

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 027**

51 Int. Cl.:

A61B 17/08 (2006.01)

A61F 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2011 E 18195811 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 3434201**

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

30 Prioridad:

19.02.2010 US 30600610 P

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

10.03.2021

73 Titular/es:

**LIFECCELL CORPORATION (100.0%)
5 Giralda Farms
Madison, New Jersey 0790, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 811 027 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivos para el tratamiento de la pared abdominal

- 5 La presente descripción se refiere a dispositivos y métodos para tratar o reparar aberturas en cavidades corporales, incluidas las aberturas abdominales.

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

15 Además, para ciertas cirugías, puede ser necesario acceder a la cavidad abdominal varias veces. Sin embargo, generalmente no es deseable hacer múltiples incisiones en el mismo lugar mientras una incisión primaria todavía está sanando. Además, cerrar una incisión a la que se ha accedido varias veces puede conducir a un mayor riesgo de infección y, a menudo, tales incisiones se cierran por aproximación secundaria, lo que puede ser desagradable para el paciente.

20 El documento DE 2303444 B1 describe un dispositivo de tratamiento abdominal o de fascia. El documento US 2005/049638 describe una malla submucosa del intestino delgado para el cierre quirúrgico abdominal.

- 25 En consecuencia, existe la necesidad de dispositivos mejorados para cerrar incisiones abdominales o incisiones o defectos en la fascia.

La invención se define por las reivindicaciones.

30 Se proporciona un dispositivo de tratamiento abdominal o de fascia. El dispositivo puede comprender un primer material polimérico sintético y una matriz de tejido acelular unida a un borde periférico del material polimérico sintético de manera que la matriz de tejido acelular se pueda asegurar a los tejidos que rodean una abertura en una cavidad corporal para cerrar la cavidad corporal sin unir el primer material polimérico sintético al tejido.

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

40 Se proporciona un dispositivo de tratamiento abdominal o de fascia. El dispositivo comprende una lámina de matriz de tejido acelular, en donde la lámina incluye una abertura alargada y, en lados opuestos de la abertura, múltiples agujeros reforzados para recibir suturas.

Breve descripción de los dibujos

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

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

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

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

Las Figuras 5A-5D son vistas en sección transversal del dispositivo de la Figura 2, de acuerdo con diversas modalidades ilustrativas.

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

55 Descripción de las modalidades ilustrativas

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

Los encabezados de sección usados en la presente descripción son solo para fines organizativos y no deben interpretarse como limitantes del tema descrito.

65 El término "matriz de tejido acelular", como se usa en la presente descripción, se refiere generalmente a cualquier matriz de tejido que esté sustancialmente libre de células y/o componentes celulares. La piel, partes de la piel (por

ejemplo, la dermis) y otros tejidos tales como vasos sanguíneos, válvulas cardíacas, fascia y tejido conectivo nervioso pueden usarse para crear matrices acelulares dentro del alcance de la presente descripción.

5 El término "defecto abdominal", como se usa en el presente documento, se refiere generalmente a una interrupción en la pared abdominal. La interrupción puede incluir un agujero que atraviesa toda la pared abdominal, tal como una incisión a través de la pared, o puede incluir una incisión o defecto en una o más capas de la pared abdominal, tal como la piel y la grasa subcutánea.

10 La Figura 1 ilustra un dispositivo y un método para tratar aberturas abdominales, de acuerdo con ciertas modalidades. De acuerdo con ciertas modalidades, el dispositivo 100 puede usarse para cerrar un defecto abdominal 140. En otras modalidades, la concentración de α -galactosidasa se incrementa a 400 U/L para la eliminación adecuada de los epítomos de α -gal del tejido recolectado. Puede usarse cualquier concentración de enzima y tampón adecuadas siempre que se logre una eliminación suficiente de antígenos.

