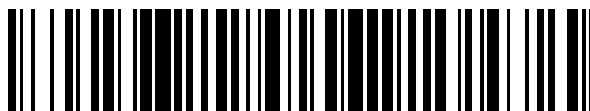


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 783 498**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/36** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 35/64** (2015.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61K 35/63** (2015.01)  
**A61F 2/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2015** **PCT/KR2015/009830**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2016** **WO16072614**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2015** **E 15857949 (0)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020** **EP 3215134**

54 Título: **Parche vascular a base de capullo y método de fabricación del mismo**

30 Prioridad:

**05.11.2014 KR 20140152646**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.09.2020**

73 Titular/es:

**REPUBLIC OF KOREA MANAGEMENT: RURAL  
DEVELOPMENT ADMINISTRATION (100.0%)  
300 Nongsaengmyeon-ro, Wansan-gu  
Jeonju-si, Jeollabuk-do 54875, KR**

72 Inventor/es:

**KWEON, HAE YONG;  
JO, YOU YOUNG;  
LEE, KWANG GILL;  
KIM, HYUN BOK;  
LEE, HEUI SAM;  
YEO, JOO HONG y  
KANG, SEOK WOO**

74 Agente/Representante:

**FLORES DREOSTI, Lucas**

ES 2 783 498 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

Parche vascular a base de capullo y método de fabricación del mismo

### [Campo técnico]

- 5 [0001] La presente invención se refiere a un parche vascular que utiliza un capullo, y a un método para la fabricación del mismo. Más concretamente, la presente invención se refiere a un parche vascular a base de capullo que es biocompatible, mantiene eficazmente el diámetro de los vasos, y favorece el crecimiento de las células endoteliales vasculares en los defectos de los vasos, y a un método para la fabricación del mismo.

### [Antecedentes de la técnica]

- 10 [0002] Durante una operación quirúrgica en la región oral y maxilofacial, como una disección del cuello, una extirpación de un tumor oral o una cirugía de trauma maxilofacial, los vasos sanguíneos pueden sufrir daños, en concreto en la lesión adyacente a los mismos. Al dañarse, los vasos sanguíneos se tratan mediante ligadura o cierre directo. Para los vasos sanguíneos grandes, como la arteria carótida, que se alcanza con frecuencia en la disección del cuello, se observa que la ligadura causa con frecuencia diversas complicaciones, como el infarto cerebral. Además, el cierre directo de vasos sanguíneos muy dañados puede inducir a angioestenosis, lo que puede provocar un infarto cerebral o complicaciones neurológicas debido a una disfunción vascular. Por consiguiente, se necesita clínicamente el desarrollo de métodos y materiales mediante los que se pueden tratar de forma sencilla los vasos dañados para su mantenimiento funcional y regeneración.

- 15 [0003] Diseñados para reducir las complicaciones causadas por el cierre directo, como angioestenosis, oclusiones, etc., se aplican parches vasculares a los vasos dañados en el sistema cardiovascular. Muchos informes sobre la comparación entre el tratamiento de vasos sanguíneos dañados con cierre directo y con parches vasculares han demostrado predominantemente mejores resultados en el tratamiento con parches vasculares que en el de cierre directo.

- 20 [0004] Sin embargo, los parches vasculares convencionales fabricados con polímeros sintéticos como PET, ePTFE, Gore-Tex, etc., no pueden realizar funciones vasculares durante un periodo de tiempo largo debido a que son propensos a causar angioestenosis trombótica y calcificación vascular debido a su biocompatibilidad muy escasa. Asimismo, la biocompatibilidad escasa es una causa de inflamación o necrosis tisular. Además, estos parches vasculares son caros. La mayoría de los parches vasculares están adaptados para los vasos cardíacos, y se aplican de forma limitada a los vasos sanguíneos relativamente finos en la región oral y maxilofacial.

- 25 [0005] Se han realizado investigaciones de forma continua sobre parches vasculares fabricados con materiales biocompatibles y que pueden mantener la morfología vascular sin causar oclusión.

- 30 [0006] Con respecto a las técnicas relevantes, se puede hacer referencia a la publicación académica de 2003 de la Sociedad coreana de biotecnología y bioingeniería (Desarrollo de parche vascular utilizando células madre mesenquimales y matriz biodegradable), y la solicitud de publicación de patente coreana no examinada n.º 10-2013-0051602 (titulada "3D Silk fibroin fiber characterized in dermal substitution and method of preparation for the same").

- 35 [0007] La patente CA 2 525 994 A1 da a conocer la preparación de parches vasculares utilizando materiales derivados de la seda.

### [Exposición]

#### [Problema técnico]

- 40 [0008] Un objeto de la presente invención es proporcionar un parche vascular a base de capullo que sea lo suficientemente biocompatible para poder estimular el crecimiento de células endoteliales sin que los tejidos tengan reacciones a cuerpos extraños ni inflamaciones, regenerando de esta manera las paredes de los vasos, y que pueda prevenir la aparición de estenosis, manteniendo así eficazmente la circulación sanguínea y el diámetro del vaso constantes, y un método para la fabricación del mismo.

- 45 [0009] Un objeto de la presente invención es proporcionar un parche vascular a base de capullo biocompatible que pueda fabricarse de forma relativamente sencilla de una manera más rentable que los parches vasculares convencionales, y un método para la fabricación del mismo.

