hoja puede ser sustancialmente plana. El material puede ser, al menos parcialmente, de una construcción estratificada. En un caso, el material comprende una capa interna y una externa, una capa que tiene una velocidad de absorción más alta que la otra capa. Las capas interna y externa pueden ubicarse adyacentes entre sí.
- 10 La capa externa interactúa o se une a la superficie interna de la capa medial de los vasos sanguíneos enfermos. La capa interna puede promover la regeneración de la capa íntima del vaso sanguíneo, y la capa externa puede promover el crecimiento de la capa medial del vaso sanguíneo en el andamiaje y controlar la proliferación celular de la capa medial. En una realización, la capa sintética se adhiere a la capa medial central.
- 15 El reclutamiento de las células deseadas para la regeneración tisular del vaso sanguíneo se puede lograr con elementos de señalización unidos al andamiaje. Este diseño incluye un andamiaje funcionalizado que aumenta la adhesión del andamiaje a la matriz extracelular y a las moléculas de adhesión celular (endotelial, precursores endoteliales y células de músculo liso). La funcionalización se puede lograr, por ejemplo, con el uso de polímeros bioactivos. Los ejemplos de polímeros bioactivos incluyen dominios de adhesión basados en RGD (Arg-Gly-Asp) y REDV (Arg-Glu-Asp-Val). Los elementos de señalización se complementan con la inclusión de poros de tamaño apropiado en el andamiaje. En un aspecto, los poros son nanométricos.

En una realización, el material es al menos parcialmente poroso para promover el crecimiento de tejido. Las capas interna y externa pueden tener diferentes densidades de poro. Las capas interna y externa pueden tener diferentes tamaños de poro. En un caso, al menos algunos de los poros forman al menos un gradiente parcial con densidad variable.

En otra realización, el material es al menos parcialmente poroso para promover el crecimiento de tejido. Las capas pueden tener una mayor densidad de poro en regiones seleccionadas. La región central puede tener una densidad de poro más alta que la región externa. En un caso, al menos algunos de los poros forman al menos un gradiente parcial de una región a la siguiente.

El material puede comprender un relleno antiadhesivo que llena al menos algunos de los poros. El material puede comprender un recubrimiento antiadhesivo a lo largo de al menos parte de la superficie del material. Como alternativa, un material usado para promover la unión y enlace tisular puede usarse con el andamiaje.

Como se observa, los poros pueden tener diferentes dimensiones, las capas pueden tener diferentes espesores, y las capas pueden tener diferentes composiciones, todas las cuales varían las características de curación y biodegradación. En ese caso, el método de hacer el andamiaje se puede realizar: por extrusión de un primer polímero biocompatible para formar una primera capa o superficie; formando poros en la primera capa o superficie; por extrusión de un segundo polímero biocompatible para formar una segunda capa o superficie; formando poros en la segunda capa o superficie; y uniendo la primera capa o superficie a la segunda capa o superficie para producir un andamiaje de tejido. Las capas tienen forma cilíndrica para regenerar o reparar el tejido de los vasos sanguíneos. El andamiaje de tejido puede diseñarse con crecimiento y remodelación de tejido de vasos sanguíneos controlados para alterar permanentemente las propiedades mecánicas del tejido.

Cuando se obtiene una capa, en lugar de hacerse, los métodos para hacer el andamiaje de tejido pueden requerir simplemente proporcionar una capa dada que después se une (por ejemplo, se une de manera reversible o irreversible por fuerzas mecánicas o químicas), si se desea, a otra capa y/o se procesa para incluir uno o más poros de un tamaño y disposición determinados. La única capa proporcionada (o múltiples capas adherentes) puede someterse entonces a un proceso (por ejemplo, ablación con láser, punzonado o similares) que forma poros dentro de la capa o capas. Por consiguiente, cualquiera de los métodos puede realizarse proporcionando una capa biocompatible dada, en lugar de producirla mediante una extrusión o un proceso de tipo extrusión. Las capas utilizadas en las capas del andamiaje también se pueden producir utilizando técnicas de fundición, moldeo por inyección, electrohilado o recubrimiento por inmersión.

Los andamiajes de tejido de los vasos sanguíneos incluyen una capa que es biocompatible. Una capa biocompatible es una que, por ejemplo, puede residir al lado del tejido biológico sin dañar el tejido de manera apreciable. Como se señaló anteriormente, la capa o capas utilizadas en los andamiajes incluyen poros (por ejemplo, pasos abiertos de una superficie de la capa a otra) que permiten el crecimiento de tejido y/o la infiltración celular.

Los andamiajes pueden ofrecer una combinación de porosidad controlada, alta resistencia y contenido de material

específico, y pueden tener una o más de las siguientes ventajas. Incluyen poros o estructuras porosas que estimulan la integración tisular y reducen la inflamación; pueden reducir el riesgo de rechazo con tejido adyacente (esto es especialmente cierto con andamiajes que tienen una superficie lisa y bordes atraumáticos (por ejemplo, lisos, cónicos o redondeados); pueden simular las propiedades físicas del tejido de los vasos sanguíneos que se está reparando o reemplazando, que se espera que promueva una curación más completa y minimice la incomodidad del paciente; sus áreas de superficie se pueden reducir en relación con los dispositivos de la técnica anterior (tener una cantidad reducida de material puede disminuir la probabilidad de una respuesta inmunológica o inflamatoria). Además, los andamiajes con un perfil reducido pueden producirse e implantarse de una manera mínimamente invasiva; dado que son flexibles, pueden colocarse o implantarse a través de incisiones quirúrgicas más pequeñas. Los métodos también pueden producir andamiajes con propiedades ópticas mejoradas (por ejemplo, andamiajes a través de los cuales el cirujano puede visualizar más del tejido subyacente). Prácticamente, las técnicas de micromecanización que se pueden utilizar para producir los andamiajes son eficientes y reproducibles. Los andamiajes descritos en el presente documento deberían proporcionar una biocompatibilidad mejorada en una configuración de bajo perfil al tiempo que mantienen la resistencia requerida para el propósito previsto.

La capa está hecha de, o incluye, un material biocompatible que es biodegradable (es decir, se degrada dentro de un paciente humano dentro de un periodo de tiempo discernible (por ejemplo, en meses o años)). El material biocompatible es al menos parcialmente absorbible por el cuerpo. El material biocompatible puede comprender un polímero o copolímero absorbible tal como polímeros de tipo elastina (ELP), ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA), policaprolactona, polihidroxialcanoato o polifumarato y derivados de los polímeros anteriores.

Los andamiajes de tejido de vasos sanguíneos también pueden incluir un material biológico tal como colágeno, fibrina o elastina. Los materiales biológicos, tales como estos, pueden incorporarse en una o más de las capas ensambladas en el andamiaje (por ejemplo, como un componente de la capa o un recubrimiento sobre la misma), o pueden estar contenidos dentro de uno o más poros, vías o canales dentro del andamiaje.

Los materiales biocompatibles útiles en las capas pueden incluir; polímeros absorbibles tales como ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA), policaprolactona y polihidroxialcanoato, o copolímeros de los mismos (por ejemplo, un copolímero de PGA y PLA); o materiales basados en tejidos (por ejemplo, colágeno u otro material biológico o tejido obtenido del paciente que recibirá el andamiaje u obtenido de otra persona). Los polímeros pueden ser de la isoforma D, la isoforma L o una mezcla de ambas.

En el caso de un andamiaje de tejido de vasos sanguíneos hecho de múltiples capas, las diversas capas pueden ser del mismo material o de materiales diferentes. Por ejemplo, en el caso de un material absorbible, el material de las capas puede seleccionarse para tener velocidades de absorción variables.

En una realización, el material biocompatible tiene una pluralidad de células. El material biocompatible puede tener una pluralidad de células y una o más de las células en la pluralidad de células tienen un diámetro, medido a lo largo del eje más largo de la célula, de aproximadamente 10 a aproximadamente 10.000 micrómetros. El material biocompatible puede tener una pluralidad de células y una o más de las células de la pluralidad son esencialmente cuadradas, rectangulares, redondas, ovaladas, sinusoidales o con forma de rombo.

El grosor de una o más de las capas dentro del andamiaje es aproximadamente o menos de aproximadamente 0,004 pulgadas. Por ejemplo, el andamiaje se puede formar a partir de una o más capas, que pueden tener el mismo o diferente espesor. Por ejemplo, las capas pueden ser de 0,003 pulgadas (75 μm) o menos; 0,002 pulgadas (50 μm) o menos; o 0,001 pulgadas (25 μm). Como se señaló, un andamiaje dado puede incluir más de una capa y el espesor total del andamiaje puede variar enormemente, dependiendo de su aplicación prevista.

El andamiaje de tejido puede comprender regiones de unión, que pueden adaptarse para recibir suturas, grapas o similares. Además, las capas individuales para el andamiaje de tejido pueden tener regiones de alineación para garantizar que los poros de las capas coincidan correctamente.

Las aplicaciones médicas para los andamiajes de tejido de vasos sanguíneos descritos anteriormente pueden incluir, pero sin limitación, reparación y regeneración de vasos sanguíneos enfermos o dañados. Con referencia a la **FIG. 1**, un vaso sanguíneo enfermo podría referirse a un vaso sanguíneo durante cualquiera de las etapas de la aterosclerosis. La reparación del vaso sanguíneo podría iniciarse ahuecando el vaso sanguíneo mediante varias técnicas, por ejemplo, angioplastia con balón, endarterectomía quirúrgica o cerrada o endovascular, o aterorreducción de la placa aterosclerótica radical. Se proporciona una representación de los resultados de algunas de estas técnicas en la **FIG. 2**. Después de la angioplastia (alteración de la placa por un balón) o ahuecamiento (ablación circunferencial de la placa) del vaso sanguíneo aterosclerótico, se coloca un andamiaje de tejido del vaso sanguíneo como se describe dentro del vaso sanguíneo para llenar los planes de disección, incluso la superficie o una placa alterada, y promover la regeneración y curación de los tejidos de los vasos sanguíneos.