15 Alternativamente, en lugar de tratar el tejido con enzimas, los animales que han sido modificados genéticamente para carecer de uno o más epítomos antigénicos pueden seleccionarse como la fuente de tejido. Por ejemplo, los animales (por ejemplo, los cerdos) que han sido modificados genéticamente para carecer del resto de α -galactosa terminal pueden seleccionarse como la fuente de tejido. Para las descripciones de los animales apropiados, véase la solicitud de Estados Unidos pendiente núm. de serie 10/896,594 y la patente de Estados Unidos núm. 6,166,288. Además, se describen ciertos métodos ilustrativos de procesamiento de tejidos para producir matrices acelulares con o sin cantidades reducidas o que carecen de restos alfa-1,3-galactosa en Xu, Hui y otros, "A Porcine-Derived Acellular Dermal Scaffold that Supports Soft Tissue Regeneration: Removal of Terminal Galactose--(1,3)-Galactose and Retention of Matrix Structure," *Tissue Engineering*, Vol. 15, 1-13 (2009).

25 Después que se forma la matriz de tejido acelular, se pueden cultivar opcionalmente células viables histocompatibles en la matriz de tejido acelular para producir un injerto que puede ser remodelado adicionalmente por el huésped. En algunas modalidades, se pueden agregar células viables histocompatibles a las matrices mediante técnicas de cocultivo de células in vitro estándar antes del trasplante, o mediante repoblación in vivo después del trasplante. La repoblación in vivo puede ser por las propias células del receptor que migran a la matriz de tejido acelular o al infundir o inyectar células obtenidas incluye un primer material polimérico sintético 210 y una matriz de tejido acelular 220 unida a un borde periférico completo 230 del material polimérico sintético 210. En uso, la matriz de tejido acelular 220 se puede asegurar a los tejidos que rodean un defecto 140 en una cavidad corporal para cerrar la cavidad corporal (por ejemplo, el abdomen) sin unir el primer material polimérico sintético al tejido. Por ejemplo, cuando se forma una incisión abdominal (ya sea en la línea media o en otra ubicación), puede ser difícil cerrar la incisión por completo. Esto puede deberse a la hinchazón del contenido abdominal, el gran tamaño del paciente y/o la pérdida de tejido debido a una cirugía previa, trauma o enfermedad. Además, en algunos casos, puede ser conveniente acceder nuevamente al sitio quirúrgico, por ejemplo, para realizar cirugías adicionales. El dispositivo 200 puede ayudar al cierre de una incisión u otro defecto y puede usarse para volver a acceder al sitio quirúrgico y/o cerrar el defecto después de problemas que impidieron la reducción normal del cierre (por ejemplo, disminuye la hinchazón o se completan las etapas quirúrgicas posteriores).

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

50 Durante la implantación inicial, el material polimérico sintético 210 con una matriz de tejido acelular 220 unida a su borde periférico 230 para formar una articulación 235 (véanse las Figuras 5A-5D) se coloca en el defecto en la pared abdominal. A continuación, la matriz de tejido acelular se une a los tejidos que rodean un borde periférico del defecto abdominal para cerrar el defecto. Generalmente, para una incisión en la línea media, la matriz de tejido acelular 220 se asegurará a la fascia abdominal (por ejemplo, la vaina del recto), actuando, así como una extensión de la vaina del recto, que normalmente se usa para cerrar las incisiones abdominales en la línea media. La matriz de tejido acelular se puede unir a los tejidos utilizando suturas típicas, grapas quirúrgicas o clips u otros mecanismos de conexión adecuados, como se conocen en la técnica. En ciertas modalidades, la matriz de tejido acelular 220 puede conectarse al pasar suturas a través de la matriz de tejido acelular 220. En ciertas modalidades, las suturas pueden pasar a través de aberturas preformadas 295, que pueden reforzarse (o aberturas 360, como se muestra en la Figura 3).