- 50 [0010] Los modos de realización de la presente invención se describirán en detalle con referencia a los dibujos adjuntos. Estos modos de realización se describirán en detalle para permitir que los expertos en la materia pongan en práctica la presente invención. Se ha de tener en cuenta que diversos modos de realización de la presente invención son diferentes, pero no son necesariamente excluyentes. Por ejemplo, las formas, configuraciones y características específicas descritas en un modo de realización de la presente invención pueden implementarse en otro modo de realización sin alejarse del espíritu y el alcance de la presente invención. Además, ha de entenderse que se pueden

cambiar las posiciones y las disposiciones de los componentes individuales en cada modo de realización dado a conocer sin alejarse del espíritu y el alcance de la presente invención. Por lo tanto, la descripción detallada que se ofrece a continuación no debe interpretarse como restrictiva. Asimismo, el alcance de la presente invención se define solamente por las reivindicaciones adjuntas.

**5 [Solución técnica]**

**[0011]** Para cumplir los objetivos anteriores, un aspecto de la presente invención proporciona un parche vascular a base de capullo, preparado mediante la división de un capullo en dos o más fragmentos en una forma predeterminada, presentando el capullo una cáscara con un primer grosor.

10 **[0012]** En un modo de realización de ejemplo de la presente invención, cada uno de los fragmentos puede delaminarse en un fragmento laminar con un segundo grosor, siendo el segundo grosor inferior al primer grosor.

**[0013]** En otro modo de realización de ejemplo de la presente invención, el fragmento laminar con un segundo grosor puede ser un estrato interno, medio o externo del capullo.

**[0014]** En otro modo de realización de ejemplo de la presente invención, el fragmento laminar puede estar esterilizado y compactado.

15 **[0015]** Según otro aspecto de la misma, la presente invención proporciona un método para la fabricación de un parche vascular a base de capullo, que comprende una primera etapa de división de un capullo en dos o más fragmentos en una forma predeterminada, presentando el capullo una cáscara con un primer grosor, y una segunda etapa de delaminación de cada uno de los fragmentos en un fragmento laminar con un segundo grosor, siendo el segundo grosor inferior al primer grosor.

20 **[0016]** En otro modo de realización de ejemplo de la presente invención, el método puede comprender además una tercera etapa de compactación de los fragmentos del segundo grosor preparados en la segunda etapa.

**[0017]** En otro modo de realización de ejemplo de la presente invención, el método puede comprender, además, llevar a cabo al menos una fase de esterilización antes o después de cada etapa.

25 **[0018]** En otro modo de realización de ejemplo de la presente invención, el fragmento laminar con un segundo grosor puede ser un estrato interno, medio o externo del capullo.

**[Efectos ventajosos]**

30 **[0019]** El parche vascular a base de capullo de la presente invención no necesita retirarse después de aplicarse para el cierre de los defectos del vaso, exhibe un excelente potencial de crecimiento celular y mantiene el diámetro del vaso, con la consiguiente circulación de sangre efectiva a través del vaso. Además, el parche vascular a base de capullo se puede preparar fácilmente y, por lo tanto, de manera rentable en comparación con los parches vasculares convencionales.

**[Descripción de los dibujos]**

**[0020]**

35 La FIG. 1 es una vista esquemática que ilustra un proceso de fabricación de un parche vascular a base de capullo según un modo de realización de la presente invención;

La FIG. 2 es una vista esquemática que ilustra el proceso de fabricación de un parche vascular a base de capullo según un modo de realización modificado de la presente invención;

La FIG. 3 muestra morfologías de un parche vascular a base de capullo de la presente invención y un parche vascular de Gore-Tex como control;

40 La FIG. 4 muestra imágenes del cierre de defectos de vasos con el parche vascular de la presente invención y el parche vascular de Gore-Tex control y del cierre directo de los defectos de los vasos.

La FIG. 5 compara las velocidades sistólicas máximas de los vasos una y tres semanas después del cierre de los defectos del vaso;

45 La FIG. 6 es una imagen que muestra que los cables están dispuestos mesiodistales a los defectos del vaso para indicar las posiciones de los defectos del vaso;

La FIG. 7 muestra angiogramas de vasos 3 semanas después de reconstruir los defectos de los vasos con el parche vascular de la presente invención, el parche vascular de Gore-Tex convencional y por cierre directo, y

La FIG. 8 muestra imágenes de secciones transversales de los tejidos vasculares dos semanas después de reconstruir los defectos de los vasos con el parche vascular de la presente invención, con el parche vascular de Gore-Tex y después del cierre directo.

**[Mejor modo]**

5 **[0021]** A menos que se defina lo contrario, todos los términos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la materia a la que pertenecen los modos de realización de ejemplo. Se entenderá además que los términos, p. ej., los que se definen en diccionarios de uso general, deben interpretarse con un significado que sea coherente con su significado en el contexto de la técnica relevante y no se interpretarán en un sentido demasiado formal o idealizado a menos que se defina expresamente de ese modo en el  
10 presente documento.

**[0022]** La mayoría de los parches artificiales convencionales se fabrican con poliéster o PTFE. Al utilizarse en el cuerpo, estos parches artificiales tienen la probabilidad de causar infección, vasodilatación posanastomótica, oclusión trombótica y hemorragia a través de los agujeros de los puntos. La operación quirúrgica con estos parches artificiales debe realizarse considerando las propiedades del material. Todavía no se ha demostrado que los parches de Gore-Tex,  
15 desarrollados recientemente por W.L. Gore (Flagstaff, AZ, EE. UU.), sean seguros para la vasodilatación a largo plazo o la hiperplasia neointimal. Si fallaran, los parches podrían causar toxicidad en el cuerpo o permanecer como un elemento extraño en el cuerpo cuando se utilizaran durante un largo periodo de tiempo.