En algunos casos, la modificación tisular de los vasos sanguíneos se puede usar para complementar o reemplazar los injertos de vasos sanguíneos. En un enfoque, la divulgación combina modificación de tejidos y biomateriales diseñados con enfoques mínimamente invasivos para la reparación o terapia de vasos sanguíneos. El método también divulga una solución *in situ* para la regeneración de las arterias de un paciente. En un aspecto, se preserva la función del vaso regenerado.

En un método, el método usa biomateriales avanzados en un estado amorfo a conformar *in situ* mediante técnicas endovasculares. Esto podría reducir aún más la complejidad y el coste asociado con los enfoques actuales de modificación tisular, para resolver las dificultades técnicas de conformar y administrar un producto o dispositivo preformado en el lecho vascular. Otra ventaja de este método es el uso de tecnología de modificación tisular *in vivo* sin la necesidad de manipulación *in vitro* de células y tejidos. En un aspecto, el dispositivo de modificación tisular de los vasos sanguíneos tiene la resistencia al estallido y la resistencia a la fatiga para mantener patente el lumen arterial, ya que se sostiene por los restos de la pared arterial. En otro aspecto, el nuevo endotelio está formado por las propias células del huésped y no son trombogénicas ni inmunoógenas.

En una realización, el dispositivo proporciona un medio para regenerar una capa íntima funcional y elástica de arterias enfermas después de la interrupción, ablación o eliminación de su placa aterosclerótica. La eliminación parcial o total de la placa se logrará mediante tecnología quirúrgica o endovascular y el hueco se rellenará mediante un andamiaje reabsorbible que, una vez implantado, será sembrado por las células circulantes y rellenado por las células de la pared arterial nativa, lo que eventualmente permitirá que se forme una nueva capa íntima arterial *in situ*.

En algunas realizaciones, la capa sintética estará formada por una película delgada de un andamiaje hecho de un polímero (BRP) biocompatible, reabsorbible (natural o sintético), adecuado para la aplicación médica humana, en solitario o en compuesto con otros polímeros naturales o sintéticos biodegradables para aumentar la adhesividad y el soporte. El BRP se puede funcionalizar con la adición de péptidos de señalización, proteínas o fármacos para lograr una característica "inteligente", para lo cual pueden modular la orientación celular, la reacción inflamatoria y la biocompatibilidad a largo plazo. El BRP estará compuesto, antes (preformado en un laboratorio) o dentro del despliegue (aplicación "in vivo") de una estructura porosa. Un ejemplo de material adecuado para la capa sintética son polímeros recombinantes de tipo elastina (ELRP).

En algunas realizaciones, el andamiaje de hidrogel está en forma líquida antes de la administración. En ciertos aspectos de la invención, el andamiaje de hidrogel experimenta un cambio de fase (por ejemplo, solidifica o forma una capa de gel) a cierta temperatura (por ejemplo, es "sensible a la temperatura" o "sensible al calor"). En una realización preferida, esta temperatura es la temperatura corporal. En algunas realizaciones, la capa sintética experimenta un cambio de fase en presencia de un determinado producto químico o compuesto. En algunas realizaciones, la capa sintética experimenta un cambio de fase después de un periodo de tiempo después de la aplicación a un tejido o vaso. En realizaciones preferidas, el andamiaje de hidrogel experimenta un cambio de fase después de la aplicación al vaso o tejido. Una vez administrado en el vaso, el líquido puede experimentar un cambio de fase o solidificación para formar un andamiaje más estable en el vaso como un hidrogel o sólido. Este líquido puede fraguarse automáticamente una vez inyectado en el vaso, o puede necesitar interactuar con un producto químico adicional para fraguar después de la inyección.

La capa sintética puede almacenarse en varias formas, incluso en forma líquida. La capa sintética también puede liofilizarse, deshidratarse o solidificarse para almacenamiento y/o conservación.

Los siguientes ejemplos tienen fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención que se define por las reivindicaciones adjuntas.

50 EJEMPLO 1

Sustitución de una capa arterial interna enferma con una capa íntima sintética

La tecnología actual para endarterectomía mecánica cerrada permite la eliminación parcial (central) de una placa obstructiva. Este Ejemplo proporciona la posibilidad de expandir la aterectomía a una ablación "radical" de la placa y la íntima enferma mediante la ablación extensiva de la placa aterosclerótica hasta la capa externa de la media. El segmento enfermo se reemplaza entonces con una capa íntima sintética (SIL) o una capa elástica interna sintética (SIEL) (FIG. 2). La SIL o SIEL no están destinadas a la "endoprótesis" de la arteria. Por el contrario, su objetivo es reemplazar el área enferma y rígida con un andamiaje inteligente blando y compatible. Este es un ejemplo de modificación tisular *in situ*, donde un biomaterial degradable inteligente impulsa la regeneración de tejido que posee anatomía nativa, mientras desaparece durante el proceso de regeneración.

EJEMPLO 2

Producción de una capa íntima sintética (SIL) o capa elástica interna sintética (SIEL) como un cilindro de pared delgada de material de andamiaje biocompatible y bioabsorbible

5 El método proporcionado a continuación produce un andamiaje biorreabsorbible delgado (<100 µm), bioactivo, selectivamente poroso: El andamiaje puede usarse como un hidrogel inyectable o como un compuesto en estructuras preconformadas que pueden desplegarse en contacto con la capa medial sana de la arteria como una nueva lámina elástica interna.

10 Se pueden usar dos enfoques técnicos diferentes:

Enfoque A: Una SIL o SIEL estructurada (en cilindros y láminas) hecha de materiales compuestos puede desplegarse como un dispositivo completo, aún moldeable, en la arteria endarterectomizada.

15 Enfoque B: Un andamiaje inyectable se puede conformar in situ en la SIL o SIEL mediante deposición o pulverización y modelado secundario del andamiaje.

20 Las características de este material de andamiaje incluyen elasticidad para el cumplimiento de la pulsatilidad arterial, resistencia al esfuerzo cortante y absorción laminar progresiva. En la realización preconformada, este andamiaje es cilíndrico o tubular y se retiene por sí mismo debido a las propiedades adhesivas que permitirán el mantenimiento de la estructura con un espesor mínimo. En la segunda realización inyectable, las mismas características mecánicas del andamiaje se logran mediante pulverización y modelado del andamiaje de gelificación "in vivo". La interconexión del material, modificado con la porosidad deseada, con el tejido huésped asegura el biomaterial a la pared arterial del

25 huésped. El despliegue del andamiaje en forma preconformada o inyectable se realiza mediante técnicas quirúrgicas y endovasculares.

30 En el Enfoque A, se desarrollan dispositivos tubulares con porosidad modificada y propiedades mecánicas fisiológicas y hechos de polímeros o proteínas naturales o recombinantes. El dispositivo tubular está acoplado con otros elementos sintéticos o naturales en materiales compuestos. Se pueden considerar diferentes tecnologías de proceso para la realización de andamiajes de forma cilíndrica: El objetivo de las técnicas es crear materiales capaces de resistir el estrés mecánico a largo plazo y de presentar elementos bioactivos. En algunas tecnologías de proceso, los elementos

35 bioactivos están presentes en proteínas recombinantes o materiales compuestos. En el Enfoque B, los materiales termogelificantes, inyectables o el polímero que puede tener elementos bioactivos se aplican usando dos métodos. En el primero, la pulverización se realiza utilizando catéteres especialmente diseñados y gelificación in situ sobre la superficie arterial. En el segundo, se realiza una conformación mecánica secundaria de los moldes de andamiaje inyectados, con el objetivo de obtener una estructura hueca grande y regular.

40 La canalización y conformación in situ del material solidificado se realiza utilizando tecnología innovadora (es decir, catéteres) y dispositivos de aterectomía mecánica comúnmente utilizados en la práctica clínica. En un método, un dispositivo de aterectomía modificado apropiadamente elimina el segmento enfermo y también se usa para canalizar

EJEMPLO 3

Enfoque A: Una SIL o SIEL estructurada - Síntesis y administración

50 Una capa sintética cilíndrica o en espiral hecha en una lámina delgada (<100 µm) o una construcción de malla de fibra (por ejemplo, múltiples capas para formar una estructura porosa tridimensional) de un polímero biocompatible, reabsorbible (natural o sintético) (por ejemplo, BRP). La estructura puede estar hecha de múltiples capas de los polímeros funcionalizados igual o de manera diferente o en combinación con fibras de bobinado hechas de un

55 despliegue más grueso o se produce un BRP diferente. Las mallas de fibra se sintetizan directamente en el catéter de administración (balón o catéteres expandibles) mediante electrohilado u otra tecnología de despliegue y se administran permitiendo un contacto completo y total con la pared interna del vaso (**FIG. 11**). Se puede añadir fibrina en la estructura o desplegarse en solución como un pegamento biológico para aumentar la adhesión del dispositivo y evitar el colapso o el plegado interior. Los cilindros se estabilizan con redes metálicas especiales que quedan temporalmente

60 en la arteria (**FIG. 3**).