60 Se pueden usar diversos materiales para producir el material polimérico sintético 210 y la matriz de tejido acelular 220 (colectivamente "materiales"). Generalmente, ambos materiales deben ser estériles o asépticos y deben poseer propiedades biomecánicas adecuadas para evitar la ruptura o el desgarramiento durante el uso. Además, en algunas modalidades, las propiedades mecánicas de los materiales son compatibles para proporcionar distribuciones uniformes de estrés en relación con los diferentes materiales para evitar fallas, como se describe con más detalle a continuación. Además, el material sintético debe ser generalmente inerte o biológicamente compatible para prevenir una inflamación excesiva. Los materiales sintéticos adecuados pueden incluir, por ejemplo, GORE-TEX® (u otros materiales de politetrafluoroetileno), MARLEX® (polietileno de alta densidad) o proleno. En ciertas modalidades, los

materiales sintéticos pueden incluir materiales sintéticos reabsorbibles sobre parte o la totalidad de sus dimensiones. Además, los materiales pueden recubrirse con agentes terapéuticos (por ejemplo, recubrimientos antiadhesivos, antimicrobianos, etc.).

- 5 La matriz de tejido acelular puede seleccionarse para proporcionar una variedad de diferentes propiedades biológicas y mecánicas. Por ejemplo, la matriz de tejido acelular puede seleccionarse para permitir el crecimiento interno y remodelación del tejido para ayudar en la regeneración del tejido que normalmente se encuentra en el sitio donde se implanta la matriz. Por ejemplo, una matriz de tejido acelular, cuando se implanta sobre o dentro de la fascia, puede seleccionarse para permitir la regeneración de la fascia sin fibrosis excesiva o formación de cicatriz. Además, la matriz
- 10 de tejido acelular no debe provocar una reacción inflamatoria excesiva y, en última instancia, debe ser remodelada para producir un tejido similar al tejido original del huésped. En ciertas modalidades, la matriz de tejido acelular puede incluir ALLODERM® o Strattice™, que son matrices dérmicas acelulares humanas y porcinas, respectivamente. Alternativamente, pueden usarse otras matrices de tejidos acelulares adecuadas, como se describe más adelante.
- 15 Generalmente, tanto el material polimérico sintético 210 como la matriz de tejido acelular 220 deben poseer propiedades mecánicas de manera que los materiales no fallen (es decir, se rompan o desgarran) durante el uso. Además, los materiales deben tener suficiente flexibilidad y elasticidad para ser manejados por un cirujano cuando se implantan, para conformarse para permitir la cobertura de las estructuras subyacentes y para permitir el estiramiento durante el movimiento del paciente para proporcionar una distribución uniforme del estrés a los tejidos adyacentes sin
- 20 desgarramiento. Se entenderá que estas propiedades pueden variar alterando las propiedades generales del material (por ejemplo, resistencia a la tracción y propiedades elásticas), así como las características estructurales de los materiales (por ejemplo, espesor). En ciertas modalidades, los materiales se habrán seleccionado de manera que los materiales puedan resistir una fuerza de tensión de al menos 20 N sin fallo. En algunas modalidades, los materiales pueden resistir una fuerza mínima por unidad de ancho, tal como al menos 20 N/cm, al menos 24 N/cm o más,
- 25 dependiendo del paciente. Además, en ciertas modalidades, los materiales se seleccionan para permitir la retención de suturas. En algunas modalidades, los materiales tienen una resistencia de retención de sutura de al menos 20N.

En ciertas modalidades, los materiales 210, 220 pueden seleccionarse y dimensionarse de manera que, durante el uso, la distribución de estrés entre los materiales permanezca relativamente uniforme. Por ejemplo, en diversas

30 modalidades, el material polimérico sintético 210 y la matriz de tejido acelular 220 pueden seleccionarse de manera que la resistencia a la tracción final y/o las propiedades elásticas sobre los intervalos operativos típicos sean relativamente iguales, o dentro de un cierto intervalo entre sí. Además, las propiedades mecánicas de la unión 235 entre el material polimérico sintético 210 y la matriz de tejido acelular 220 pueden coincidir de manera similar con las

35 del material polimérico sintético 210 y/o la matriz de tejido acelular 220. Por ejemplo, en ciertas modalidades, la resistencia final del material polimérico sintético 210 difiere de la resistencia final de la matriz de tejido acelular 220 en menos del 20 %, menos del 15 %, menos del 10 %, menos del 5 % o cualquier valor entre esos porcentajes. En ciertas modalidades, el módulo elástico del material polimérico sintético 210 difiere del módulo elástico de la matriz de tejido

40 acelular 220 en menos del 20 %, menos del 15 %, menos del 10 %, menos del 5 %, o cualquier valor entre esos porcentajes.

