

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 886 128**

51 Int. Cl.:

A61N 1/375

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2013** **PCT/US2013/041517**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014** **WO14046741**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2013** **E 13838419 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.08.2021** **EP 2897685**

54 Título: **Estructuras y métodos de recubrimiento de matriz extracelular**

30 Prioridad:

24.09.2012 US 201213573566

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

16.12.2021

73 Titular/es:

AZIYO MED, LLC (100.0%)
12510 Prosperity Drive, Suite 370
Silver Spring, MD 20904, US

72 Inventor/es:

MATHENY, ROBERT, G.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 886 128 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

Estructuras y métodos de recubrimiento de matriz extracelular

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a estructuras y dispositivos implantables; particularmente, dispositivos médicos, recubiertos con bolsas a base de matriz extracelular (ECM) de acuerdo con las reivindicaciones que efectúan la curación modulada del tejido dañado y la regeneración de nuevas estructuras de los tejidos con propiedades estructurales y funcionales específicas del sitio.

Antecedentes de la invención

15 Como es bien conocido en la técnica, el tratamiento de diversas afecciones médicas implica comúnmente la implantación de dispositivos médicos y/o la inserción de instrumentos médicos en un cuerpo. Es ilustrativa la implantación o despliegue de válvulas cardíacas para regular el flujo de sangre a través de los vasos cardiovasculares y marcapasos para controlar los ritmos cardíacos anormales.

20 Dispositivos médicos implantables; particularmente, los implantes cardiovasculares tienen requisitos únicos de biocompatibilidad sanguínea para garantizar que el dispositivo no sea rechazado (como en el caso de materiales de tejido natural para válvulas cardíacas e injertos para trasplantes cardíacos) o que las respuestas trombogénicas (coagulación) o hemodinámicas (flujo sanguíneo) adversas se evitan.

25 Varios implantes cardiovasculares, como válvulas cardíacas, se forman a partir de tejido natural. Son ilustrativas las válvulas cardíacas descritas en las patentes de Estados Unidos Núm. 6,719,788 y 5,480.424 a Cox. Sin embargo, las bioprótesis descritas pueden verse afectadas por una calcificación gradual, que puede conducir, y en muchos casos conducirá, al eventual endurecimiento y desgarre del implante.

30 Sin embargo, muchos implantes no bioprotésicos se fabrican con varios metales y materiales poliméricos, y otros materiales exóticos, como el grafito recubierto de carbón pirolítico.

35 Por ejemplo, los marcapasos, desfibriladores, cables y otros implantes cardiovasculares similares a menudo se fabrican con aleación de Ni--Co--Cr, aleación de Co--Cr--Mo, titanio y aleación de Ti-6Al-4V, acero inoxidable y varios materiales poliméricos biocompatibles. Las válvulas cardíacas artificiales suelen fabricarse con diversas combinaciones de nailon, silicona, titanio, Teflon™, poliacetal, grafito y carbono pirolítico.

40 Los corazones artificiales y los dispositivos de asistencia ventricular a menudo se fabrican a partir de varias combinaciones de acero inoxidable, aleación de cobalto, titanio, aleación Ti-6Al-4V, compuestos reforzados con fibra de carbono, poliuretanos, Biolon™, Hemothane™, Dacron™, polisulfona y otros termoplásticos.

45 Por último, los catéteres y los alambres guía a menudo se fabrican con Co--Ni o alambre de acero inoxidable. En muchos casos, el alambre se reviste de un material polimérico.

Como es bien conocido en la técnica, a menudo se encuentran varios problemas importantes cuando se implanta en el cuerpo un dispositivo médico (u otro dispositivo, por ejemplo, un aparato de rastreo) fabricado a partir de uno de los materiales mencionados anteriormente. Un problema importante que se encuentra a menudo después de la implantación de un dispositivo de este tipo en el cuerpo es la inflamación del tejido circundante.

50 Otro problema importante es la alta incidencia de infecciones.

Otro problema que se encuentra a menudo después de la implantación del dispositivo médico en el cuerpo es la formación de coágulos de sangre (trombogénesis).

55 Un problema adicional que también se encuentra a menudo es la degradación, por ejemplo, la corrosión, de los cables de los dispositivos médicos y, de esta manera, el fallo prematuro en el dispositivo después de la implantación en el cuerpo.

60 La mayoría de los dispositivos médicos están diseñados para implantarse en el cuerpo durante un período de tiempo prolongado. Sin embargo, cuando se encuentra una respuesta biológica severa (o falla prematura del dispositivo) después de la implantación, a menudo es necesario eliminar el dispositivo a través de un procedimiento quirúrgico secundario, que puede, y en muchos casos provocará, dolor e incomodidad indeseables para el paciente, y posiblemente un trauma adicional al tejido adyacente. Adicionalmente al dolor y la incomodidad, el paciente debe someterse a un procedimiento quirúrgico adicional que requiere mucho tiempo y es complicado, con los riesgos que conlleva la cirugía.

65 El documento WO2012/018680 A1 describe métodos y sistemas para generar un bolsillo de tejido en un paciente. El

documento US 2009/0138074 A1 describe la matriz extracelular descelularizada de tejidos corporales acondicionados y sus usos. El documento US 2010/0233235 A1 describe composiciones y métodos para prevenir la arritmia cardíaca.

5 Por lo tanto, existe una necesidad para proporcionar dispositivos médicos que estén configurados para su implantación en el cuerpo y reducir sustancialmente o eliminar las duras respuestas biológicas asociadas con los dispositivos médicos implantados convencionales, incluyendo la inflamación, la infección y la trombogénesis.

10 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar estructuras de recubrimiento que estén configuradas para recubrir un dispositivo médico en ellas y reducir o eliminan sustancialmente las duras respuestas biológicas asociadas a los dispositivos médicos implantados convencionales, incluyendo la inflamación, la inflexión y la trombogénesis, cuando se implantan en el cuerpo.

15 Es otro objeto de la presente invención para proporcionar estructuras de recubrimiento de ECM que estén configuradas para encerrar un dispositivo médico en ellas, y que mejoren eficazmente las funciones biológicas y/o promuevan la curación modulada del tejido adyacente y el crecimiento de nuevo tejido cuando se implantan en el cuerpo.

20 Otro objeto de la presente invención es para proporcionar estructuras de recubrimiento de ECM que están configuradas para recubrir un dispositivo médico en su interior y administrar uno o más agentes farmacológicos o terapéuticos cuando se implantan en el cuerpo.

25 Otro objeto más de la presente invención es para proporcionar dispositivos médicos que estén configurados para su inserción o implantación en el cuerpo y exhiban biocompatibilidad y hemocompatibilidad mejoradas cuando se insertan o implantan en el mismo.

Resumen de la invención

30 La presente invención está dirigida a estructuras de recubrimiento de matriz extracelular (ECM) para recubrir dispositivos médicos de acuerdo con las reivindicaciones.

Las estructuras de recubrimiento del ECM comprenden un bolsillo o bolsa que se configura para para recibir un dispositivo médico en su interior.

35 De acuerdo con la invención, el dispositivo médico puede comprender, sin limitación, un marcapasos, un desfibrilador, una válvula cardíaca sintética, un dispositivo de asistencia ventricular, un corazón artificial, un sensor fisiológico, un catéter y componentes asociados, por ejemplo, los cables y conductos eléctricos asociados a los mismos.

40 En una modalidad preferida, las estructuras de recubrimiento de ECM están configuradas para recubrir un dispositivo médico completo.

45 En algunas modalidades, las estructuras de recubrimiento del ECM también están configuradas para recubrir al menos una porción de los cables eléctricos del dispositivo médico.

En algunas modalidades de la invención, las estructuras de recubrimiento del ECM incluyen conductos de cables que están configurados para recubrir los cables del dispositivo médico.

50 Las estructuras de recubrimiento ECM comprenden (o están construidas con) una composición ECM que incluye al menos un material ECM.

55 En una modalidad preferida, el material ECM mencionado anteriormente comprende tejido de matriz extracelular de un mamífero seleccionado del grupo que comprende submucosa de intestino delgado (SIS), submucosa de vejiga urinaria (UBS), submucosa de estómago (SS), epitelio de origen mesodérmico, es decir tejido mesotelial, matriz extracelular dérmica, matriz extracelular subcutánea, matriz extracelular gastrointestinal, es decir, intestino grueso y delgado, tejido que rodea al hueso en crecimiento, matriz extracelular placentaria, matriz extracelular del ombligo, matriz extracelular cardíaca, por ejemplo pericardio y/o miocardio, matriz extracelular renal, matriz extracelular pancreática, matriz extracelular pulmonar y sus combinaciones de las mismas.