La nanoporosidad y la funcionalización del andamiaje se diferencian entre la superficie interna y la superficie externa.

La superficie interna es menos porosa que la superficie externa. La superficie interna comprende moléculas de señalización intracelular para receptores de células circulantes (por ejemplo, una biomolécula que comprende dominios de adhesión basada en REDV (Arg-Glu-Asp-Val)). La superficie externa tiene una mayor porosidad que la superficie interna para acomodar el crecimiento y la unión de las células de músculo liso a la estructura trabecular del andamiaje. La superficie externa comprende moléculas de señalización específicas (por ejemplo, una biomolécula que comprende dominios de adhesión basados en RGD (Arg-Gly-Asp) para estimular el crecimiento y la unión de las células del músculo liso a la estructura trabecular. La estructura interna y externa diferencial se genera mediante síntesis y unificación de dos cilindros con diferentes conformaciones de andamiaje (**FIG. 3**). Se puede usar otra tecnología de síntesis. En aspectos preferidos, los cilindros de lámina tendrán diámetros variables que varían de 2,5 a 40 mm.

La capa sintética se conservará en estado seco o solución húmeda, esterilizada y podrá conservarse en el estante. Se conservará como un cilindro a montar en un sistema de administración. Como alternativa, el dispositivo se premontará en un sistema de administración. La capa sintética será elástica, moldeable por un sistema de administración de balón y capaz de mantener un estado expandido (por ejemplo, evitando el colapso) adhiriéndose a las paredes de la capa interna del vaso sanguíneo. La adherencia puede ser asistida a través de la combinación de fibrina o pegamento biológico con la capa sintética. Esta fibrina o pegamento biológico se puede añadir como parte de un andamiaje de materiales compuestos adherido a su superficie externa, o se puede añadir a la capa sintética o al vaso sanguíneo durante la administración.

La capa del dispositivo cilíndrico mantendrá su forma fabricada antes de la implantación (por ejemplo, durante el envío y el almacenamiento antes del uso) y después de la implantación. El dispositivo cilíndrico implantado se unirá a la pared arterial nativa y evitará el colapso, la ruptura y la migración. La propiedad elástica del material del andamiaje permitirá que el dispositivo cilíndrico cumpla con la expansión sistólica de la arteria, asegurando así una forma trifásica de la onda Doppler distal, según lo evaluado a intervalos fijos en la experimentación *in vivo* por sondeo con ultrasonidos Doppler. Esta característica estructural será retenida por el espesor más delgado de la lámina de andamiaje, idealmente aproximadamente de 20 a 40 μm .

Después de la implantación, el andamiaje estará poblado por células huésped, las células del músculo liso migrarán desde la superficie externa y las células precursoras endoteliales (EPC) o las células endoteliales (CE) en la superficie interna. Se medirá la reacción inflamatoria crónica y los niveles de integración total mediante la reconstitución de una capa íntima. La implantación exitosa del dispositivo se parecerá a una íntima nativa.

La capa sintética se administrará en la posición deseada mediante exposición quirúrgica, como en la intervención quirúrgica de endarterectomía arterial. Como alternativa, los dispositivos se administrarán en la posición deseada mediante sistemas de administración endovascular, por ejemplo, introductores y catéteres con balón. Estos aseguran una administración eficiente y precisa mientras mantienen la integridad de los andamiajes en todo el proceso de implementación. Las capas sintéticas estarán disponibles en seco o como solución húmeda. Las capas sintéticas se esterilizarán durante el proceso sintético y mantendrán la esterilidad hasta la implantación. La capa sintética comprende láminas de malla de fibra simples o múltiples.

La capa sintética se administrará a través de un catéter de balón en el que se premontará el dispositivo. La capa sintética se administrará sin entrar en contacto con las superficies del sistema arterial antes del área objetivo. El sistema de administración asegurará una administración precisa, a través de marcadores (por ejemplo, marcadores radiopacos) establecidos e indicando con precisión los bordes de un dispositivo no radiopaco. La liberación completa se realizará sin ningún accesorio del dispositivo con el catéter/dilatador de suministro o la hoja introductora de administración (**FIG. 4A**).

Un sistema para otorgar puede ser la endoprótesis de la capa sintética temporalmente. El sistema se eliminará después de la adhesión de la capa sintética a la pared arterial. Este sistema estará formado por una malla metálica expandible que se dejará en su lugar y se recuperará avanzando una lámina. Esta malla metálica está tratada para que no adhiera, rompa o desplace la capa sintética en ninguna de sus maniobras (**FIG. 4B**).

Las capas de malla del andamiaje o los cilindros preformados comprenden láminas de malla de fibra simples o múltiples. El andamiaje se puede sintetizar directamente en el balón de administración (**FIG. 4A**) mediante electrohilado o sintetizarse como mallas cilíndricas (**FIG. 4B**) y se puede montar en un sistema de administración en expansión como una red metálica, para retraerse y retirarse al finalizar la administración.

EJEMPLO 4**Enfoque B: Un andamiaje inyectable - Síntesis y administración**

Se divulgan andamiajes poliméricos sensibles a la temperatura, reabsorbibles, inyectables en forma de hidrogeles, que se administran en estado líquido mediante catéteres especialmente diseñados. El líquido experimenta un cambio de fase a un hidrogel de andamiaje polimérico después de la inyección a temperatura corporal.

- 5 La estructura de estos andamiajes (por ejemplo, capas inyectables sintéticas) se modelan posteriormente mediante dispositivos de aterectomía mecánica con balón o calibrada para alcanzar el espesor deseado y un lumen coherente del vaso. Como alternativa, se realizará un despliegue de "doble fase", para parecerse a la capa sintética preformada descrita anteriormente. Se generan catéteres de pulverización especiales y balones compatibles con moldeo (**FIG. 5**).
- 10 La capa sintética es un hidrogel sensible a la temperatura aplicado en un balón de administración especialmente diseñado en su fase líquida. El hidrogel se solidificará sobre el balón desinflado en una cantidad y ancho definidos, calculados sobre la base de la cantidad y el ancho finales deseados en el diámetro del balón inflado y la arteria objetivo. El gel sensible a la temperatura se puede colocar en el balón mediante máquinas de pulverización que pueden estratificar las dos capas diferentes de hidrogeles sensibles a la temperatura, que contienen diferentes moléculas de señal, una, interna, con receptores de células progenitoras endoteliales específicas (REDV), la otra, externa, con los receptores específicos de las células del músculo liso conectivo (RGD). El balón se inflará, cuando se use, con una solución salina fría para revertir el hidrogel a una fase líquida o semi-líquida. El andamiaje rehidratado se aprieta entre el balón inflado y la pared interna arterial, donde se solidificará hasta su conformación final en la arteria.
- 15
- 20 Esta tecnología se dirigirá al tratamiento de lesiones aisladas, así como difusas, y el despliegue estará influenciado por la longitud de los sistemas de administración. La capa inyectable sintética variará de 2 a 30 cm dependiendo del tamaño de la lesión.

El hidrogel será estable y se conservará en un vial estéril a temperatura ambiente o temperatura refrigerada moderada.

- 25 Desde este vial, en las aplicaciones endovasculares, el polímero en fase líquida se transferirá asépticamente al sistema de administración donde puede dejarse deshidratando. En la aplicación de cirugía abierta, el sistema de administración será un sistema de pulverización manual, como para aplicaciones nasales/orales. En una realización, las tapas de pulverización se bloquearán con respecto al vial de conservación.
- 30 Una vez que el hidrogel se despliega y se solidifica, el andamiaje será resistente a la migración temprana y tardía, a la ruptura, al corte con embolización distal. Después de la implantación, el andamiaje estará poblado por células huésped, las células del músculo liso migrarán desde la superficie externa y las células precursoras endoteliales (EPC) o las células endoteliales (CE) en la superficie interna. Se medirá la reacción inflamatoria crónica y los niveles de integración total mediante la reconstrucción de una capa íntima. La implantación exitosa del dispositivo se parecerá a una íntima interna nativa (**FIG. 11**).
- 35

El hidrogel se administrará en la posición deseada desplegándose con un dispositivo de pulverización directamente sobre la superficie arterial. Como alternativa, el hidrogel se administrará mediante un sistema de administración específicamente endovascular (por ejemplo, un introductor o un catéter con balón). El método de entrega asegurará

- 40 una administración eficiente y precisa a la pared arterial. El hidrogel estéril, en fase líquida, se almacenará y se transferirá a los sistemas de pulverización asépticamente.

Dispositivo de administración de andamiaje inyectable y Método 1

- 45 El sistema de administración es un catéter con balón. Los catéteres se diseñarán con dos balones de doble compatibilidad que asegurarán el bloqueo del flujo por debajo y por encima del segmento arterial a tratar (**FIG. 6**). La porción del catéter entre estos dos balones tiene micro-orificios que permitirán que el hidrogel RBP en fase líquida (por ejemplo, polímeros recombinantes de tipo elastina (ELRP)) se pulverice sobre la superficie interna arterial. El segmento de pulverización se producirá en diferentes longitudes para cumplir con diferentes longitudes de lesiones, por ejemplo,
- 50 de 2 a 30 cm. Este procedimiento puede realizarse en combinación con una tecnología segura de "colocación de endoprótesis temporal".

El andamiaje se administra en fase líquida mediante un segmento de catéter con ventana entre los dos balones de doble compatibilidad. Este sistema de administración diseñado permite la administración segura de una formulación

55 de hidrogel RBP autoestable sensible a la temperatura (por ejemplo, experimenta un cambio de fase a la temperatura corporal) de un andamiaje, mientras bloquea el flujo en el segmento arterial a tratar, para otorgar tiempo para un cambio de fase, solidificación o reacción del hidrogel de andamiaje.