**[0023]** Conduciendo a la presente invención, una investigación exhaustiva y minuciosa sobre un parche vascular, llevada a cabo por el presente inventor, dio lugar al hallazgo de que un fragmento preparado a partir de un capullo es  
20 biocompatible y útil como parche vascular, puesto que exhibe una adhesión celular y un potencial de crecimiento excelentes tras una aplicación *in vivo* sin provocar reacciones inflamatorias.

**[0024]** Haciendo referencia a la FIG. 1, a continuación se explica un método para fabricar un parche vascular artificial a base de capullo según la presente invención.

1. Etapa 1: Preparación de un fragmento de capullo con un primer grosor.

25 **[0025]** Como se muestra en la FIG. 1A, se prepara un capullo 10, cuya cáscara presenta un primer grosor.

**[0026]** Un capullo es una pieza moldeada de hilos de seda de gusanos de seda y se utiliza como material para fibras de seda. En la presente invención, los capullos, que puede que sean recursos sin utilizar, se transforman en un nuevo producto con un alto valor añadido, trayendo por consiguiente beneficios económicos a los productores de gusanos de seda. Construidos de manera natural por gusanos de seda, los cuales comen hojas de morera limpias, los capullos no  
30 presentan toxicidad y son adecuados para el uso como material ecológico.

**[0027]** Por lo tanto, la presente invención emplea un capullo 10 como material para parches vasculares. El capullo 10 se procesa, como se muestra en las FIGS. 1B a 1E, en dos o más fragmentos planos, presentando cada uno un primer grosor.

35 **[0028]** De forma más detallada, el capullo ovalado 10 se disecciona a lo largo de una línea de corte 11 en dos mitades, como se muestra en la FIG. 1B. Las mitades diseccionadas tienen formas semiovaladas, y se abren para exponer la superficie interior 13 del capullo, como se muestra en la FIG. 1C.

**[0029]** A continuación, las mitades del capullo con superficies interiores curvas 13 se aplanan en cierta medida cortando en muchos sitios a lo largo del borde, según se muestra en la FIG. 1D, y las regiones planas se cortan para obtener fragmentos de capullo 20 con un primer grosor, como se muestra en la FIG. 1E.

40 **[0030]** No es necesario que los parches vasculares preparados en la presente invención tengan una superficie plana. Puesto que un capullo presenta originalmente una forma de bola elíptica, la forma curva del capullo diseccionado puede utilizarse para producir parches vasculares curvos si es necesario. Para utilizarse como un pequeño parche vascular, un fragmento de capullo con un área pequeña puede ser relativamente plano. Por el contrario, cuando se toma un área relativamente grande de las mitades del capullo diseccionado, los parches vasculares pueden tener superficies curvas.

45 **[0031]** Haciendo referencia a la FIG. 2, se describe un método modificado para preparar un fragmento de capullo que presenta un primer grosor. Concretamente, se corta un capullo de forma ovalada 10 a lo largo de una segunda línea de corte 15 y una tercera línea de corte 17 para exponer el interior 13 del capullo 10, tal y como se muestra en las FIGS. 2B y 2C. Después, el capullo diseccionado que presenta una superficie curva se extiende tal y como se muestra en la FIG. 2D, y después los fragmentos de capullo 20 que presentan un primer grosor se obtienen tal y como se muestra en la  
50 FIG. 2E.

**[0032]** Los métodos de preparación de fragmentos de capullo descritos en las FIG. 1 y 2 son solo ilustrativos, pero no se proporcionan como modos de realización limitativos. Un fragmento de capullo que presenta un primer grosor puede

preparase cortando un capullo de las maneras que se muestran en las FIGS. 1 y 2, pero pueden utilizarse otros métodos o instrucciones de corte.

2. Etapa 2: Preparación de un fragmento de capullo con un segundo grosor (parche vascular)

5 [0033] Puesto que los fragmentos de capullo 20 que presentan un primer grosor, preparados en la etapa 1, tienen una estructura multicapa idéntica a la de la cáscara del capullo, la estructura multicapa puede dividirse en capas más finas para usarse como un parche vascular.

10 [0034] Aunque el fragmento de capullo 20 que presenta un primer grosor, preparado en la etapa 1, puede utilizarse en sí mismo como un parche vascular, está sujeto a una división de grosor para proporcionar fragmentos de capullo 30 que presenten un segundo grosor. A este respecto, el segundo grosor es inferior al primer grosor. Como se ha mencionado anteriormente, el fragmento de capullo que presenta un primer grosor puede utilizarse en sí mismo como un parche vascular sin dividirlo para reducir el grosor del mismo.

[0035] Tal y como están, los fragmentos de capullo 30 se pueden aplicar como parches vasculares. En caso de que sea necesario, se pueden esterilizar o tratar químicamente. Por ejemplo, los parches pueden tratarse con 4-hexilresorcinol, un agente antitrombótico, para prevenir la trombosis.

15 [0036] Una cáscara de capullo varía su grosor (primer grosor) entre 0,3 y 1 mm dependiendo de las especies de gusanos de seda. En principio, puede utilizarse cualquier tipo de capullo en la presente invención.