60 En algunas modalidades de la invención, el material ECM y, por lo tanto, las estructuras de recubrimiento ECM formadas a partir de él incluyen al menos un agente biológicamente activo adicional o una composición, es decir, un agente que induce o modula un proceso fisiológico o biológico, o la actividad celular, por ejemplo, induce la proliferación, y/o el crecimiento y/o la regeneración del tejido.

65 En algunas modalidades de la invención, el agente biológicamente activo comprende un factor de crecimiento.

En algunas modalidades de la invención, el componente biológicamente activo comprende quitosano.

En algunas modalidades, el material ECM y, por tanto, las estructuras de recubrimiento ECM formadas a partir de él incluyen al menos un agente o composición farmacológica (o fármaco), es decir, un agente o composición capaz de producir un efecto biológico deseado in vivo, por ejemplo, la estimulación o supresión de la apoptosis, la estimulación o supresión de una respuesta inmunitaria, etc.

En algunas modalidades, el agente o composición farmacológica se selecciona del grupo que comprende antibióticos o agentes antifúngicos, agentes antivirales, agentes antidolor, anestésicos, analgésicos, antiinflamatorios esteroideos, antiinflamatorios no esteroideos, antineoplásicos, antiespasmódicos, moduladores de las interacciones célula- matriz extracelular, proteínas hormonas, enzimas e inhibidores enzimáticos, anticoagulantes y/o agentes antitrombóticos, ADN, ARN, ADN y ARN modificados, AINE, inhibidores de la síntesis de ADN, ARN o proteínas, polipéptidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, nucleoproteínas, compuestos que modulan la migración celular, compuestos que modulan la proliferación y el crecimiento de los tejidos y agentes vasodilatadores.

En algunas modalidades de la invención, el agente farmacológico comprende específicamente una composición o agente antiinflamatorio.

En algunas modalidades de la invención, el agente farmacológico comprende una estatina, es decir, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

De acuerdo con la invención, tras el despliegue de un dispositivo médico encapsulado de la invención, es decir, una estructura de recubrimiento ECM que tiene un dispositivo médico en su interior, se efectúa la curación modulada y la regeneración de las estructuras de los tejidos con propiedades estructurales y funcionales específicas del lugar.

Breve descripción de los dibujos

Otras características y ventajas se harán evidentes a partir de la siguiente y más particular descripción de las modalidades preferidas de la invención, como se ilustra en los dibujos que se acompañan, y en la que los caracteres de referencia similares se refieren generalmente a las mismas partes o elementos a lo largo de las vistas, y en la que:

La Figura 1 es una vista en perspectiva de un marcapasos biventricular (Bi-V);

La Figura 2 es una vista en perspectiva de una modalidad de una estructura de recubrimiento de ECM que tiene el marcapasos Bi-V mostrado en la Figura 1 encerrado en ella, de acuerdo con la invención;

La Figura 3 es una vista en perspectiva de una estructura de recubrimiento de ECM, que ilustra una configuración de prelamina plegada de una capa de bolsa de ECM, de acuerdo con la invención;

La Figura 4 es una vista en planta en sección parcial frontal de la estructura de recubrimiento del ECM mostrada en la Figura 3, que ilustra un extremo de la capa de la bolsa del ECM laminado, de acuerdo con la invención;

La Figura 5 es una vista en planta en sección parcial frontal de otra modalidad de una estructura de recubrimiento de ECM, de acuerdo con la invención;

Las Figuras 6 y 7 son vistas en planta superior de otras modalidades de estructuras de recubrimiento de ECM, en donde las estructuras de recubrimiento incluyen conductos de cables eléctricos; de acuerdo con la invención;

La Figura 8 es una vista en perspectiva de una modalidad de un dispositivo médico que tiene un recubrimiento de composición ECM sobre el mismo, de acuerdo con la invención; y

La Figura 9 es una vista en planta frontal de una sección parcial del dispositivo médico recubierto mostrado en la Figura 8, de acuerdo con la invención.

Descripción detallada de la modalidad preferida

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

Asimismo, debe entenderse que la terminología usada en la presente descripción tiene por objeto describir modalidades particulares de la invención y no pretende ser limitativa.

A menos que se definan de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por una persona con conocimientos ordinarios en la técnica a la que pertenece la invención.

Según es usado en esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contenido se dicte claramente de cualquier otra manera. Así, por ejemplo, la referencia a "un activo" incluye dos o más de dichos activos y similares.

Además, los intervalos pueden expresarse en la presente descripción como desde "alrededor" o "aproximadamente" un valor particular, y/o hasta "alrededor" o "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo de este tipo, otra modalidad incluye desde el un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De manera similar,

cuando los valores se expresan como aproximaciones, al usar el antecedente "sobre" o "aproximadamente", se debe entender que el valor particular forma otra modalidad. Se entenderá, además, que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro punto final, e independientemente del otro punto final.

También se entiende que hay un número de valores divulgados en la presente descripción, y que cada valor también se divulga en la presente descripción como "sobre" o "aproximadamente" ese valor particular, además del valor mismo. Por ejemplo, si se divulga el valor "10", también se divulga "aproximadamente 10". También se entiende que cuando se describe un valor que es "menor o igual que" el valor, "mayor o igual que el valor" y los posibles intervalos entre valores también se describen, según lo entienda apropiadamente el experto en la materia. Por ejemplo, si se divulga el valor "10", entonces también se describe "menor o igual a 10" así como también "mayor o igual a 10".

Definiciones

El término "dispositivo médico", como se usa en la presente descripción, significa e incluye cualquier dispositivo configurado para la inserción o implantación en el cuerpo de un mamífero de sangre caliente, incluidos humanos y primates; aves de corral; animales domésticos o de granja, como gatos, perros, ovejas, cabras, vacas, caballos y cerdos; animales de laboratorio, como ratones, ratas y cobayas; pez; reptiles; zoológicos y animales salvajes; y similares. El término "dispositivo médico" incluye, sin limitación, un marcapasos, un desfibrilador, una válvula cardíaca sintética, un dispositivo de asistencia ventricular, un corazón artificial, un sensor fisiológico, un catéter y sus componentes asociados, incluidos los cables eléctricos y las líneas asociadas a ellos.

Los términos "matriz extracelular", "ECM" y "material ECM" son usados indistintamente en la presente descripción, y significan e incluyen una sustancia rica en colágeno que se encuentra entre las células en el tejido de mamífero. La invención utiliza ECM descelularizada. De acuerdo con la invención, el material ECM puede derivarse de una variedad de fuentes de tejido de mamíferos, incluyendo, sin limitación, la submucosa del intestino delgado (SIS), la submucosa de la vejiga urinaria (UBS), el epitelio de la submucosa del estómago (SS) de origen mesodérmico, es decir tejido mesotelial, matriz extracelular dérmica, matriz extracelular subcutánea, matriz extracelular gastrointestinal, es decir, intestino grueso y delgado, tejido que rodea al hueso en crecimiento, matriz extracelular placentaria, matriz extracelular ornamental, matriz extracelular cardíaca, por ejemplo pericardio y/o miocardio, matriz extracelular renal, matriz extracelular pancreática, matriz extracelular pulmonar, y sus combinaciones. El material ECM también puede comprender colágeno de fuentes de mamíferos.

Los términos "submucosa de la vejiga urinaria (UBS)", "submucosa del intestino delgado (SIS)" y "submucosa del estómago (SS)" también significan e incluyen cualquier material de la UBS y/o SIS y/o SS que incluya la túnica mucosa (que incluye la capa epitelial de transición y la túnica propia), la capa submucosa, una o más capas de muscularis y la adventicia (una capa de tejido conectivo suelto) asociada a ella.

El material ECM también puede derivarse de la membrana basal de tejidos/órganos de mamíferos, que incluyen, sin limitación, la membrana basal urinaria (UBM), la membrana basal hepática (LBM),

El material ECM también puede derivarse de otras fuentes, que incluyen, sin limitación, colágeno de fuentes vegetales y matrices extracelulares sintetizadas, es decir, cultivos celulares.

El término "angiogénesis", como se usa en la presente descripción, significa un proceso fisiológico que implica el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos sanguíneos preexistentes.

El término "neovascularización", como se usa en la presente descripción, significa e incluye la formación de redes vasculares funcionales que pueden ser perfundidas por sangre o componentes sanguíneos. La neovascularización incluye angiogénesis, angiogénesis en gemación, angiogénesis intususceptiva, angiogénesis en brote, angiogénesis terapéutica y vasculogénesis.

Los términos "agente biológicamente activo" y "composición biológicamente activa" se usan indistintamente en la presente descripción, y significan e incluyen un agente que induce o modula un proceso fisiológico o biológico, o actividad celular, por ejemplo, induce la proliferación y/o el crecimiento y/o la regeneración de tejido.

Los términos "agente biológicamente activo" y "composición biológicamente activa" significan e incluyen, sin limitación, los siguientes factores de crecimiento factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante alfa (TGF-alfa), factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), factor de crecimiento de fibroblastos -2 (FGF-2), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) el factor de crecimiento epitelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de necrosis tumoral alfa (TNA-alfa) y el factor de crecimiento placentario (PLGF).