Dispositivo de administración de andamiaje inyectable y Método 2

- 60 Como alternativa, el uso de la tecnología actualmente disponible como un cable con un balón compatible en su parte superior (por ejemplo, Guardwire®, Medtronic Inc) y un balón de 2 lúmenes (por ejemplo, The Dual lumen Fogarty

balloon®) se utilizará para obtener la exclusión del flujo sanguíneo en el segmento de la pared arterial a tratar. Se insertará un catéter con orificios en la porción distal para una extensión de amplio alcance (de 1,5 a 30 cm de longitud) sobre el cable protector para pulverizar el polímero inyectable (FIG. 7).

5 Dispositivo de administración de andamiaje inyectable y Método 3

Otro sistema de despliegue alternativo para un hidrogel sensible a la temperatura es a través de un catéter de tres balones, que tiene dos balones hemostáticos proximales y distales, compatibles y un balón central, que será semi-compatible, con diferentes características de compatibilidad en su parte para llenar espacios horizontalmente sin
 10 aumentar su diámetro nominal (FIG. 8A). Este balón estará recubierto por el andamiaje de hidrogel RBP sensible a la temperatura en la fase líquida y fría, y dejará que el sistema se caliente para llevar el andamiaje a una fase de gel, a una cantidad y ancho deseados y calculados (FIG. 8B). Este balón se inflará con líquido frío para que el andamiaje de hidrogel vuelva a una fase semi-líquida, para lo cual será empujado y apretado por el balón dilatador, entre la superficie del balón y la pared arterial interna (no tocada por el balón con un diámetro ligeramente superior al diámetro nominal
 15 máximo del balón completamente expandido (FIG. 8C). En esta maniobra, a temperatura corporal, todo el sistema se calentará, haciendo que el andamiaje de hidrogel recupere su fase de gel, sobre la cara interna de la arteria (FIG. 8D). La FIG. 8E muestra el hidrogel de andamiaje depositado con éxito en un cilindro. El hidrogel se tiñe con azul de metileno.

20 EJEMPLO 5

Funcionalización de andamiajes para obtener sustratos inteligentes y eficientes para la regeneración de tejido.

Los andamiajes comprobados como biocompatibles se modifican para mejorar su capacidad de actuar como
 25 pegamento biológico, promover la migración y la confluencia de las células endoteliales y anclar las células progenitoras endoteliales circulantes.

El objetivo de la funcionalización es aumentar las características de biopegamento (es decir, adherente) de los materiales, maximizando la adhesión a la matriz extracelular y a las moléculas de adhesión celular (células
 30 endoteliales, precursores endoteliales y células del músculo liso). La adherencia de subconjuntos seleccionados de células da como resultado el crecimiento de tejido modificado. Si bien se espera que las células endoteliales y los precursores endoteliales se extraigan del grupo de células sanguíneas circulantes, se espera que las células del músculo liso migren de la parte sana restante de la capa medial. Un aspecto de la funcionalización puede comprender el uso de polímeros bioactivos para inhibir la proliferación incontrolada de células del músculo liso de la media. La
 35 adherencia seleccionada se logra, por ejemplo, con la aplicación de polímeros bioactivos modificados para expresar dominios de adhesión basados en RGD (Arg-Gly-Asp) o REDV (Arg-Glu-Asp-Val) y/o la aplicación de la porosidad apropiada de tamaño nanométrico a sustratos biorreabsorbibles, para construir dispositivos destinados a mejorar la adhesión celular endotelial. Tanto las superficies internas como las externas de los andamiajes están funcionalizadas.

Otro aspecto de la funcionalización se refiere a la estrategia para la adhesión del material/tejido huésped con el fin de
 40 mantener la adherencia del SIL o SIEL preconformado del Enfoque A al vaso sanguíneo. La SIL o SIEL preconformada es un cilindro de pared delgada y, por lo tanto, no dependerá de la fuerza radial para mantener su estructura. Para este objetivo, la estrategia implica la aplicación de porosidad de tamaño micrométrico a los sustratos biorreabsorbibles. Esta tecnología de funcionalización mejora la adhesión de las células endoteliales. Los materiales
 45 funcionalizados descritos anteriormente aumentan las propiedades adhesivas generales de la SIL o SIEL de este ejemplo.

EJEMPLO 6

50 **Validación de composiciones y métodos de modificación tisular de vasos sanguíneos in vitro e in vivo.**

Todos los materiales propuestos se someten a una caracterización *in vitro* completa y se prueban tanto por métodos toxicológicos convencionales como por una evaluación de biocompatibilidad de material más profunda, a través de la
 55 investigación de la interacción de células mononucleares, macrófagos y células endoteliales, tanto en monocultivo como cocultivo, midiendo la liberación de moléculas inflamatorias y quimioatrayentes, fenotipo celular, proliferación, expresión de proteínas extracelulares, expresión génica y también usando métodos histológicos convencionales. Se determina la idoneidad para la modificación tisular in situ. Se mide la cinética de la repoblación celular y las propiedades funcionales de las células dentro del biopolímero o biopolímeros y se analiza la expresión de moléculas de adhesión en las células incrustadas en el biopolímero. Se evalúa el estado de adhesión, proliferación y activación de las células
 60 endoteliales, las células progenitoras endoteliales y las células del músculo liso. Los análisis histoquímicos se utilizan para identificar las células viables y funcionalmente activas a través de la captación de LDL, Hoechst/TUNEL y la tinción de anexina V. La trombogenicidad tanto de los biomateriales funcionalizados con o sin semillas de EC que se

utilizarán para el lumen se evalúa midiendo la activación plaquetaria y la activación por contacto a través de citometría de flujo, coagulometría y el uso de plasma acetilado que contiene plaquetas de protrombina.

Los materiales propuestos de los enfoques A y B se prueban *in vivo* en modelos animales usando conejos macho blancos New Zealand y cerdos Landrace. Hay 3 fases de la prueba *in vivo*: Fase de preparación del modelo, fase de prueba principal y prueba animal de grado GLP.

Fase 1 - Fase de preparación del modelo

- 10 La fase de preparación del modelo comprende la configuración del modelo de control y las técnicas de implantación del andamiaje. El modelo de control consiste en la adaptación de un modelo de reestenosis ya establecido mediante angioplastia transluminal percutánea, modelo de denudación intimal inducida por balón de las arterias ilíacas y la aorta. Este modelo comprende dos intervenciones. La primera intervención está dirigida a producir lesiones obstructivas crónicas. La segunda intervención es la extirpación quirúrgica de la hiperplasia intimal obstructiva inducida. Esto se logra utilizando endarterectomía en la fase experimental anterior y mediante tecnología endovascular en los experimentos preclínicos de buenas prácticas de laboratorio utilizando aterectomía mecánica o láser. Estas técnicas ejercen acciones fotoquímicas y fotomecánicas, con una profundidad de disipación de energía de aproximadamente 50 µm e inducción de menos trauma en la pared externa arterial en comparación con la endarterectomía mecánica. La ablación se extiende más allá de la parte media "sana" de la capa medial como en el concepto de "aterorreducción radical de la arteria". Esta fase de preparación demuestra la viabilidad, fiabilidad y reproducibilidad del modelo experimental.

En esta primera fase, este modelo de control se ve desafiado por un modelo aún inexplorado y se centrará en la inducción de la denudación de la íntima arterial por xenorreacción inmunitaria de acuerdo con un nuevo modelo propuesto por F. Serino y S. Miyagawa. Esto se compara con el modelo consolidado de lesión intimal con balón. Esta configuración permite realizar la fase de lesión y la fase de implantación del andamiaje en el mismo entorno, con una reducción significativa de la utilización y el sufrimiento de los animales. Se muestra que este modelo es fiable, eficiente y competitivo con el clásico y, por lo tanto, es la base para las siguientes fases experimentales en animales.

30 *Fase 2 - Fase de prueba principal*

La fase de prueba principal es un estudio de viabilidad y un estudio de eficacia en modelos animales pequeños y grandes (es decir, un cerdo). Primero, se realiza un estudio de viabilidad de la implantación del andamiaje en conejos para evaluar la respuesta inflamatoria y la trombogenicidad de los candidatos al andamiaje. Este estudio de viabilidad se realiza en materiales desnudos y funcionalizados con estudios de eficacia a corto y a largo plazo, realizados primero en modelos de conejo. A partir de los datos, se selecciona un par de candidatos a andamiaje de cada enfoque y además se refinan y escalan a tamaños de vasos humanos para los experimentos a largo plazo en modelos animales grandes.