20 [0037] Para los fines de la presente invención, se emplea un capullo que presenta un grosor de cáscara de 0,5~0,8 mm. En la presente invención, la cáscara de capullo se divide en estratos interno, medio y externo. En primer lugar, el estrato externo se define como una capa que corresponde al 25 % exterior de la cáscara. El estrato interno se define como una capa que corresponde al 15 % interior de la cáscara. La otra parte correspondiente al 60 % del grosor total de la cáscara, es decir, el resto de la cáscara intermedia del capullo excepto la capa externa y la capa interna compone el estrato medio. Es decir, el estrato externo que abarca desde la superficie exterior hasta un punto correspondiente al 25 % del grosor total de la cáscara se puede utilizar como un fragmento de capullo caracterizado por su elevada elongación. El estrato medio que presenta un grosor correspondiente al 60 % del grosor total de la cáscara muestra un elevado potencial de crecimiento celular gracias a su elevada porosidad. El estrato interno que corresponde al 15 % restante del grosor total de la cáscara presenta una superficie lisa y una elevada resistencia a la tracción. En la presente invención, cualquiera de entre los estratos interno, medio y externo del fragmento de capullo pueden estar disponibles, pero el más preferido es el estrato interno.

30 [0038] Un fragmento de capullo puede delaminarse fácilmente en hasta 16 lamelas, aunque el número de delaminaciones depende del grosor de la cáscara. Los grosores de las lamelas pueden determinarse según la resistencia y la elongación necesarias para el tipo y uso del parche vascular. En la práctica, de un capullo que presenta un grosor de cáscara de 0,5~0,8 mm, se puede preparar un parche vascular de 0,01 mm ~ 0,7 mm de grosor mediante delaminación. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, el fragmento de capullo que presenta el primer grosor puede utilizarse como un parche vascular sin delaminación. Según el uso del parche vascular, se pueden seleccionar fragmentos de capullo 30 que presenten varios grosores.

#### [Modo para llevar a cabo la invención]

[0039] Se puede conseguir una mejor comprensión de la presente invención a través de los siguientes ejemplos que se han descrito para ilustrarla, pero no han de interpretarse como limitantes de la presente invención.

EJEMPLO 1: Preparación de un parche vascular

40 [0040] La preparación de parches vasculares según la presente invención comenzó con la esterilización y el lavado de un capullo 10. El capullo 10 esterilizado y lavado se cortó en un sitio apropiado para exponer el interior del mismo. A continuación, el capullo cortado se procesó de forma adicional para aplanar el interior curvo.

45 [0041] Después, el capullo aplanado se cortó en fragmentos rectangulares 20, que luego se pelaron para retirar el estrato interno que representaba la superficie más interna 13 del capullo, seguido de la división del resto en el estrato medio y el estrato externo opuesto al estrato interno.

[0042] Se midieron las propiedades mecánicas de los parches vasculares a base de capullo por estrato de capullo. En este sentido, se llevó a cabo un ensayo de tracción utilizando una máquina de ensayos universal (DAEYONG, Corea).

[0043] Se utilizaron muestras de ensayo con tamaños de 2,5 x 0,07 (ancho x largo) mm. Las muestras se extendieron a una velocidad de 10 mm/min, con una longitud de referencia inicial establecida en 10 mm.

50 [0044] Los resultados se proporcionan a continuación en la tabla 1.

TABLA 1

|                         | Resistencia a la tracción (MPa) | Elongación (%) |
|-------------------------|---------------------------------|----------------|
| Estrato interno (Ej. 1) | 60,20±5,3                       | 12,45±1,5      |
| Estrato medio (Ej. 3)   | 46,19±2,2                       | 15,05±1,7      |
| Estrato externo (Ej. 2) | 29,36±3,1                       | 18,93±1,3      |

5 [0045] Como se entiende a partir de los datos de la tabla 1, los parches vasculares a base de capullo eran distintos entre sí en cuanto a la resistencia a la tracción y a la elongación por estrato. La resistencia a la tracción más elevada se detectó en el estrato interno, mientras que la elongación más elevada se midió a partir del estrato externo.

10 [0046] En un modo de realización de la presente invención, se sumergieron 10 g del estrato interno, que tenía más resistencia a la tracción que los otros estratos, durante 24 horas en una solución de 4-hexilresorcinol al 3 %, un agente antitrombótico. El estrato interno impregnado con 4-hexilresorcinol se dejó a 45 °C en un horno para evaporar el alcohol. Tras la evaporación del alcohol, el estrato interno pesaba 10,3 g. El estrato interno de capullo con el alcohol evaporado se esterilizó con gas OE antes de utilizarse como parche vascular.

[0047] Las morfologías del parche vascular preparado anteriormente según la presente invención se observaron mediante microscopía electrónica de barrido (SEM, por sus siglas en inglés), utilizando un parche de Gore-Tex disponible comercialmente como control para la comparación, como se muestra en la FIG. 3.

#### EJEMPLO DE ENSAYO 1: Análisis ultrasónico

##### 15 1. Método

##### (1) Cierre del defecto de la pared vascular

20 [0048] Se cerraron los defectos de la pared vascular con el parche vascular a base de capullo preparado en el ejemplo 1. Se utilizaron siete ratas blancas como animales de experimentación. Primero, se afeitó a las ratas blancas en el lado derecho del cuello para exponer la piel que cubre la arteria carótida derecha, y se esterilizó la piel. Utilizando microtijeras, se cortó la arteria carótida derecha para formar un defecto en el vaso con dimensiones de 0,5 x 1 mm. Se recubrió el defecto con el parche vascular a base de capullo preparado anteriormente, seguido de la fijación del parche vascular con un hilo de nailon de monofilamento 10-0 (Ailee, Corea).