El material polimérico sintético 210 y la matriz de tejido acelular 220 se pueden unir entre sí utilizando varios dispositivos o técnicas. Por ejemplo, los materiales 210, 220 se pueden conectar usando varias suturas, grapas, tachuelas o adhesivos que incluyen suturas permanentes, tales como suturas de prolene. Los materiales 210, 220 se pueden conectar entre sí en varias configuraciones. Las Figuras 5A-5D son vistas en sección transversal del dispositivo

45 de la Figura 2, de acuerdo con diversas modalidades ilustrativas. Como se ilustra, los materiales se pueden unir en una unión de extremo a extremo 235 (Figura 5A), mediante una unión superpuesta 235' (Figura 5B), con el material sintético 210 formando una unión de bolsillo bifurcada 235" (Figura 5C), o con la matriz de tejido acelular formando una articulación de bolsillo bifurcada de 235''' (Figura 5D).

50 En ciertas modalidades, los materiales se pueden unir tejiendo uno o ambos materiales al otro. Por ejemplo, la Figura 6 ilustra una matriz de tejido acelular 220 que está unida a un material sintético tejido 211 en una unión 250. En otras modalidades, el material biológico 220 puede ser tejido, o ambos materiales 220, 211 están tejidos para producir una unión 250 con suficientes propiedades mecánicas para evitar fallas durante el uso, mientras que permite una distribución de estrés relativamente uniforme.

55 Como se describió anteriormente, la matriz de tejido acelular 220 se puede asegurar a los tejidos que rodean un defecto 140 en una cavidad corporal para cerrar el defecto sin unir el primer material polimérico sintético al tejido. De esta manera, la matriz de tejido acelular 220, que se selecciona para permitir el crecimiento y la remodelación del tejido, es el único material (aparte de las suturas u otros dispositivos de conexión) que está conectado, unido y/o anclado al tejido. Además, después de la unión, la fascia u otro tejido pueden comenzar a crecer y remodelarse.

60

Además, como se señaló anteriormente, en algunas modalidades, puede ser conveniente acceder a un sitio quirúrgico/incisión varias veces, y/o finalmente cerrar la incisión permanentemente después de completar tratamientos posteriores o después de cambios en la condición del paciente (por ejemplo, disminución de la hinchazón del contenido abdominal). Por consiguiente, en algunas modalidades, el material polimérico sintético puede incluir una abertura 240 o puede cortarse, sin cortar tejido adyacente, para permitir el acceso repetido. La abertura 240 se puede volver a sellar

65

con suturas 260 u otros dispositivos. En algunas modalidades, parte del material polimérico sintético (delimitado por el óvalo 250) se puede eliminar, y el material polimérico sintético 210 se puede acortar para proporcionar tensión adicional en los márgenes de la incisión o para eliminar el exceso o los materiales contaminados.

5 En algunos casos, puede ser conveniente eliminar completamente el material polimérico sintético 210 mientras se deja la matriz de tejido acelular 220 unida a los tejidos. Por ejemplo, el material polimérico sintético 210 puede retirarse en un momento posterior, por ejemplo, después de que la hinchazón ha disminuido o se han completado las cirugías posteriores, y la matriz de tejido acelular 220 puede dejarse unida a los tejidos que rodean el borde periférico del defecto abdominal. Además, el defecto abdominal puede cerrarse después de retirar el material polimérico sintético
10 210 uniendo las porciones restantes de la matriz de tejido acelular 220 entre sí usando suturas, grapas u otros medios quirúrgicos. En diversas modalidades, la matriz de tejido acelular 220 reforzará la fascia u otro tejido alrededor del defecto para evitar la reapertura o la dehiscencia. Además, la matriz de tejido acelular puede proporcionar tejido adicional en casos en los que no hay suficiente tejido presente para el cierre normal de la fascia.