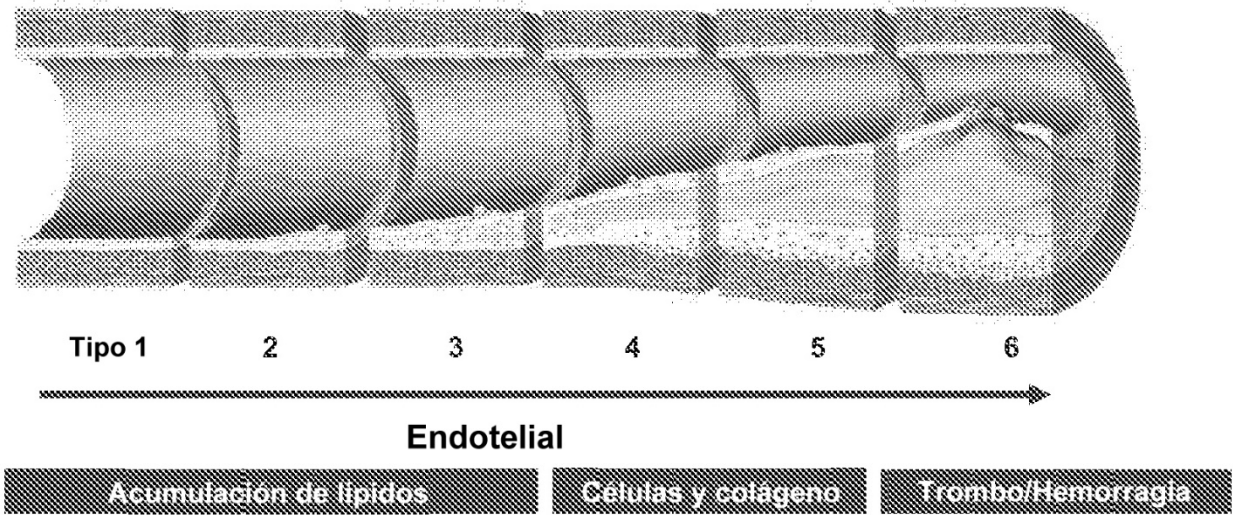
40 La **FIG. 9** muestra la malla de fibra de un andamiaje bioreabsorbible (en este caso, un polímero de tipo elastina recombinante) administrado y autorretenido en la aorta de conejo nativa. En la FIG. 9A, la malla de polímero se aplicó sin presión sobre la aorta nativa. El ácido arginilglicilapártico (péptidos RGD) sobre la superficie externa del andamiaje se une fuertemente a la capa interna de la aorta. En la FIG. 9B, la malla de polímero se desplegó con un balón inflado a baja presión (2 atm). Los resultados muestran una adhesión completa y total del andamiaje bioreabsorbible a la pared arterial.

Se desplegó un hidrogel de polímero de tipo elastina con péptidos RGD sobre la superficie externa en la aorta de conejo nativo, mediante un catéter con balón, a baja presión de inflado en ausencia de una fuerza de estiramiento aplicada sobre el tejido. La unión resultante del hidrogel a la aorta se muestra en la **FIG. 10**. La capa delgada de hidrogel está adaptada intacta y unida firmemente a la pared arterial, actuando como una lámina elástica interna sintética. En la **FIG. 11**, se muestra que una SIL/SIEL producida como se describe en esta solicitud se sintetiza, se despliega y se retiene en una arteria normal animal y conserva un aspecto, dimensión y elasticidad similares a la natural (subyacente).

REIVINDICACIONES

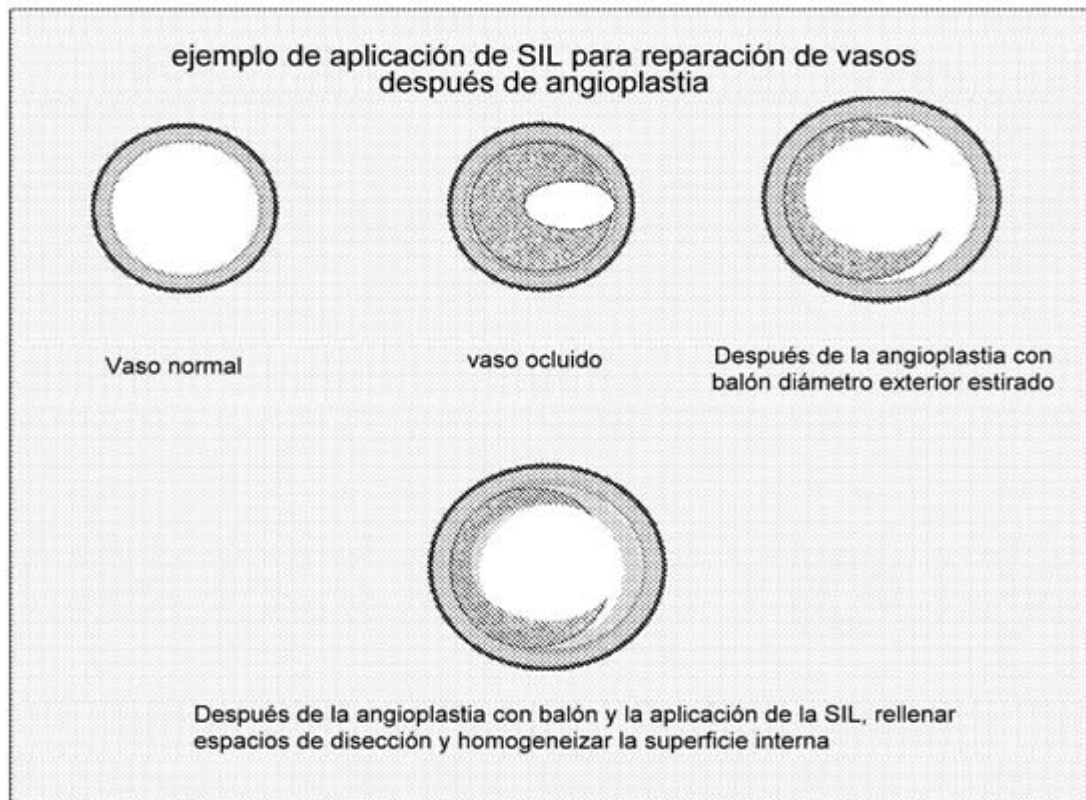
1. Un andamiaje de capa sintética para reconstruir una capa íntima enferma de una arteria, que comprende:
- 5 una capa íntima elástica sintética biocompatible, bioreabsorbible, desplegable en la superficie interna de una arteria enferma,
- 10 donde la capa íntima elástica sintética es una capa de polímero con un espesor menor de 0,004 pulgadas (100 μm);
- 10 donde la capa íntima elástica sintética tiene poros para permitir que la superficie externa se adhiera a la pared de la superficie interna de la arteria enferma tras la administración en la arteria y para permitir el crecimiento celular tras la administración en la arteria, donde el diámetro de los poros está entre 1 a 10.000 micrómetros;
- 15 donde la capa íntima elástica sintética es bioabsorbible con el tiempo tras la administración en la arteria; y
- 20 donde la capa íntima elástica sintética bioabsorbible es capaz de reemplazarse por una capa íntima recién reconstruida como resultado del crecimiento celular y la adherencia de la superficie externa de la capa íntima elástica sintética bioabsorbible a la pared de la superficie interna de la arteria.
2. Un andamiaje de capa sintética de acuerdo con la reivindicación 1, donde al menos algunos de los poros forman al menos un gradiente parcial de una región de la capa de polímero a la siguiente.
3. Un andamiaje de capa sintética de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un relleno
- 25 antiadhesivo que llena al menos algunos de los poros.
4. Un andamiaje de capa sintética de acuerdo con la reivindicación 1, donde la capa íntima elástica sintética comprende un polímero o copolímero absorbible seleccionado de polímeros de tipo elastina (ELP), ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA), policaprolactona, polihidroxialcanoato, polifumarato y derivados de cada
- 30 uno de los mismos.
5. Un andamiaje de capa sintética de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además un material biológico seleccionado de colágeno, fibrina y elastina.
- 35 6. Un andamiaje de capa sintética de acuerdo con la reivindicación 1, donde la capa de polímero tiene un espesor inferior a 0,002 pulgadas (50 μm).
7. Un andamiaje de capa sintética de acuerdo con la reivindicación 1, donde la capa de polímero tiene un
- 40 grosor de 0,001 pulgadas (25 μm).

Progresión de la aterosclerosis

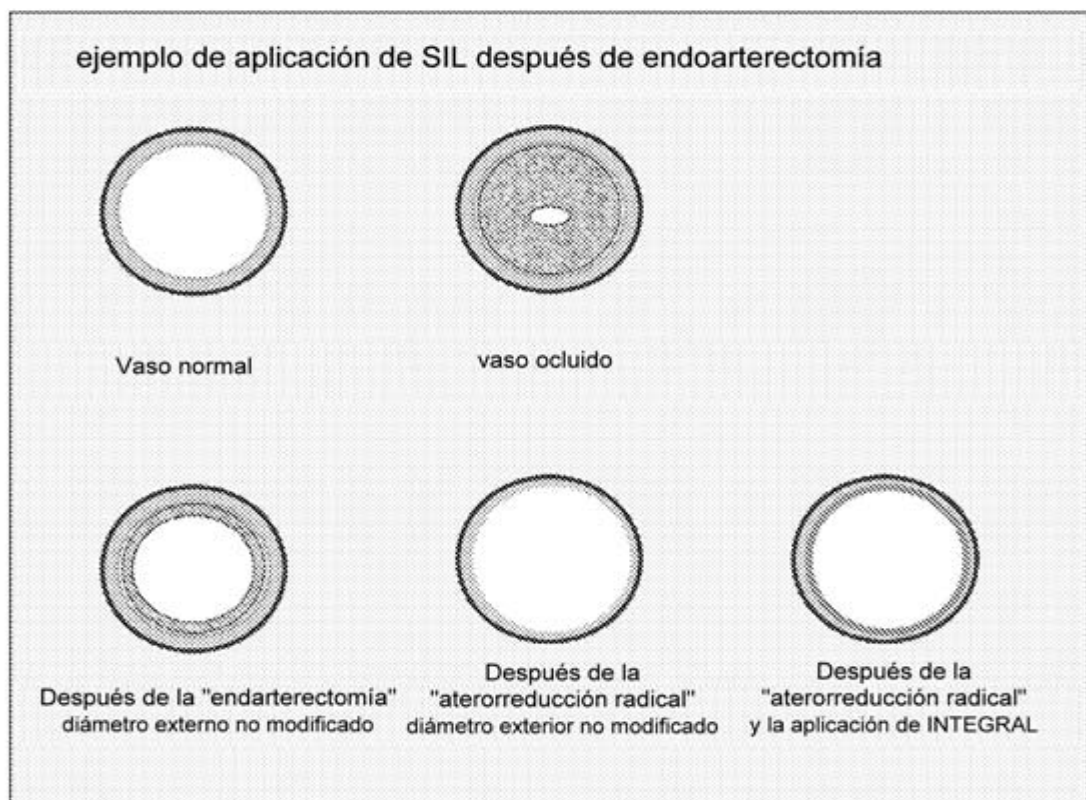


Atherosclerosis;Supplements 2(2001)9-14

Figura 1



a)



b)