[0049] Como control 1, se utilizó un parche vascular de Gore-Tex comercialmente disponible para cerrar el defecto de la pared del vaso.

25 [0050] Para la comparación como control 2, el defecto de la pared del vaso se cerró directamente con un hilo de nailon de monofilamento 10-0 (Ailee, Corea).

[0051] La FIG. 4 muestra imágenes fotográficas del cierre de defectos de la pared del vaso utilizando los métodos respectivos.

##### (2) Método de análisis ultrasónico

30 [0052] Se realizó un análisis ultrasónico para examinar si los defectos vasculares cerrados permitían que la sangre pasara a través de ellos o si estaban estenosados. Se midió la velocidad sistólica máxima (PSV, por sus siglas en inglés) de los vasos sanguíneos mediante evaluación de ultrasonidos para comprobar la regeneración funcional de los vasos.

#### 2. Resultados del ensayo

35 [0053] La FIG. 5 compara las velocidades PSV de los vasos una y tres semanas después del cierre de los defectos de los vasos. Una semana después de la angiografía, como se puede observar en el gráfico de la FIG. 5, la PSV se midió en  $41,20 \pm 7,92$  cm/s para el vaso cerrado con el parche vascular a base de capullo,  $32,74 \pm 10,50$  cm/s para el vaso cerrado con el parche vascular de Gore-Tex control 1, y  $75,23 \pm 27,05$  cm/s para el vaso cerrado directamente, con una significación estadística de  $p = 0,007$  entre ellos determinada por ANOVA (análisis de varianza).

40 [0054] Tres semanas después de la angiografía, como se puede observar en el gráfico de la FIG. 5, la PSV de los vasos se midió en  $35,92 \pm 1,45$  cm/s tras el cierre con el parche vascular a base de capullo de la presente invención,  $35,36 \pm 7,27$  cm/s tras el cierre con el parche vascular de Gore-Tex control 1, y  $48,36 \pm 6,15$  cm/s tras el cierre directo como control 2. Se determinó la significación estadística en  $p = 0,007$  entre los tres grupos analizado por ANOVA (análisis de varianza).

45 [0055] Después del trasplante de parches vasculares, se monitorizó la PSV de los vasos. Tras la angiografía con el parche vascular de la presente invención, la PSV (cm/s) de la arteria carótida externa de las ratas cambió dentro de un

intervalo de 20 % o menos, en concreto, de 1 % a 20 %. Por consiguiente, se evaluó que el parche vascular a base de capullo de la presente invención mantenía la PSV de forma estable.

#### EJEMPLO DE ENSAYO 2: Análisis angiográfico de cambio en el calibre vascular

##### 1. Método del ensayo

5 **[0056]** Tres semanas después de la angiografía, se llevó a cabo una angiografía para examinar si los vasos funcionaban con normalidad en los defectos cerrados y para monitorizar un cambio en el diámetro de los vasos. A tal fin, se introdujeron lentamente 3 mg de un agente de contraste (Visipaque™) en la vena cava abdominal mediante inyección intravenosa (IV) utilizando una cánula de calibre 21, con la aplicación concomitante de angiografía en las arterias carótidas opuestas. En este sentido, se colocaron los cables en posiciones mesiodistales al defecto del vaso para  
10 indicar la posición del defecto del vaso.

**[0057]** La FIG. 6 es una imagen que muestra que los cables están dispuestos mesiodistales al defecto del vaso para indicar la posición del defecto del vaso;

##### 2. Resultado del ensayo

15 **[0058]** Los resultados del ensayo se muestran en la FIG. 7. En los angiogramas, el defecto del vaso cerrado se indica mediante flechas blancas, mientras que los cables dispuestos por encima y por debajo del defecto aparecen en blanco, indicando la posición del defecto del vaso. Como se puede observar, se descubrió que el vaso retuvo mejor su diámetro cuando se utilizó el parche vascular a base de capullo de la presente invención para el cierre que cuando se utilizó el control 1 (parche vascular de Gore-Tex) o el control 2 (el cierre directo).

#### <EJEMPLO DE ENSAYO 3> Ensayo histológico

##### 20 1. Método del ensayo

**[0059]** Se realizó un ensayo histológico para examinar el grosor de la pared y el diámetro del vaso en el defecto, y una reacción de cuerpo extraño atribuida al parche vascular. Se diseccionó un vaso que incluía el defecto cerrado con el parche vascular, mientras que los extremos opuestos del vaso se ligaron para retener la sangre en el mismo, reteniendo de esta manera el diámetro del vaso. La muestra vascular obtenida de esta manera se fijó con alcohol y se tiñó con  
25 hematoxilina y eosina. La muestra vascular fijada y teñida se cortó transversalmente antes de observarla. La FIG. 8 muestra imágenes de secciones transversales de los tejidos vasculares dos semanas después del cierre con el parche vascular de la presente invención y el parche de Gore-Tex como control 1, y después del cierre directo como control 2.

##### 2. Resultado del ensayo

30 **[0060]** Como se puede observar en la FIG. 8, la observación histológica demostró que no se produjeron reacciones de cuerpo extraño particulares alrededor del parche vascular a base de capullo de la presente invención y que la pared del vaso reconstruido no se distinguía particularmente de los tejidos adyacentes, manteniéndose constante el diámetro interno del vaso. El vaso control en el que se utilizó el parche vascular de Gore-Tex, aunque mantenía el diámetro interno bien en general, exhibió el crecimiento excesivo de la pared interna del vaso en algunas muestras. Por otro lado, se observó estenosis severa en el vaso cerrado directamente.