15 En algunas modalidades, como se describió anteriormente, la matriz de tejido acelular 220 puede incluir aberturas 295, y las aberturas se pueden usar para recibir suturas para cerrar la abertura abdominal. En algunas modalidades, las aberturas 295 se pueden reforzar, como se describe más adelante.

20 En ciertas modalidades, se proporcionan dispositivos para tratar defectos abdominales que no incluyen un material polimérico sintético en una lámina, como se describió anteriormente. Dichos dispositivos pueden incluir solo una matriz de tejido acelular, pero pueden ser útiles para cerrar ciertas incisiones en presencia de los desafíos mencionados anteriormente (por ejemplo, hinchazón, tejido insuficiente, necesidad de acceder a sitios quirúrgicos varias veces). La Figura 3 ilustra un dispositivo 300 para tratar defectos abdominales, de acuerdo con ciertas modalidades. El dispositivo
25 300 comprende una lámina 310 de matriz de tejido acelular, en donde la lámina 310 incluye una abertura alargada 340, y en lados opuestos de la abertura 340 múltiples agujeros 360 para recibir suturas, y en donde los múltiples agujeros 360 están reforzados. El dispositivo 300 se puede asegurar a los márgenes de la herida (por ejemplo, a través de la fascia usando suturas), y los agujeros reforzados 360 pueden recibir suturas que proporcionan tensión al dispositivo 300 y los márgenes de la herida para cerrar la herida o la incisión.

30 En algunos casos, la abertura 340 se puede volver a abrir, por ejemplo, para realizar una operación posterior, limpiar una herida/sitio abdominal, o para cualquier otro propósito. Además, en algunos casos, el dispositivo 300 puede tener múltiples conjuntos de agujeros reforzados 360, para permitir que el dispositivo se suture a distancias variables, por ejemplo, para proporcionar una tensión creciente a los márgenes de la herida, o para eliminar el exceso de material. Por ejemplo, en algunas modalidades, los agujeros preformados 360 incluyen dos o más filas 365, 367 de agujeros
35 colocados a cada lado de la abertura alargada 340, y las suturas se pueden colocar a través de agujeros a distancias seleccionadas. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 4, las suturas se pueden unir inicialmente a través de una primera fila de agujeros 365 más cercanos a la abertura 340, para cerrar una incisión. Sin embargo, más tarde, a medida que disminuye la inflamación de las vísceras abdominales, o cuando los tejidos se estiran, un cirujano puede agregar suturas adicionales o reemplazar las suturas, pasando las suturas a través de las aberturas 367. De esta
40 manera, los márgenes de la herida o la incisión se pueden acercar a medida que las suturas se aprietan o acortan.

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

[0001] Las aberturas 360 (y 295) pueden reforzarse de varias maneras. En algunas modalidades, las aberturas 360 pueden reforzarse usando un adhesivo biocompatible colocado alrededor de la orilla o borde de las aberturas 360. Los adhesivos adecuados incluyen, por ejemplo, pegamento de fibrina, adhesivos de tejidos a base de cianoacrilato (por ejemplo, DERMABOND®) y adhesivos de tejidos de chitosán. En algunas modalidades, la orilla o bordes de las aberturas 360 pueden reticularse para aumentar su resistencia y evitar el desgarramiento (por ejemplo, utilizando reticulación inducida por productos químicos o por radiación).

55 **Matrices de tejido acelular adecuadas**

Como se explicó anteriormente, el término "matriz de tejido acelular", como se usa en la presente descripción, se refiere generalmente a cualquier matriz de tejido que esté sustancialmente libre de células y otro material antigénico. La piel, partes de la piel (por ejemplo, la dermis) y otros tejidos tales como vasos sanguíneos, válvulas cardíacas, fascia y tejido conectivo nervioso pueden usarse para crear matrices acelulares dentro del alcance de la presente descripción.