Figura 2

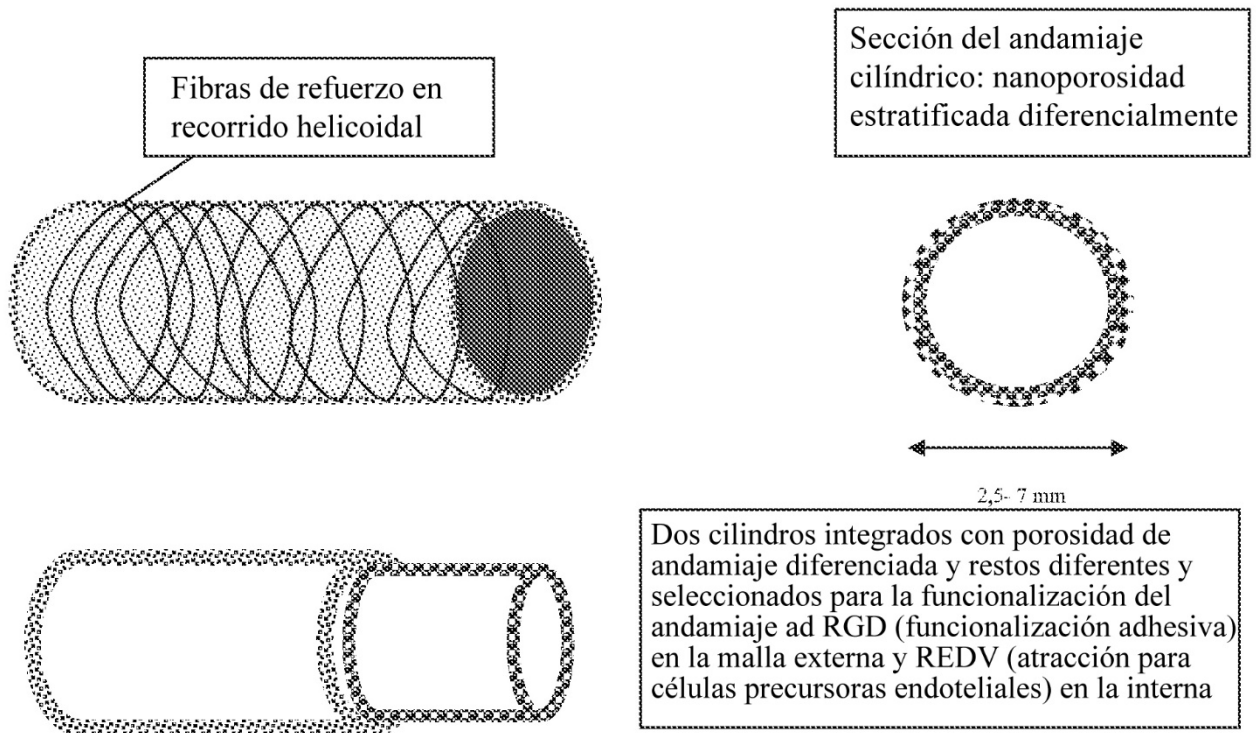


Figura 3

Fig 4A

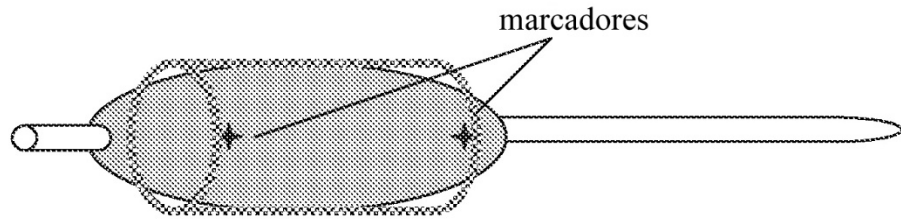


Fig 4B

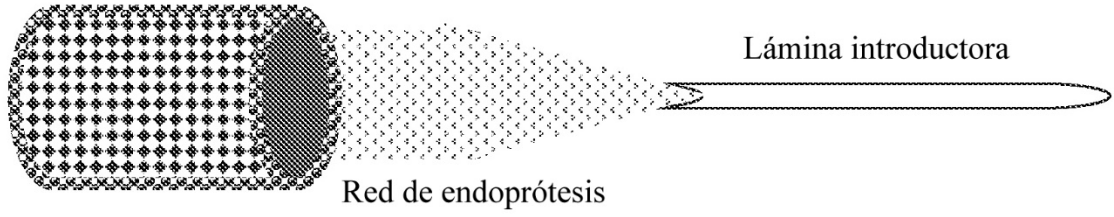


Figura 4

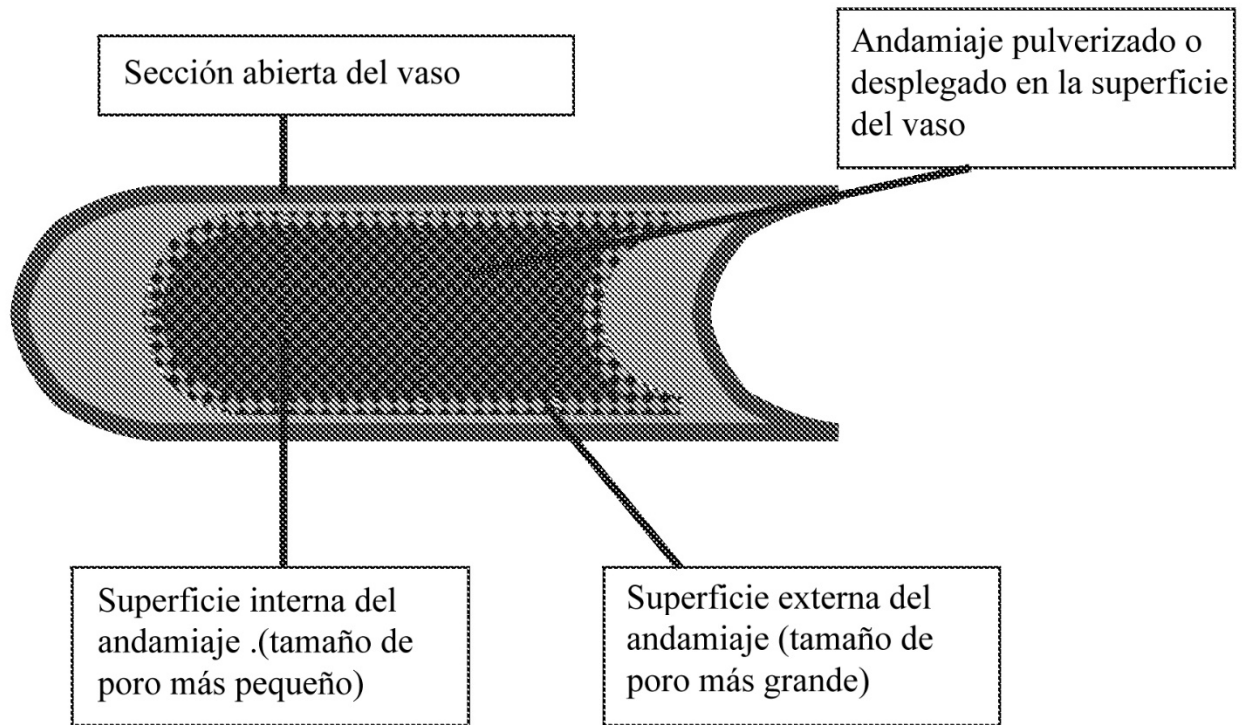


Figura 5