Los términos "agente biológicamente activo" y "composición biológicamente activa" también significan e incluyen, sin limitación, los siguientes agentes biológicamente activos (denominados indistintamente en la presente descripción

"proteína", "péptido" y "polipéptido") colágeno (tipos I-V), proteoglicanos, glicosaminoglicanos (GAG), glicoproteínas, factores de crecimiento, citoquinas, proteínas asociadas a la superficie celular, moléculas de adhesión celular (CAM), factores de crecimiento angiogénico, ligandos endoteliales, matriquinas, cadherinas, inmunoglobulinas, colágenos fibrilares, colágenos no fibrilares, colágenos de la membrana basal, multiplexinas, proteoglicanos ricos en leucina, decorinas, biglicanos, fibromodulinas, queratocanos, lumicanes, epificanos, proteoglicanos de sulfato de heparina, perlecanos, agrinas, testicanos, sindecanos, glicanos, serglicinas, selectinas, lecticanos, aggrecanos, versicanos, neurocanos, brevicanos, dominio citoplasmático-44 (CD-44), factores estimulantes de los macrófagos, proteínas precursoras de amiloides, heparinas, condroitín sulfato B (dermatán sulfato), condroitín sulfato A, sulfatos de heparina, ácidos hialurónicos, fibronectinas, tenascinas, elastinas, fibrilinas, lamininas, nidógeno/enactinas, fibulina I, finulina II, integrinas, moléculas transmembrana, trombospondinas, osteopontinas y enzimas convertidoras de angiotensina (ACE).

Los términos "agente farmacológico", "agente activo", "fármaco" y "formulación de agente activo" es usado indistintamente en la presente descripción, y significan e incluyen un agente, fármaco, compuesto, composición de materia o mezcla de los mismos, incluida su formulación, que proporciona algún efecto terapéutico, a menudo beneficioso. Esto incluye cualquier sustancia fisiológica o farmacológicamente activa que produzca un efecto o efectos localizados o sistémicos en animales, incluidos mamíferos de sangre caliente, seres humanos y primates; aves de corral; animales domésticos o de granja, como gatos, perros, ovejas, cabras, vacas, caballos y cerdos; animales de laboratorio, como ratones, ratas y cobayas; pez; reptiles; zoológicos y animales salvajes; y similares.

Los términos "agente farmacológico", "agente activo", "fármaco" y "formulación de agente activo" significan e incluyen, sin limitación, antibióticos, agentes antiarrítmicos, agentes antivirales, analgésicos, antiinflamatorios esteroideos, antiinflamatorios no esteroideos, antineoplásicos, antiespasmódicos, moduladores de las interacciones célula-matriz extracelular, proteínas, hormonas, factores de crecimiento metaloproteinasas de la matriz (MMPS), enzimas e inhibidores enzimáticos, anticoagulantes y/o agentes antitrombóticos, ADN, ARN, ADN y ARN modificados, AINE, inhibidores de la síntesis de ADN, ARN o proteínas, polipéptidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, nucleoproteínas, compuestos que modulan la migración celular, compuestos que modulan la proliferación y el crecimiento de los tejidos y agentes vasodilatadores.

Los términos "agente farmacológico", "agente activo", "fármaco" y "formulación de agente activo" incluyen, sin limitación, atropina, tropicamida, dexametasona, fosfato de dexametasona, betametasona, fosfato de betametasona, prednisolona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, acetónido de fluocinolona, acetato de anecortave, budesonida, ciclosporina, FK-506, rapamicina, ruboxistaurina, midostaurina, flurbiprofeno, suprofen, ketoprofeno, diclofenaco, ketorolaco, nepafenaco, lidocaína, neomicina, polimixina b, bacitracina, gramicidina, gentamicina, oxytetraciclina, ciprofloxacina, ofloxacina, tobramicina, amikacina, vancomicina, cefazolina, ticarcilina, cloranfenicol, miconazol, itraconazol, trifluridina, vidarabina, ganciclovir, aciclovir, cidofovir, ara-amp, foscarnet, idoxuridina, adefovir dipivoxil, metotrexato, carboplatino, fenilefrina, epinefrina, dipivefrina, timolol, 6-hidroxidopamina, betaxolol, pilocarpina, carbacol, fisostigmina, demecario, dorzolamida, brinzolamida, latanoprost, hialuronato de sodio, insulina, verteporfina, pegaptanib, ranibizumab, y otros anticuerpos, antineoplásicos, anti VEGFs, factor neurotrófico ciliar, factor neurotrófico derivado del cerebro, bFGF, inhibidores de la Caspasa-1, inhibidores de la Caspasa-3, agonistas de los α -Adrenoceptores, antagonistas del NMDA, factores neurotróficos derivados de la línea celular glial (GDNF), factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF), y NT-3, NT-4, NGF, IGF-2.

Los términos "agente farmacológico", "agente activo", "fármaco" y "formulación de agente activo" significan además e incluyen los siguientes agentes antiarrítmicos de Clase I-Clase V: (Clase Ia) quinidina, procainamida y disopiramida; (Clase Ib) lidocaína, fenitoína y mexiletina; (Clase Ic) flecainida, propafenona y moricizina; (Clase II) propranolol, esmolol, timolol, metoprolol y atenolol; (Clase III) amiodarona, sotalol, ibutilida y dofetilida; (Clase IV) verapamilo y diltiazem) y (Clase V) adenosina y digoxina.

Los términos "agente farmacológico", "agente activo", "fármaco" y "formulación de agente activo" además significan e incluyen, sin limitación, los siguientes antibióticos: aminoglucósidos, cefalosporinas, cloranfenicol, clindamicina, eritromicinas, fluoroquinolonas, macrólidos, azólidos, metronidazol, penicilinas, tetraciclinas, trimetoprim-sulfametoxazol y vancomicina.

Los términos "agente farmacológico", "agente activo", "fármaco" y "formulación de agente activo" incluyen además, sin limitación, los siguientes esteroides: andranos (por ejemplo, testosterona), colestanos, ácidos cólicos, corticosteroides (por ejemplo, dexametasona), estraenos (por ejemplo, estradiol) y pregnanos (por ejemplo, progesterona).

Los términos "agente farmacológico", "agente activo", "fármaco" y "formulación de agente activo" pueden incluir además una o más clases de analgésicos narcóticos, entre los que se incluyen, sin limitación, la morfina, la codeína, la heroína, la hidromorfona, el levorfanol, la meperidina, la metadona, la oxycodona, el propoxifeno, el fentanilo, la metadona, la naloxona, la buprenorfina, el butorfanol, la nalbufina y la pentazocina.

Los términos "agente farmacológico", "agente activo", "fármaco" y "formulación de agente activo" pueden incluir además una o más clases de anestésicos tópicos o locales, que incluyen, sin limitación, ésteres, tales como

benzocaína, cloroprocaína, cocaína, ciclometacaína, dimetocaína/larocaína, piperocaína, propoxicaína, procaína/novacaína, proparacaína y tetracaína/ametocaína. Los anestésicos locales también pueden incluir, sin limitación, amidas, como articaína, bupivacaína, cincocaína/dibucaína, etidocaína, levobupivacaína, lidocaína/lignocaína, mepivacaína, prilocaína, ropivacaína y trimecaína. Los anestésicos locales pueden incluir además combinaciones de los anteriores de amidas o ésteres.

Los términos "agente farmacológico", "agente activo", "fármaco" y "formulación de agente activo" pueden incluir además una o más clases de agentes citotóxicos antineoplásicos o agentes de quimioterapia, que incluyen, sin limitación, agentes alquilantes, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucil e ifosfamida.

Los agentes quimioterapéuticos también pueden incluir, sin limitación, antimetabolitos, como análogos de purina, análogos de pirimidina y antifolatos, alcaloides vegetales, como vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, etopósido y tenipósido, taxanos, como el paclitaxel y el docetaxel, inhibidores de la topoisomerasa, como el irinotecán, el topotecán, la amsacrina, el etopósido, el fosfato de etopósido y el tenipósido, antibióticos citotóxicos, como la actinomicina, la bleomicina, la plicamicina, la mitomicina y las antraciclinas, como doxorubicina, daunorubicina, valrubicina, idarubicina, epirubicina, y tratamientos con anticuerpos, como abciximab, adalimumab, alantuzumab, basiliximab, belimumab, bevacizumab, brentuximab vedotin, canakinumab, cetuximab, certolizumab pego, daclizumab, denosumab, eculizumab, efalizumab, gemtuzumab, golimumab, ibritumomab tiuxetan, infliximab, ipilimumab, muromonab-CD3, natalizumab, ofatumumab, omalizumab, palivizumab, panitumumab, ranibizumab, rituximab, tocilizumab (atlizumab), tositumomab y trastuzumab.