60 En general, las etapas implicadas en la producción de una matriz de tejido acelular incluyen la recolección del tejido de un donante (por ejemplo, un cadáver humano o una fuente animal) y la eliminación de células en condiciones que preserven la función biológica y estructural. En ciertas modalidades, el proceso incluye tratamiento químico para estabilizar el tejido y evitar la degradación bioquímica y estructural junto con o antes de la extracción de células. En
65

diversas modalidades, la solución estabilizadora detiene y previene la degradación osmótica, hipóxica, autolítica y proteolítica, protege contra la contaminación microbiana y reduce el daño mecánico que puede ocurrir con tejidos que contienen, por ejemplo, componentes del músculo liso (por ejemplo, vasos sanguíneos). La solución estabilizadora puede contener un tampón apropiado, uno o más antioxidantes, uno o más agentes oncóticos, uno o más antibióticos, uno o más inhibidores de la proteasa, y/o uno o más relajantes del músculo liso.

Después, el tejido se coloca en una solución de descelularización para eliminar células viables (por ejemplo, células epiteliales, células endoteliales, células de músculo liso, y fibroblastos) de la matriz estructural sin dañar la integridad biológica y estructural de la matriz de colágeno. La solución de descelularización puede contener un tampón apropiado, sal, un antibiótico, uno o más detergentes (por ejemplo, TRITON X-100™, desoxicolato de sodio, monooleato de sorbitán polioxi-etileno (20)), uno o más agentes para evitar la reticulación, uno o más inhibidores de proteasa y/o una o más enzimas. En algunas modalidades, la solución de descelularización comprende 1 % de TRITON X-100™ en medio RPMI con Gentamicina y 25 mM de EDTA (ácido etilendiaminotetraacético). En algunas modalidades, el tejido se incuba en la solución de descelularización durante la noche a 37 °C con agitación suave a 90 rpm. En ciertas modalidades, se pueden usar detergentes adicionales para eliminar la grasa de la muestra de tejido. Por ejemplo, en algunas modalidades, se agrega desoxicolato de sodio al 2 % a la solución de descelularización.

Después del proceso de descelularización, la muestra de tejido se lava minuciosamente con solución salina. En algunas modalidades ilustrativas, por ejemplo, cuando se usa material xenogénico, el tejido descelularizado se trata durante la noche a temperatura ambiente con una solución de desoxirribonucleasa (DNasa). En algunas modalidades, la muestra de tejido se trata con una solución de DNasa preparada en tampón de DNasa (20 mM de HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico), 20 mM de CaCl₂ y 20 mM de MgCl₂). Opcionalmente, puede adicionarse una solución antibiótica (por ejemplo, Gentamicina) a la solución de DNasa. Puede usarse cualquier tampón adecuado siempre que el tampón proporcione una actividad de DNasa adecuada.

Si bien una matriz de tejido acelular puede obtenerse a partir de uno o más individuos de la misma especie que el receptor del injerto de matriz de tejido acelular, este no es necesariamente el caso. Así, por ejemplo, una matriz de tejido acelular puede obtenerse a partir de tejido porcino e implantarse en un paciente humano. Las especies que pueden servir como receptores de la matriz de tejido acelular y donantes de tejidos u órganos para la producción de la matriz de tejido acelular incluyen, sin limitación, mamíferos, tales como seres humanos, primates no humanos (por ejemplo, monos, babuinos, o chimpancés), cerdos, vacas, caballos, cabras, ovejas, perros, gatos, conejos, cobayas, jerbos, hámsteres, ratas, o ratones.