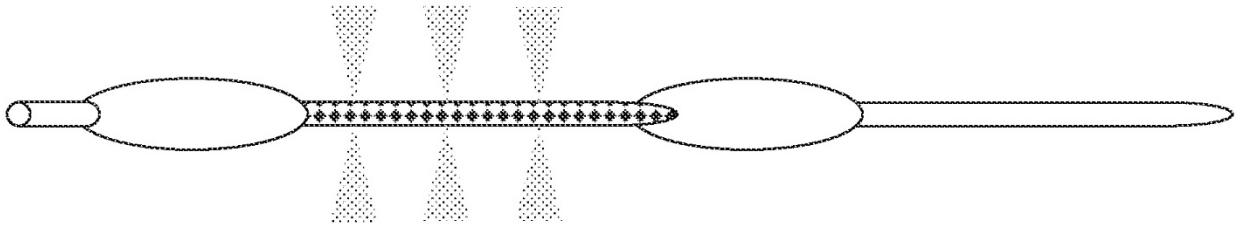


Figura 6

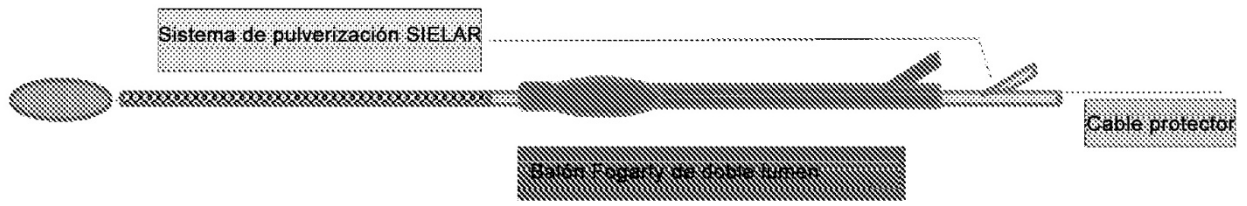


Figura 7

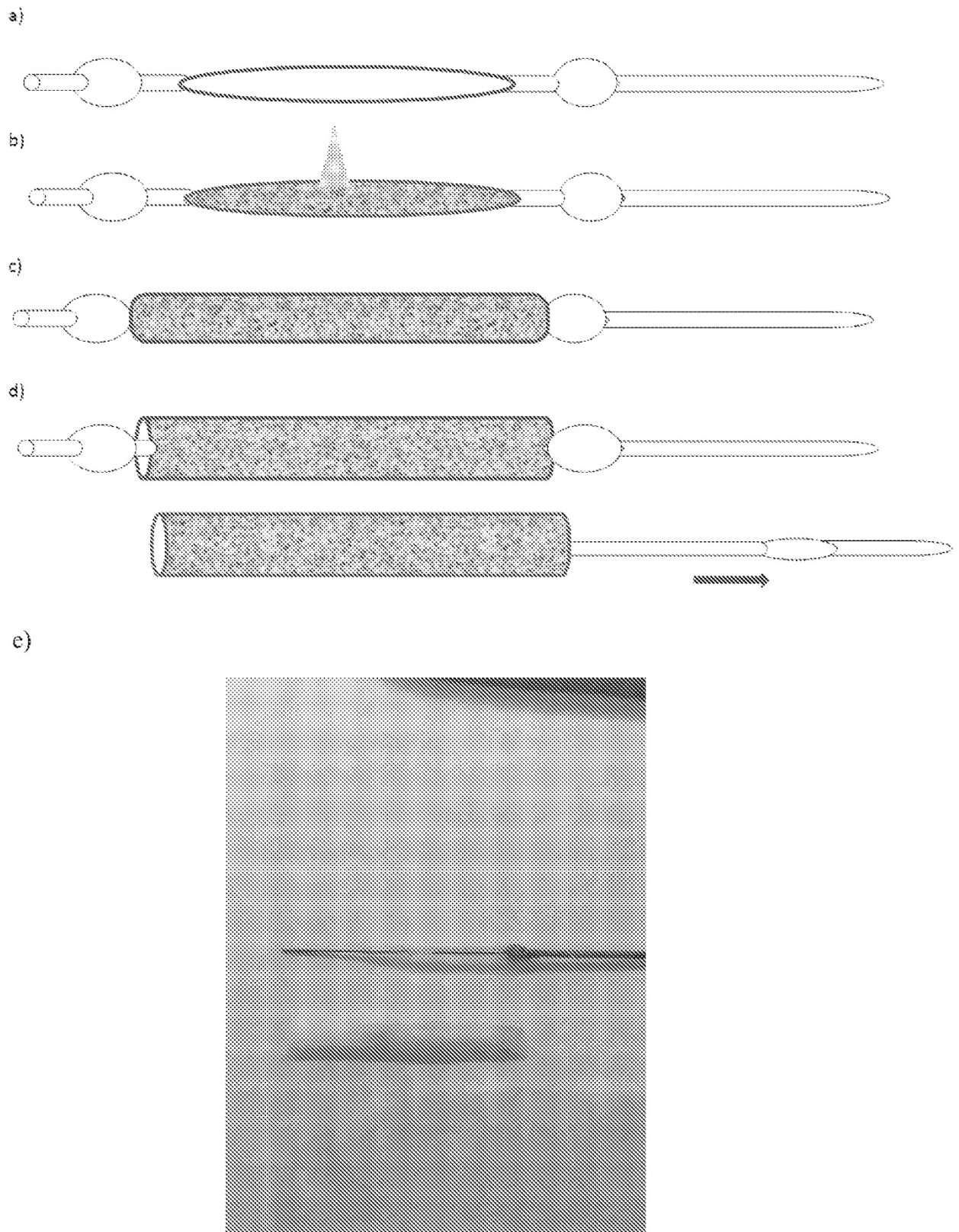
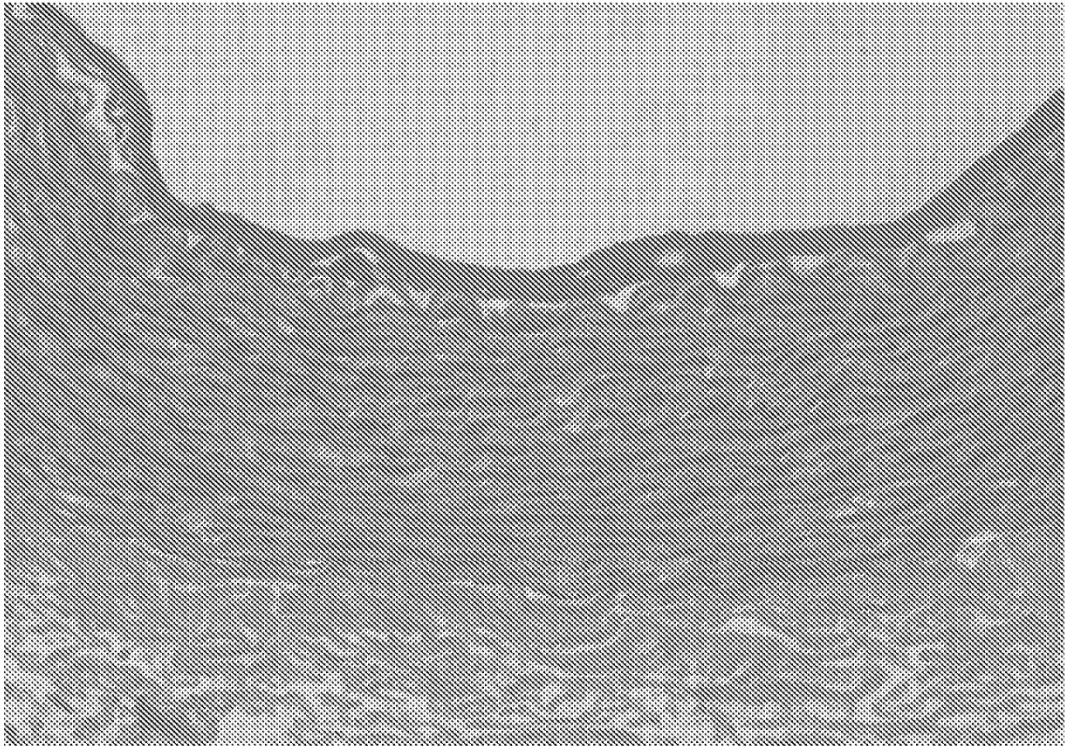
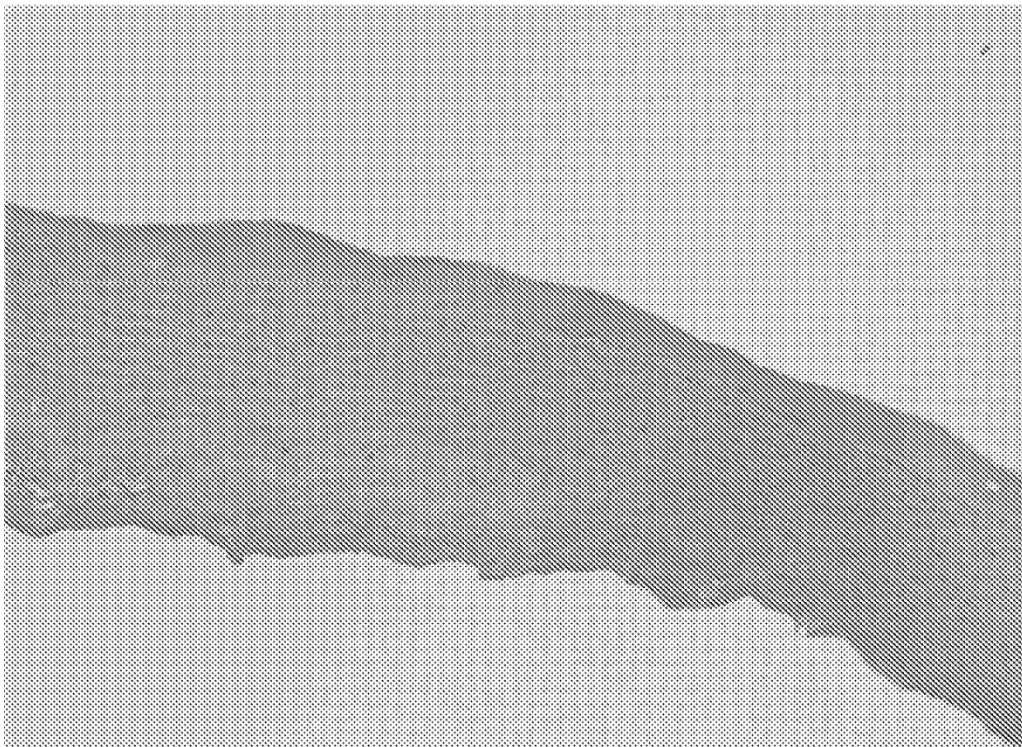