Los términos "antiinflamatorio" y "agente antiinflamatorio" también se usan indistintamente en la presente descripción, y significan e incluyen un "agente farmacológico" y/o una "formulación de agente activo", que, cuando se administra una cantidad terapéuticamente efectiva a un sujeto, previene o trata la inflamación del tejido corporal, es decir, la respuesta del tejido protector a una lesión o destrucción de tejidos, que sirve para destruir, diluir o aislar tanto el agente dañino como los tejidos lesionados.

Los agentes antiinflamatorios incluyen, sin limitación, alclofenaco, dipropionato de alclometasona, acetónido de algestone, alfa amilasa, amcinafal, amcinafida, amfenaco de sodio clorhidrato de amiprilosa, anakinra, aniolac, anitrazafeno, apazona, balsalazida disódica, bendazac, benoxaprofeno, clorhidrato de bencidamina, bromelinas, broperamol, budesonida, carprofeno, cicloprofeno, cintazona, cliprofeno, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, clopirac, propionato de cloticasona, acetato de cormasona, cortodoxona, decanoato, deflazacort, delatestryl, depo-testosterona, desonida, desoximetasona, dipropionato de dexametasona, diclofenaco potásico, diclofenaco de sodio, diacetato de diflorasona, diflumidona sódica, diflunisal, difluprednato, diftalona, dimetilsulfóxido, docrinonida, endrisona, enlimomab, enolicam sódico, epirizol, etodolac, etofenamato, felbinac, fenamole, fenbufen, fenclofenac, fenclorac, fendosal, fempipalona, fentiazac, flazalone, fluazacort, ácido flufenámico, flumizole, acetato de flunisolida, flunixin, flunixin meglumine, fluocortina butílica, acetato de fluorometolona, fluquazona, flurbiprofeno, fluretofeno, propionato de fluticasona, furaprofeno, furobufeno, halcinonida, propionato de halobetasol, acetato de halopredona, ibufenaco, ibuprofeno, ibuprofeno aluminio, ibuprofeno piconol, ilonidap, indometacina, indometacina sódica, indoprofeno, indoxol, intrazol, acetato de isoflupredona, isoxepac, isoxicam, ketoprofeno, clorhidrato de lofemizol, lomoxicam, etabonato de loteprednol, de sodio, ácido meclofenámico, dibutirato de meclorisona, ácido mefenámico, mesalamina, meseclazona, mesterolona, metandrostenolona, acetato de metenolona, suleptanato de metilprednisolona, momiflumato, nabumetona, nandrolona, naproxeno, naproxeno de sodio, naproxol, nimazona, olsalazina sódica, orgoteína, orpanoxina, oxandrolano, oxaprozina, oxifenbutazona, oximetolona, clorhidrato de paranilina, polisulfato sódico de pentosán, glicerato sódico de fenbutazona, pirfenidona, piroxicam, cinamato de piroxicam, olamina de piroxicam, pirprofeno, prednazato, prifelona, ácido prodólico, proquazona, proxazol, citrato de proxazol, rimexolona, romazarit, salcolex, salnacedina, salsalato, cloruro de sanguinarium, seclazona, sermetacina, estanozolol, sudoxicam, sulindac, suprofeno, talmetacina, talniflumato, talosalato, tebufelona, tenidap, tenidap sódico, tenoxicam, tesicam, tesimida, testosterona, mezclas de testosterona, tetradamina, tiopinac, pivalato de tixocortol, tolmetina, tolmetina sódica, triclónida, triflumidato, zidometacina y zomepirac de sodio.

El término "composición farmacológica", como se usa en la presente descripción, significa e incluye una composición que comprende un "agente farmacológico" y/o un "agente biológicamente activo" y/o cualquier agente o componente adicional identificado en la presente descripción.

El término "terapéuticamente efectivo", como se usa en la presente descripción, significa que la cantidad de "composición farmacológica" y/o "agente farmacológico" y/o "agente biológicamente activo" administrados es suficiente para mejorar una o más causas, síntomas, o secuelas de una enfermedad o trastorno. Tal mejora solo requiere una reducción o alteración, no necesariamente la eliminación, de la causa, síntoma o secuelas de una enfermedad o trastorno.

Los términos "prevenir" y "previniendo" son usados indistintamente en la presente descripción, y significan e incluyen la reducción de la frecuencia o la gravedad de una enfermedad o condición. El término no requiere una exclusión absoluta de la enfermedad o condición. Más bien, este término incluye la disminución de la probabilidad de aparición de enfermedades.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se usan indistintamente en la presente descripción, y significan e incluyen el manejo médico de un paciente con la intención de curar, mejorar, estabilizar o prevenir una enfermedad, condición patológica o trastorno. Los términos incluyen "tratamiento activo", es decir, tratamiento dirigido específicamente a la mejora de una enfermedad, afección patológica o trastorno, y "tratamiento causal", es decir, tratamiento dirigido a la eliminación de la causa de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociado.

Los términos "tratar" y "tratamiento" incluyen además el "tratamiento paliativo", es decir, el tratamiento destinado a aliviar los síntomas en lugar de curar la enfermedad, condición patológica o trastorno, el "tratamiento preventivo", es decir, el tratamiento dirigido a minimizar o inhibir parcial o totalmente el desarrollo de la enfermedad, condición patológica o trastorno asociado, y el "tratamiento de apoyo", es decir, el tratamiento empleado para complementar otra terapia específica dirigida a la mejora de la enfermedad, condición patológica o trastorno asociado.

Los términos "paciente" y "sujeto" es usado indistintamente en la presente descripción, y significan e incluyen mamíferos de sangre caliente, humanos y primates; aves; animales domésticos o de granja, como gatos, perros, ovejas, cabras, vacas, caballos y cerdos; animales de laboratorio, como ratones, ratas y cobayas; peces; reptiles; animales de zoológico y salvajes; y similares.

El término "comprender" y sus variaciones, como "que comprende" y "comprende", significa "que incluye, pero no se limita a" y no pretende excluir, por ejemplo, otros aditivos, componentes, enteros o etapas.

La siguiente descripción se proporciona para explicar aún más de una manera habilitante las mejores modalidades de realización de una o más de las modalidades de la presente invención. La descripción se ofrece adicionalmente para mejorar la comprensión y apreciación de los principios de la invención y sus ventajas, en lugar de limitar de cualquier manera la invención. La invención se define únicamente por las reivindicaciones adjuntas,

También se entiende que, aunque la presente invención se describe e ilustra en relación con un marcapasos, la invención no se limita al dispositivo médico indicado. De hecho, como se indicó anteriormente, las estructuras de recubrimiento de ECM y las composiciones de la invención también se pueden emplear para recubrir otros dispositivos médicos, incluidos, entre otros, un desfibrilador, una válvula cardíaca sintética, un dispositivo de asistencia ventricular, un corazón artificial, un sensor fisiológico, un catéter y asociados, componentes de los mismos, incluidos cables eléctricos y líneas asociadas con ellos.

Como se ha comentado anteriormente, la presente invención se dirige a estructuras de recubrimiento de matriz extracelular (ECM) para recubrir dispositivos médicos de acuerdo con las reivindicaciones.

De acuerdo con la invención, tras el despliegue de una estructura de recubrimiento ECM que tiene un dispositivo médico en su interior de la invención, se efectúa la curación modulada y la regeneración de estructuras de tejido con propiedades estructurales y funcionales específicas del sitio.

La frase "curación modulada", tal como se usa en la presente descripción, y las variantes de este lenguaje se refieren generalmente a la modulación (por ejemplo, la alteración, el retraso, la demora, la reducción, etc.) de un proceso que implica diferentes cascadas o secuencias de reparación del tejido que se producen de forma natural en respuesta a un daño o lesión del tejido localizado, reduciendo sustancialmente su efecto inflamatorio. La cicatrización modulada, tal y como se usa en la presente descripción, incluye muchos procesos biológicos diferentes, como el crecimiento epitelial, la deposición de fibrina, la activación y unión de las plaquetas, la inhibición, la proliferación y/o la diferenciación, la producción y la función del tejido fibroso conectivo, la angiogénesis y varias fases de la inflamación aguda y/o crónica, y su interacción entre sí.

Las composiciones ECM de la invención están específicamente formuladas (o diseñadas) para alterar, retrasar, retardar, reducir y/o detener una o más de las fases asociadas con la curación del tejido dañado, incluyendo, pero sin limitarse a, la fase inflamatoria (por ejemplo, la deposición de plaquetas o fibrina), y la fase proliferativa.

"Curación modulada" se refiere a la capacidad de una composición de ECM para alterar una fase inflamatoria sustancial (por ejemplo, la deposición de plaquetas o fibrina) al comienzo del proceso de curación del tejido. Como se usa en la presente descripción, la frase "alterar una fase inflamatoria sustancial" se refiere a la capacidad de una composición de ECM para reducir sustancialmente la respuesta inflamatoria en un sitio de lesión.