35 **[0061]** Tomados en conjunto, los datos obtenidos anteriormente demuestran que el parche vascular según la presente invención reduce considerablemente el crecimiento excesivo de la pared del vaso y la estenosis, en comparación con los parches vasculares de Gore-Tex convencionales y el cierre directo, manteniendo así eficazmente la circulación sanguínea y el diámetro del vaso.

40 **[0062]** Aunque los modos de realización preferidos de la presente invención se han dado a conocer para propósitos ilustrativos, los expertos en la materia entenderán que se pueden realizar diversas modificaciones, adiciones y sustituciones, sin alejarse del alcance y el espíritu de la invención según se da a conocer en las reivindicaciones adjuntas.

[Descripción de las referencias numéricas en los dibujos]

#### **[0063]**

- |    |     |                                            |
|----|-----|--------------------------------------------|
| 45 | 10: | Capullo                                    |
|    | 11: | Línea de corte 1                           |
|    | 13: | Superficie interior                        |
|    | 15: | Línea de corte 2                           |
|    | 17: | Línea de corte 3                           |
| 50 | 20: | Fragmento de capullo con un primer grosor  |
|    | 30: | Fragmento de capullo con un segundo grosor |

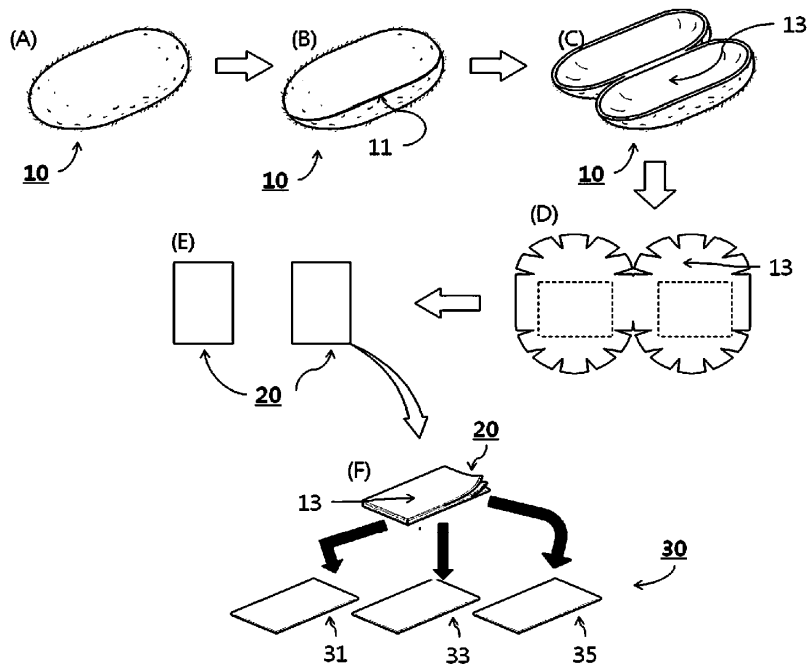
- 31: Estrato interno
- 33: Estrato medio
- 35: Estrato externo