Figura 8



A)



B)

Figura 9

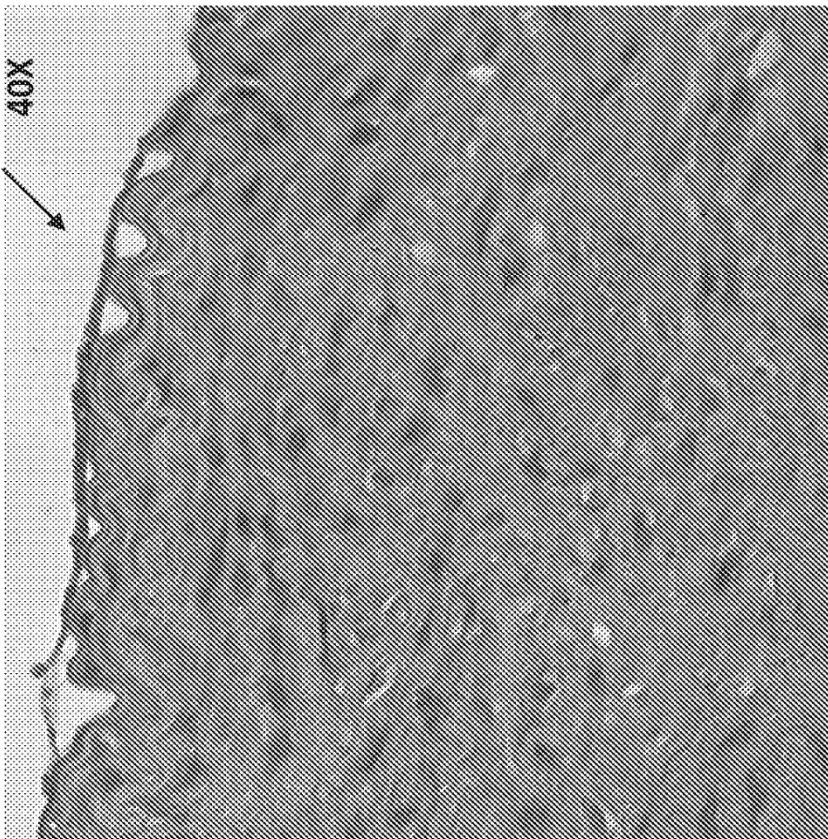
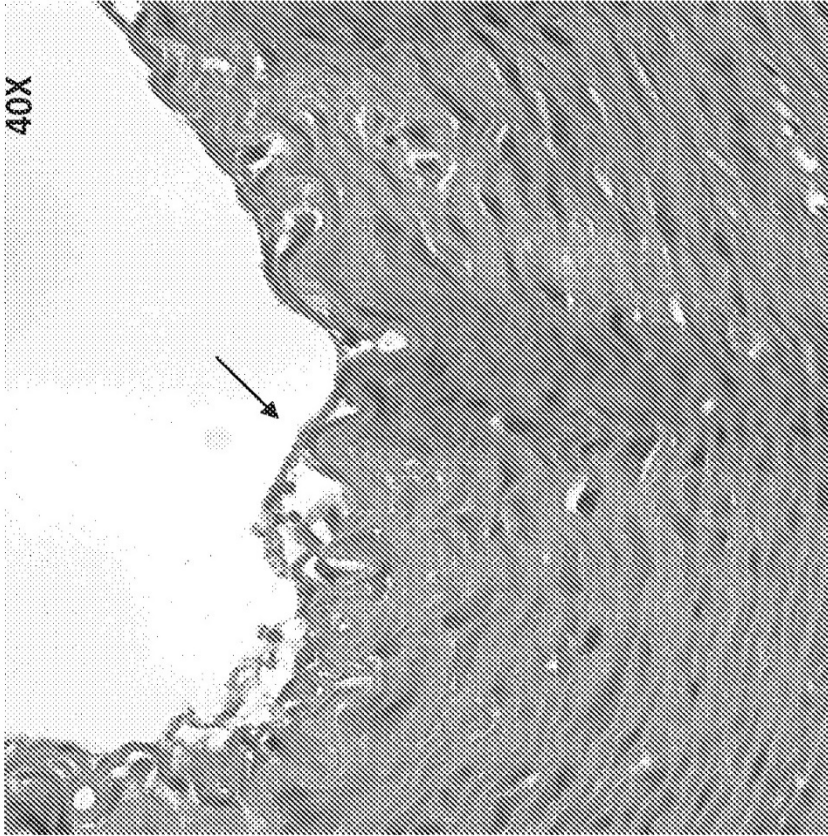
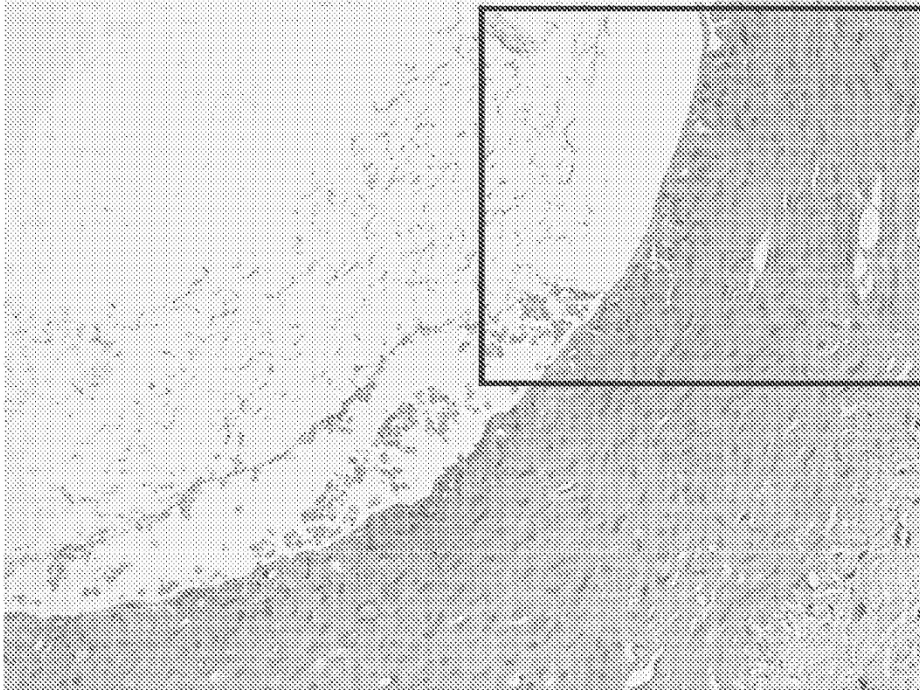
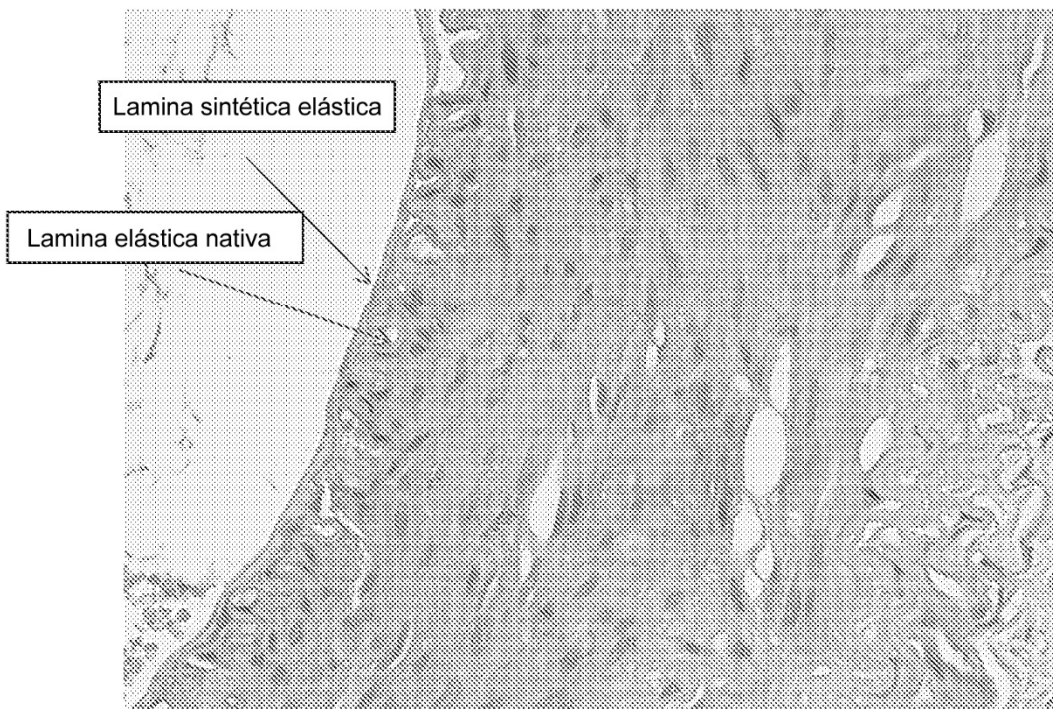


Figura 10



A) Muestra histológica x 20. Lámina elástica sintética desplegada, con los métodos descritos, sobre la íntima arterial nativa para mostrar la correlación de dimensiones entre la S.I.L y la lámina elástica nativa



B) Ampliado (x40) particular de la sección anterior

Figura 11