En tal caso, puede producirse una cantidad menor de inflamación en respuesta a la lesión del tejido, pero este nivel de respuesta inflamatoria, por ejemplo, la deposición de plaquetas y/o fibrina, se reduce sustancialmente en comparación con la inflamación que tiene lugar en ausencia de una composición ECM de la invención.

Por ejemplo, se ha demostrado experimentalmente que las composiciones de ECM discutidas en la presente descripción retrasan o alteran la respuesta inflamatoria asociada con el tejido dañado, así como también la formación excesiva de tejido fibroso conectivo después de daño o lesión del tejido. También se ha demostrado experimentalmente que las composiciones de ECM retrasan o reducen la deposición de fibrina y la unión de las

plaquetas a una superficie de contacto con la sangre después de un daño en el tejido.

"Cicatrización modulada" se refiere a la capacidad de una composición de ECM de la invención para inducir la proliferación del tejido del huésped, la bioremodelación, incluida la neovascularización, por ejemplo, la vasculogénesis, la angiogénesis y la intususcepción, y la regeneración de estructuras tisulares con propiedades estructurales y funcionales específicas del lugar.

En consecuencia, las composiciones de ECM discutidas en la presente descripción proporcionan una excelente interfaz celular bioabsorbible adecuada para usar con un dispositivo médico o instrumento quirúrgico.

Como se ha indicado anteriormente, la invención proporciona una estructura de recubrimiento de ECM que comprende un bolsillo o bolsa basado en ECM que se configura para recibir un dispositivo médico en su interior.

De acuerdo con la invención, el dispositivo médico encapsulado y los componentes asociados pueden comprender, sin limitación, un marcapasos, un desfibrilador, una válvula cardíaca sintética, un dispositivo de asistencia ventricular, un corazón artificial, un sensor fisiológico, un catéter y los cables y líneas eléctricas asociados a ellos.

De acuerdo con la invención, todo el dispositivo médico o una porción del mismo se puede encerrar en la estructura de recubrimiento del ECM. Por lo tanto, en algunas modalidades de la invención, la carcasa del dispositivo médico y una porción de los cables del dispositivo se encuentran recubiertos en una bolsa basada en ECM. En las modalidades indicadas, los cables del dispositivo también se pueden recubrir con una composición de ECM de la invención.

En algunas modalidades de la invención, la estructura de recubrimiento ECM incluye al menos un conducto de plomo, con mayor preferencia, una pluralidad de conductos de plomo que están configurados para recubrir los cables del dispositivo médico.

La estructura de recubrimiento ECM comprende (o se construye con) una composición ECM que incluye al menos un material ECM (en adelante "bolsa ECM"). De acuerdo con la invención, la bolsa ECM puede comprender varias formas y tamaños para adaptarse virtualmente a todas las formas y tamaños de dispositivos médicos.

De acuerdo con la invención, el material ECM puede derivarse de diversas fuentes de tejido de mamíferos y métodos para prepararlo, como se describe en la patente de Estados Unidos Núms. 7,550,004, 7,244,444, 6,379,710, 6,358,284, 6,206,931, 5,733,337 y 4,902,508 y la solicitud de Estados Unidos Núms. 12/707,427;

El material ECM también se puede esterilizar mediante el proceso de esterilización patentado por el solicitante (es decir, novasterillis), como se describe en la Solicitud de Estados Unidos pendiente Núms. 13/480205 (publicada como US2012302499).

En una modalidad preferida, las fuentes de tejido de mamíferos incluyen, sin limitación, submucosa de intestino delgado (SIS), submucosa de vejiga urinaria (UBS), submucosa de estómago (SS), epitelio de origen mesodérmico, es decir tejido mesotelial, matriz extracelular dérmica, matriz extracelular subcutánea, matriz extracelular gastrointestinal, es decir, intestino grueso y delgado, tejido que rodea al hueso en crecimiento, matriz extracelular placentaria, matriz extracelular del ombligo, matriz extracelular cardíaca, por ejemplo pericardio y/o miocardio, matriz extracelular renal, matriz extracelular pancreática, matriz extracelular pulmonar y sus combinaciones de las mismas. El material ECM también puede comprender colágeno de fuentes de mamíferos.

El material ECM también puede derivarse de las mismas o diferentes fuentes de tejido de mamíferos, como se describe en las Solicitudes pendientes Núms. 13/033,053 (publicadas como US2012034191) y 13, 033 102 (publicadas como US2012016491).

Como se ha indicado anteriormente, en algunas modalidades de la invención, el material ECM y, por lo tanto, las estructuras de recubrimiento ECM formadas a partir de él incluyen al menos un agente biológicamente activo adicional o una composición, es decir, un agente que induce o modula un proceso fisiológico o biológico, o la actividad celular, por ejemplo, induce la proliferación, y/o el crecimiento y/o la regeneración del tejido.

Los agentes biológicamente activos adecuados incluyen cualquiera de los agentes biológicamente activos mencionados, incluyendo, sin limitación, proteínas y factores de crecimiento.

En algunas modalidades, el material ECM y, por tanto, las estructuras de recubrimiento ECM formadas a partir de él incluyen al menos un agente o composición farmacológica (o fármaco), es decir, un agente o composición capaz de producir un efecto biológico deseado in vivo, por ejemplo, la estimulación o supresión de la apoptosis, la estimulación o supresión de una respuesta inmunitaria, etc.

Los agentes y composiciones farmacológicas adecuadas incluyen cualquiera de los agentes mencionados,

incluyendo, sin limitación, antibióticos, agentes antivirales, analgésicos, antiinflamatorios esteroideos, antiinflamatorios no esteroideos, antineoplásicos, antiespasmódicos, moduladores de las interacciones célula- matriz extracelular, proteínas, hormonas, enzimas e inhibidores enzimáticos, anticoagulantes y/o agentes antitrombóticos, ADN, ARN, ADN y ARN modificados, AINE, inhibidores de la síntesis de ADN, ARN o proteínas, polipéptidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, nucleoproteínas, compuestos que modulan la migración celular, compuestos que modulan la proliferación y el crecimiento de los tejidos y agentes vasodilatadores.

En algunas modalidades de la invención, el agente farmacológico comprende un agente antiinflamatorio.

En algunas modalidades de la invención, el agente farmacológico comprende una estatina, es decir, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. De acuerdo con la invención, las estatinas adecuadas incluyen, sin limitación, atorvastatina (Lipitor®), cerivastatina, fluvastatina (Lescol®), lovastatina (Mevacor®, Altocor®, Altoprev®), mevastatina, pitavastatina (Livalo®, Pitava®), pravastatina (Pravachol®, Selektine®, Lipostat®), rosuvastatina (Crestor®) y simvastatina (Zocor®, Lipex®). También son adecuados varios activos que comprenden una combinación de una estatina y otro agente, como ezetimbe/simvastatina (Vytorin®).

El solicitante ha descubierto que las estatinas mencionadas exhiben numerosas propiedades beneficiosas que proporcionan varias acciones o actividades bioquímicas beneficiosas. Las propiedades y acciones benéficas se establecen en las Solicitudes Pendientes del Solicitante Núms. 13/373,569, presentada el 24 de septiembre de 2012 y 13/782,024, presentada el 1 de marzo de 2013 (publicada como US2014249623).

En algunas modalidades de la invención, el agente farmacológico comprende quitosano. Como también se establece en detalle en la Solicitud pendiente Núms. 13/573,569, el quitosano también exhibe numerosas propiedades beneficiosas que proporcionan varias acciones o actividades bioquímicas beneficiosas.

Agentes farmacológicos y composiciones adicionales adecuados que pueden entregarse dentro del alcance de la invención se divulgan en las publicaciones de patente Núms. 20070014874, 20070014873, 20070014872, 20070014871, 20070014870, 20070014869, y 20070014868;

De acuerdo con la invención, la cantidad de un agente farmacológico añadido a una composición de ECM de la invención variará, por supuesto, de un agente a otro. Por ejemplo, en una modalidad, en donde el agente farmacológico comprende diclofenaco (Voltaren®), la cantidad de diclofenaco incluida en la composición ECM está preferentemente en el intervalo de 10 µg - 75 mg.

De acuerdo con la invención, los agentes farmacológicos y biológicamente activos a los que se hace referencia anteriormente pueden comprender cualquier forma. En algunas modalidades de la invención de la invención, los agentes farmacológicos y biológicamente activos, por ejemplo, simvastatina y/o quitosano, comprenden microcápsulas que proporcionan una liberación retardada del agente que contienen.

Como se ha indicado anteriormente, al desplegar una estructura de recubrimiento de ECM o un dispositivo médico (o instrumento) recubierto con una composición de ECM de la invención, se efectúa una curación y regeneración moduladas de las estructuras del tejido con propiedades estructurales y funcionales específicas del lugar.