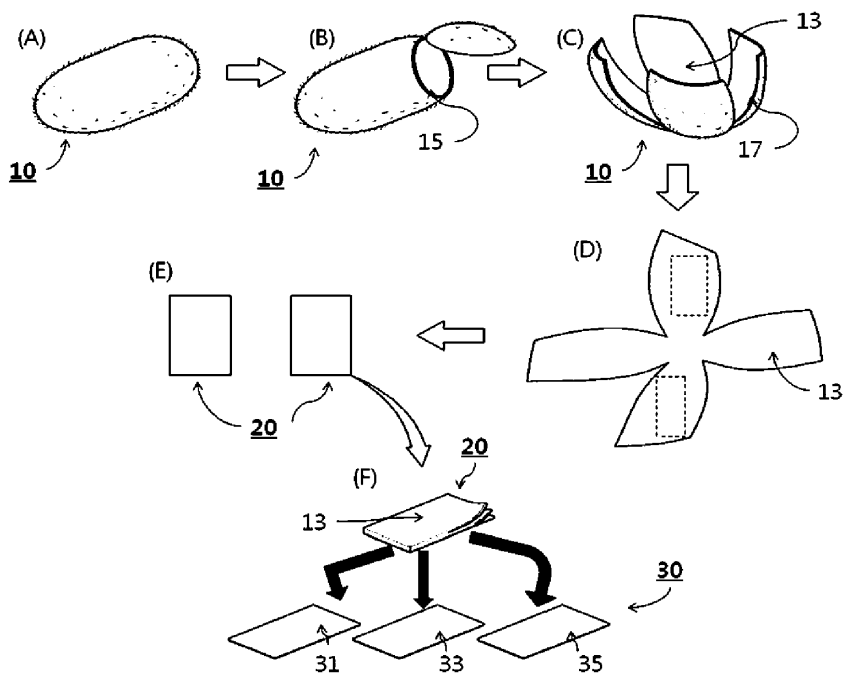
**REIVINDICACIONES**

1. Parche vascular a base de capullo, preparado mediante la división de un capullo en dos o más fragmentos en una forma predeterminada, presentando el capullo una cáscara con un primer grosor.
- 5 2. Parche vascular a base de capullo de la reivindicación 1, donde cada uno de los fragmentos está delaminado en un fragmento laminar con un segundo grosor, siendo el segundo grosor inferior al primer grosor.
3. Parche vascular a base de capullo de la reivindicación 2, donde el fragmento laminar con un segundo grosor es un estrato interno del capullo.
4. Parche vascular a base de capullo de la reivindicación 2, donde el fragmento laminar con un segundo grosor es un estrato medio del capullo.
- 10 5. Parche vascular a base de capullo de la reivindicación 2, donde el fragmento laminar con un segundo grosor es un estrato externo del capullo.
6. Parche vascular a base de capullo de la reivindicación 3, donde el fragmento laminar está esterilizado.
7. Parche vascular a base de capullo de la reivindicación 4, donde el fragmento laminar está esterilizado.
8. Parche vascular a base de capullo de la reivindicación 5, donde el fragmento laminar está esterilizado.
- 15 9. Parche vascular a base de capullo de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, donde el fragmento laminar está compactado.
10. Método para fabricar un parche vascular a base de capullo, que comprende una primera etapa de división de un capullo en dos o más fragmentos en una forma predeterminada, presentando el capullo una cáscara con un primer grosor.
- 20 11. Método de la reivindicación 10, que comprende, además, una segunda etapa de delaminación de cada uno de los fragmentos en un fragmento laminar con un segundo grosor, siendo el segundo grosor inferior al primer grosor.
12. Método de la reivindicación 11, que comprende, además, una tercera etapa de compactación de los fragmentos del segundo grosor preparados en la segunda etapa.
- 25 13. Método de la reivindicación 10 u 11, que comprende, además, la realización de al menos una fase de esterilización antes o después de cada etapa.
14. Método de la reivindicación 12, donde el fragmento laminar con un segundo grosor es un estrato interno del capullo.
15. Método de la reivindicación 12, donde el fragmento laminar con un segundo grosor es un estrato medio del capullo.
16. Método de la reivindicación 12, donde el fragmento laminar con un segundo grosor es un estrato externo del capullo.

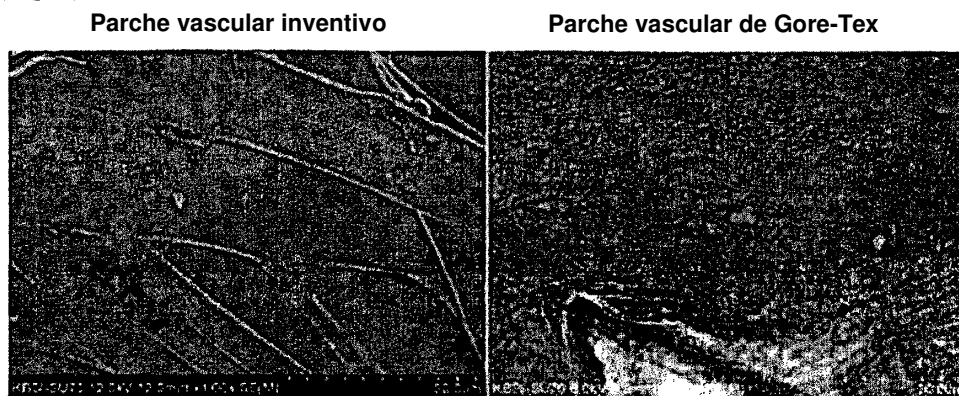
[Fig. 1]



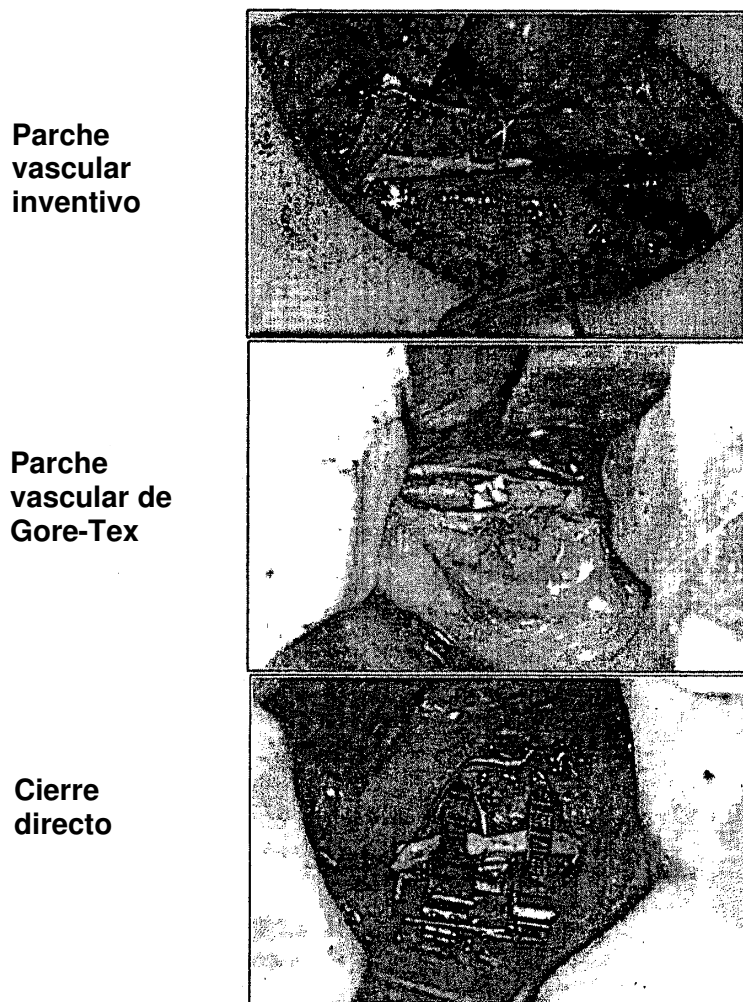
[Fig. 2]



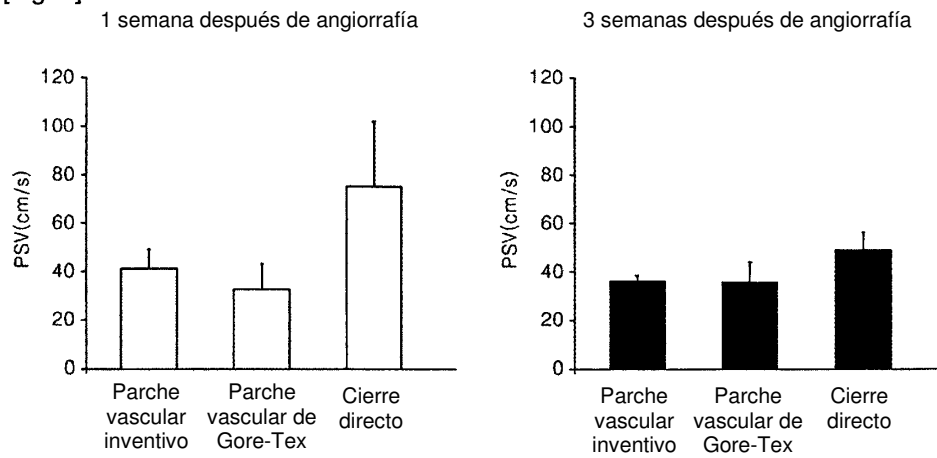
[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]

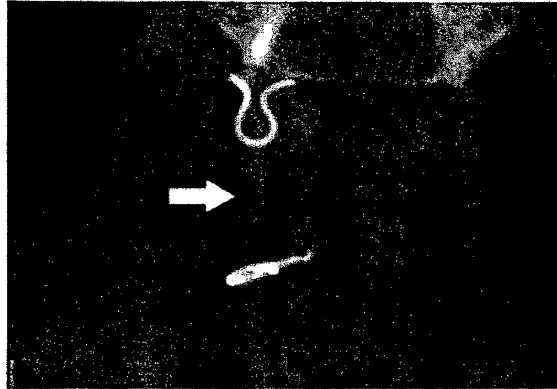


[Fig. 6]

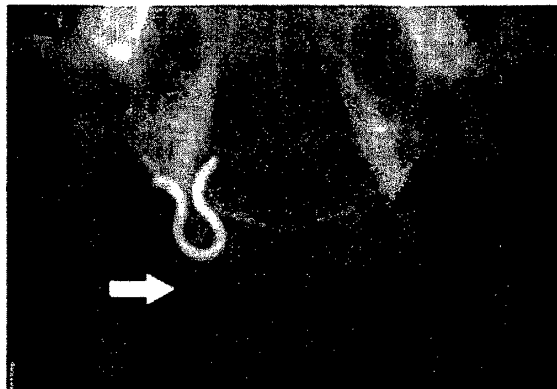


[Fig. 7]

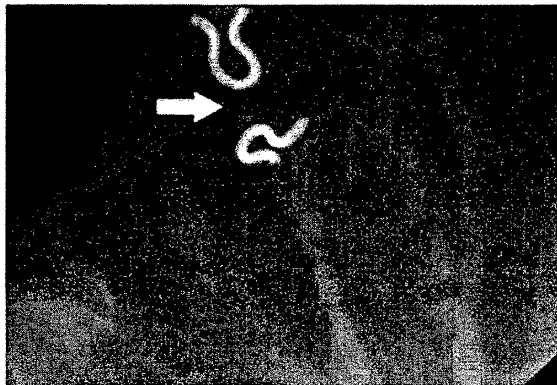
**Parche  
vascular  
inventivo**



**Parche  
vascular  
de Gore-Tex**

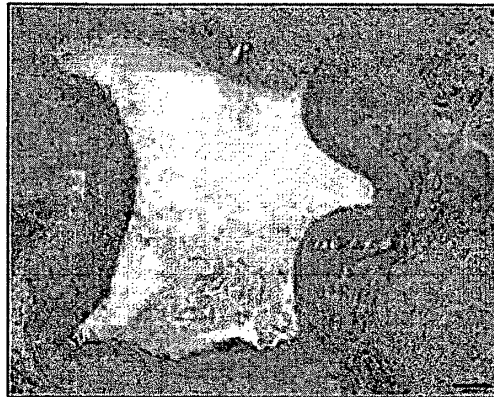


**Cierre  
directo**

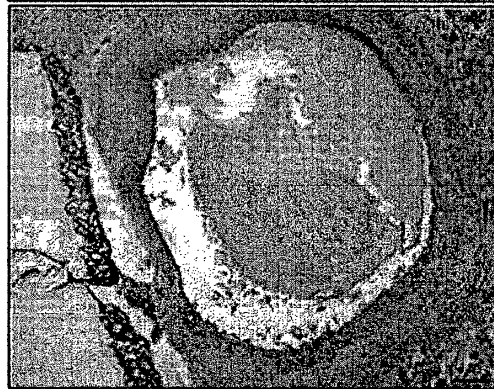


[Fig. 8]

**Parche  
vascular  
inventivo**



**Parche  
vascular  
de Gore-Tex**



**Cierre  
directo**