Con referencia ahora a la Figura 1, se muestra un dispositivo médico implantable ejemplar; en este caso, un marcapasos 20 biventricular (Bi-V), que puede recubrirse por una estructura de recubrimiento de ECM de la invención. Como es bien conocido en la técnica y se ilustra en la Figura 1, el marcapasos Bi-V 20 generalmente incluye un generador de impulsos 21, cables eléctricos 22a, 22b, 22c y puntas de cables o electrodos 24a, 24b, 24c.

Como también es bien conocido en la técnica, el marcapasos Bi-V 20 se usa para modular la velocidad cardíaca de un paciente y prevenir una disfunción cardíaca potencialmente mortal, por ejemplo, arritmia.

El marcapasos Bi-V 20 se implanta típicamente de forma transvenosa en un paciente, en donde dos (2) cables eléctricos, es decir, cables 22a, 22b, se colocan en una vena y se guían a la aurícula derecha y el ventrículo del corazón. A continuación, los cables 22a, 22b se unen al músculo cardíaco cerca de las estructuras cardíacas señaladas.

El tercer cable del marcapasos, es decir, el cable 22c, también se guía a través de una vena hasta el seno coronario (es decir, una pequeña vena en la parte posterior del corazón) y se conecta al corazón para estimular el ventrículo izquierdo.

Con referencia ahora a la Figura 2, se muestra una primera modalidad de una estructura de recubrimiento de ECM de la invención 10, que tiene el dispositivo médico 20 recubierto en su interior. Como se ilustra en la Figura 2, en esta modalidad, la estructura de recubrimiento ECM 10 se configura para recubrir todo el marcapasos 20 y una porción de los cables 22a, 22b, 22c, asociados al mismo.

La estructura 10 de recubrimiento del ECM comprende un bolsillo o bolsa 12 que tiene una cavidad 13 en su interior.

La cavidad 13 se dimensiona y configura para recibir y contener un dispositivo médico 20 en su interior.

La bolsa 12 comprende al menos una capa o lámina de material de envoltura construida con una composición ECM de la invención. De acuerdo con la invención, la bolsa 12 también puede incluir más de una capa de material de recubrimiento, por ejemplo, dos (2), tres (3) capas de recubrimiento, etc. Las capas de recubrimiento también pueden comprender el mismo material, es decir, material o composición ECM, o diferentes materiales o composiciones.

En algunas modalidades de la invención, la composición de ECM (o la(s) capa(s) de recubrimiento) y, por lo tanto, la estructura de recubrimiento de ECM 10 formada a partir de ella incluyen al menos un agente biológicamente activo adicional o una composición, es decir, un agente que induce o modula un proceso fisiológico o biológico, o la actividad celular, por ejemplo, induce la proliferación, y/o el crecimiento y/o la regeneración del tejido.

Los agentes biológicamente activos adecuados incluyen cualquiera de los agentes biológicamente activos mencionados, incluyendo, sin limitación, proteínas y factores de crecimiento.

En algunas modalidades, la composición de ECM (o la(s) capa(s) de recubrimiento) y, por tanto, la estructura de recubrimiento de ECM 10 formada a partir de ella incluyen al menos un agente o composición farmacológica (o fármaco), es decir, un agente o composición que es capaz de producir un efecto biológico deseado in vivo, por ejemplo, la estimulación o supresión de la apoptosis, la estimulación o supresión de una respuesta inmunitaria, etc.

Los agentes y composiciones farmacológicas adecuados incluyen cualquiera de los agentes mencionados anteriormente, incluidos, sin limitación, antibióticos, agentes antivirales, analgésicos y antiinflamatorios esteroides y no esteroides.

De acuerdo con la invención, los agentes biológicamente activos y farmacológicos pueden incorporarse a la composición (y/o al material) ECM y/o depositarse en la superficie exterior de una capa de recubrimiento exterior.

Con referencia ahora a la Figura 3, se muestra una vista en perspectiva de la estructura 10 de recubrimiento del ECM, que muestra una configuración de prelamina plegada de la capa de recubrimiento (indicada "14"). Como se ilustra en la Figura 3, en la modalidad indicada, la capa de recubrimiento 14 comprende una única lámina de material de recubrimiento. Para formar la bolsa 12, la capa de recubrimiento 14 se pliega y se lamina en el extremo 18 (véase la Figura 4) y los lados 16.

Con referencia ahora a la Figura 5, en algunas modalidades de la invención, la bolsa 12 comprende de manera similar una capa 14 de recubrimiento. Sin embargo, en las modalidades indicadas, se emplean dos (2) hojas de material de recubrimiento o capas 15a, 15b para formar la bolsa 12. Las capas 15a, 15b están laminadas en ambos extremos 19a, 19b, como se muestra en la Figura 5, y en los lados.

De acuerdo con la invención, los lados y los extremos de las capas de recubrimiento de la invención se pueden laminar por varios medios convencionales, tales como costura, incluyendo puntadas ECM, grapas, adhesivos. Las capas de recubrimiento también se pueden laminar mediante microagujas y/o estructuras de microagujas, tal como se describe en la Solicitud pendiente Núm. 13,686, 131 (publicada como US2014148897).

Con referencia ahora a las Figuras 6 y 7, se muestran modalidades adicionales de estructuras de recubrimiento de ECM de la invención que están configuradas para recubrir dispositivos médicos, así como también los cables eléctricos asociados con ellos. Refiriéndose primero a la Figura 6, la estructura de recubrimiento ECM 30a comprende de manera similar un bolsillo o bolsa 31 que tiene una cavidad en su interior, tal como se muestra en la Figura 2. La cavidad también se dimensiona y configurada para recibir y contener un dispositivo médico en ella.

Como se ilustra en la Figura 6, la estructura de recubrimiento del ECM 30a incluye además un conducto de cable integral 32a que se configura para recibir al menos un dispositivo médico, por ejemplo, marcapasos, cable en el mismo.

Con referencia ahora a la Figura 7, se muestra otra modalidad de una estructura de recubrimiento de ECM 30b, que de manera similar comprende un bolsillo o bolsa 31 que tiene una cavidad 33 en su interior. Como se ilustra en la Figura 7, la cavidad 33 se diseña y configura de manera similar para contener un dispositivo médico; en este caso, el marcapasos 20, en su interior.

En esta modalidad, la estructura de recubrimiento del ECM 32b incluye una pluralidad de conductos de conductores 32a, 32b, 32c que están configurados para recibir una pluralidad de conductores eléctricos del dispositivo, en este caso, conductores de marcapasos 22a, 22b, 22c, en su interior.

De acuerdo con la invención, las estructuras de recubrimiento de ECM 30a, 30b pueden comprender cualquiera de las composiciones y/o materiales de ECM antes mencionados de acuerdo con las reivindicaciones. Las

composiciones y/o materiales de ECM pueden incluir de manera similar cualquiera de los agentes farmacológicos biológicamente activos mencionados anteriormente.

5 Los conductos de cable 32a, 32b, 32c también se pueden formar a partir de la misma composición y/o material de ECM o una composición y/o material de ECM diferente.

10 Con referencia ahora a las Figuras 8 y 9 que están presentes sólo con fines ilustrativos, se muestra un dispositivo médico, por ejemplo, el marcapasos Bi-V, discutido anteriormente, que tiene un recubrimiento 42 de composición ECM dispuesto sobre el mismo. Al menos una porción del dispositivo médico está recubierta con la composición ECM. recubrimiento.

Todo el dispositivo médico y los cables eléctricos asociados con el mismo, por ejemplo, los cables 22a, 22b, 22c mostrados en la Figura 6, están recubiertos con la composición de ECM.

15 Se pueden emplear varios medios convencionales para formar el dispositivo médico biocompatible y hemocompatible recubierto (y los cables asociados), incluyendo el recubrimiento por pulverización, la inmersión, etc.

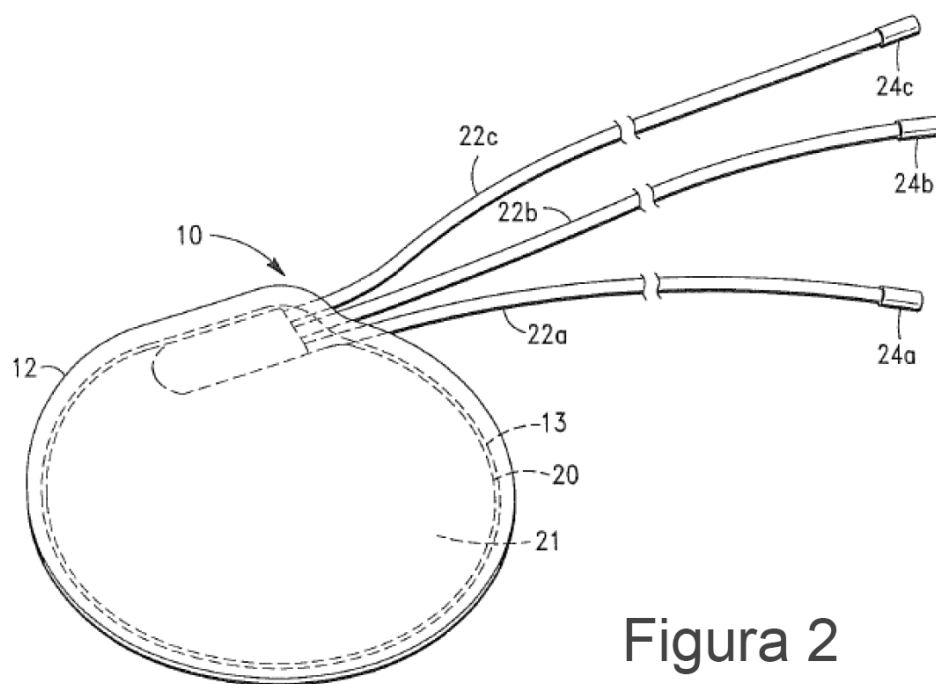
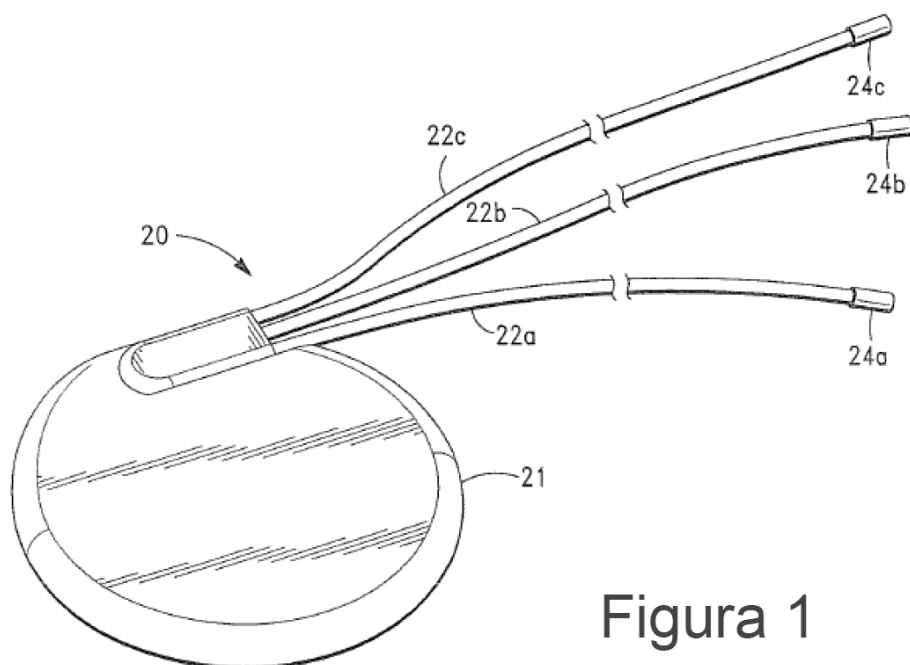
20 Como se ha indicado anteriormente, tras el despliegue de un dispositivo médico encapsulado de la invención, es decir, una estructura de recubrimiento de ECM, se efectúa la curación modulada y la regeneración de las estructuras del tejido con propiedades estructurales y funcionales específicas del lugar.

Como apreciará fácilmente un experto en la técnica, la presente invención proporciona numerosas ventajas en comparación con los endoinjertos vasculares de la técnica anterior. Entre las ventajas se encuentran las siguientes:

- 25 • La provisión de estructuras de recubrimiento que están configuradas para encerrar un dispositivo médico en su interior y que reducen sustancialmente o eliminan las duras respuestas biológicas asociadas con los dispositivos médicos implantados convencionales, incluyendo la inflamación, la infección y la trombogénesis, cuando se implantan en el cuerpo.
- 30 • La provisión de estructuras de recubrimiento ECM que están configuradas para encerrar un dispositivo médico en su interior, y mejorar efectivamente las funciones biológicas y/o promover la curación modulada del tejido adyacente y el crecimiento de nuevo tejido cuando se implanta en el cuerpo.
- La provisión de estructuras de recubrimiento ECM que están configuradas para encerrar un dispositivo médico en su interior y administrar uno o más agentes farmacológicos o terapéuticos a un sujeto cuando se implanta en su cuerpo.
- 35 • El suministro de dispositivos médicos configurados para su inserción o implantación en el cuerpo y que presentan una mayor biocompatibilidad y hemocompatibilidad cuando se insertan o implantan en él.

REIVINDICACIONES

1. Una estructura de recubrimiento biorremovible, que comprende:
una bolsa formada de material biorremodelable, dicha bolsa que tiene una región interna configurada para recibir un dispositivo en la misma,
en donde el material biorremovible comprende una composición de matriz extracelular (ECM) en forma de ECM descelularizada, dicha composición ECM incluye uno o más componentes de andamio de ECM, en donde dicho uno o más componentes de andamio de ECM comprenden tejido de mamífero seleccionado del grupo que consiste en submucosa de intestino delgado (SIS), submucosa de vejiga urinaria (UBS), membrana basal urinaria (UBM), membrana basal hepática (LBM), submucosa estomacal (SS), colágeno de origen animal, colágeno de origen vegetal, matriz extracelular sintetizada en cultivos a partir de células, matriz extracelular dérmica, matriz extracelular subcutánea, matriz extracelular del intestino grueso, matriz extracelular placentaria, matriz extracelular del ornamento, matriz extracelular del corazón, epitelio de origen mesodérmico, matriz extracelular gastrointestinal, tejido que rodea al hueso en crecimiento, matriz extracelular de riñón, matriz extracelular de páncreas y matriz extracelular de pulmón, en donde dicha bolsa comprende una primera lámina y una segunda lámina construidas a partir de dicho uno o más componentes de andamio;
en donde dicha primera lámina y dicha segunda lámina están laminadas en sus bordes respectivos mediante puntadas, grapas, adhesivos o microagujas para formar la región interna y una abertura configurada para recibir el dispositivo médico a través de la misma en donde el material biorremodelable no comprende células.
2. La estructura de recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición ECM incluye un componente adicional de agente bioactivo.
3. La estructura de recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho componente de agente bioactivo comprende un agente biológicamente activo.
4. La estructura de recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho agente biológicamente activo comprende un factor de crecimiento seleccionado del grupo que consiste en un factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante alfa (TGF-alfa), factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) factor de crecimiento de fibroblastos - 2 (FGF-2), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento epitelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de necrosis tumoral alfa (TNA-alfa) y factor de crecimiento placentario (PLGF).
5. La estructura de recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho agente biológicamente activo comprende quitosano.
6. La estructura de recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho componente de agente bioactivo comprende un agente farmacológico seleccionado del grupo que consiste en antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antivirales, agentes antidolor, anestésicos, analgésicos, antiinflamatorios esteroideos, antiinflamatorios no esteroideos, antineoplásicos antiespasmódicos, moduladores de las interacciones célula-matriz extracelular, proteínas, hormonas, enzimas e inhibidores de enzimas, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, ADN, ARN, ADN y ARN modificados, AINE, inhibidores del ADN, polipéptidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, nucleoproteínas y agentes vasodilatadores.
7. La estructura de recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicho agente farmacológico comprende una estatina seleccionada del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.
8. La estructura de recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho dispositivo comprende un dispositivo médico seleccionado del grupo que consiste en un marcapasos, un dispositivo de asistencia ventricular y un sensor fisiológico.
9. Estructura de recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la estructura de bolsa mejora eficazmente las funciones biológicas promoviendo la regeneración de los tejidos, la curación modulada de los tejidos dañados o el crecimiento de nuevos tejidos con propiedades estructurales y funcionales específicas del lugar cuando se implanta en el cuerpo de un animal de sangre caliente.



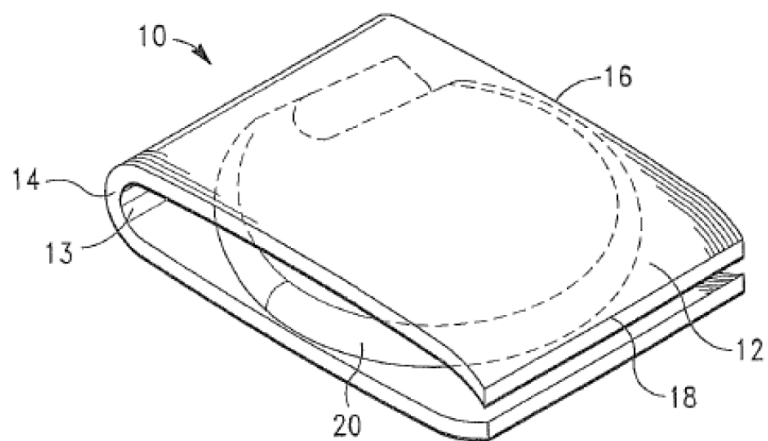


Figura 3

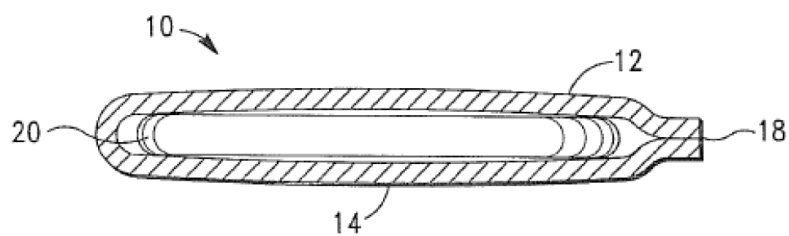


Figura 4

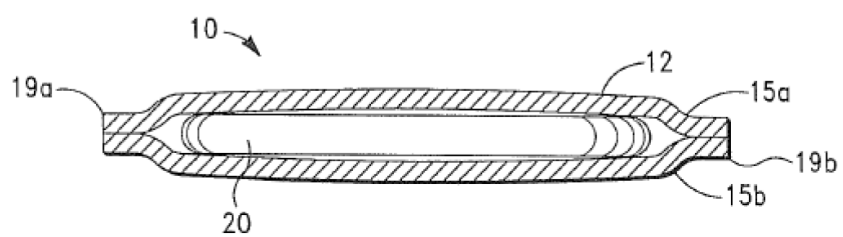


Figura 5

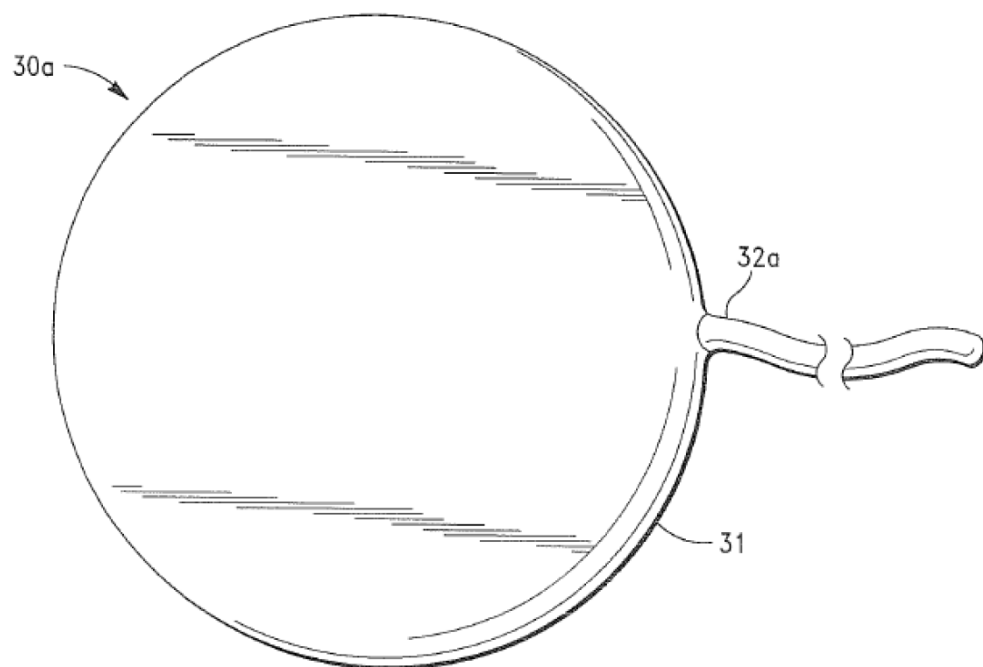


Figura 6

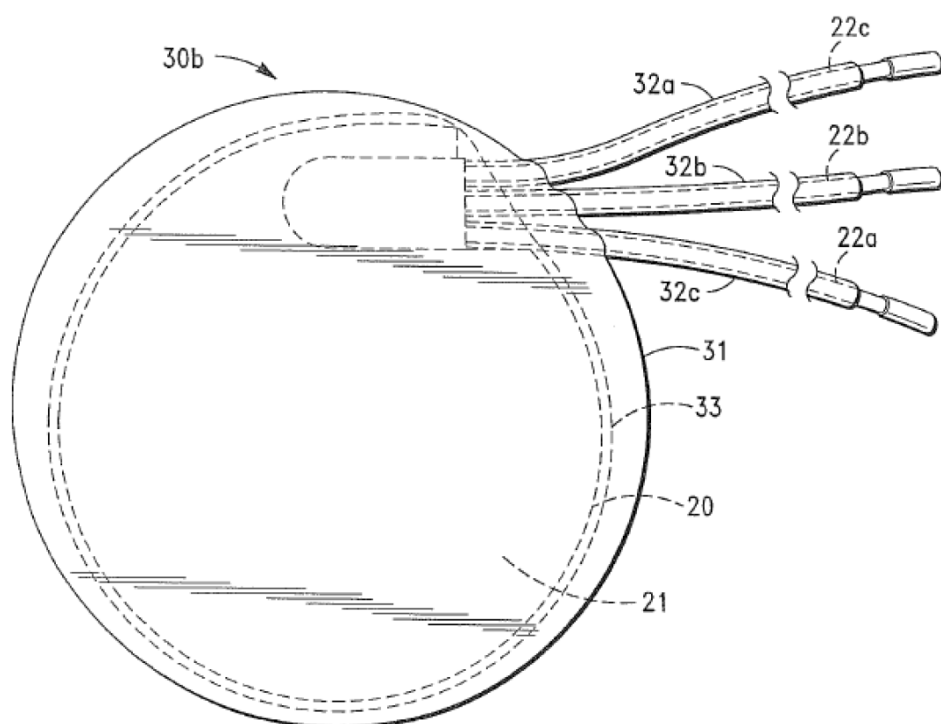


Figura 7

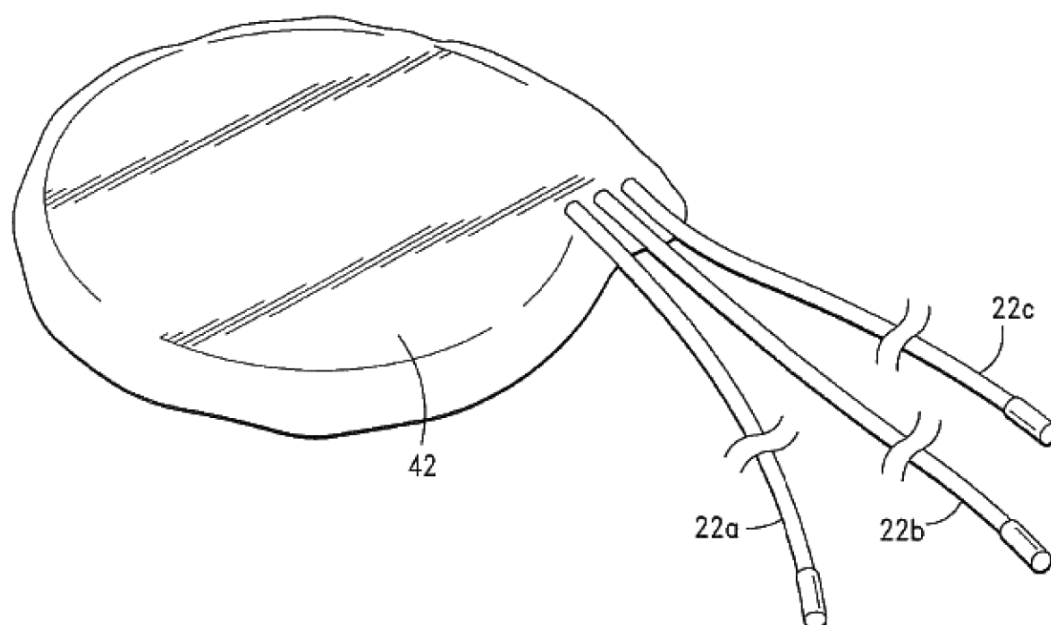


Figura 8

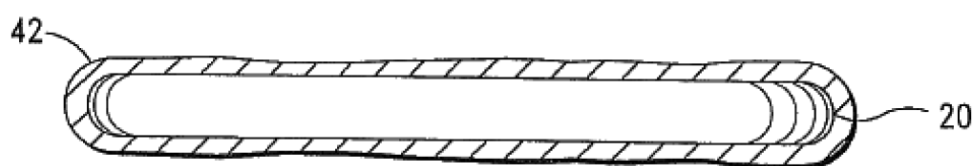


Figura 9