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

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

Para eliminar los epítomos α -gal, después de lavar el tejido minuciosamente con solución salina para eliminar la solución de DNasa, la muestra de tejido puede someterse a uno o más tratamientos enzimáticos para eliminar ciertos antígenos inmunogénicos, si están presentes en la muestra. En algunas modalidades, la muestra de tejido puede tratarse con una enzima α -galactosidasa para eliminar los epítomos α -gal si están presentes en el tejido. En algunas modalidades, la muestra de tejido se trata con α -galactosidasa a una concentración de 300 U/L preparada en tampón fosfato 100 mM a pH 6,0. En otras modalidades, la concentración de α -galactosidasa se incrementa a 400 U/L para una eliminación adecuada de los epítomos α -gal del tejido recolectado. Puede usarse cualquier concentración de enzima y tampón adecuadas siempre que se logre una eliminación suficiente de antígenos.

Alternativamente, en lugar de tratar el tejido con enzimas, los animales que han sido modificados genéticamente para carecer de uno o más epítomos antigénicos pueden seleccionarse como la fuente de tejido. Por ejemplo, los animales

(por ejemplo, los cerdos) que han sido modificados genéticamente para carecer del resto de α -galactosa terminal pueden seleccionarse como la fuente de tejido. Para las descripciones de los animales apropiados, véase la solicitud de Estados Unidos pendiente núm. de serie 10/896,594 y la patente de Estados Unidos núm. 6,166,288. Además, se describen ciertos métodos ilustrativos de procesamiento de tejidos para producir matrices acelulares con o sin cantidades reducidas o que carecen de restos alfa-1,3-galactosa en Xu, Hui y otros, "A Porcine-Derived Acellular Dermal Scaffold that Supports Soft Tissue Regeneration: Removal of Terminal Galactose--(1,3)-Galactose and Retention of Matrix Structure," Tissue Engineering, Vol. 15, 1-13 (2009).

Después que se forma la matriz de tejido acelular, se pueden cultivar opcionalmente células viables histocompatibles en la matriz de tejido acelular para producir un injerto que puede ser remodelado adicionalmente por el huésped. En algunas modalidades, se pueden agregar células viables histocompatibles a las matrices mediante técnicas de cocultivo de células in vitro estándar antes del trasplante, o mediante repoblación in vivo después del trasplante. La repoblación in vivo puede ser por las propias células del receptor que migran hacia la matriz de tejido acelular o por infusión o inyección de células obtenidas del receptor o células histocompatibles de otro donante en la matriz de tejido acelular in situ. Se pueden usar varios tipos de células, que incluyen las células madre embrionarias, las células madre adultas (por ejemplo, las células madre mesenquimales), y/o las células neuronales. En diversas modalidades, las células se pueden aplicar directamente a la porción interna de la matriz de tejido acelular justo antes o después de la implantación. En ciertas modalidades, las células pueden colocarse dentro de la matriz de tejido acelular a implantar, y cultivarse antes de la implantación.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo de tratamiento abdominal o de fascia, que comprende:
una lámina de matriz de tejido acelular (310), **caracterizado porque** la lámina de matriz de tejido acelular (310) incluye una abertura alargada (340), y en los lados opuestos de la abertura (340), múltiples agujeros reforzados (360) para recibir suturas.
- 10 2. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los agujeros (360) incluyen dos o más filas de agujeros (360) colocados a cada lado de la abertura alargada (340).
3. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde los agujeros (360) están configurados para recibir suturas.
- 15 4. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende además dos o más piezas de matriz de tejido acelular (310).
5. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la matriz de tejido acelular (310) es una matriz de tejido acelular dérmico.
- 20 6. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la matriz de tejido dérmico es una matriz de tejido humano.
7. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la matriz de tejido dérmico es una matriz de tejido porcino.
- 25 8. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde los agujeros reforzados (360) incluyen un adhesivo.
9. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el adhesivo incluye un adhesivo de cianoacrilato.
- 30 10. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el adhesivo incluye fibrina.
11. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la orilla o bordes de los agujeros (360) están reticulados.
- 35 12. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la abertura alargada (340) se extiende a través de la lámina de matriz de tejido acelular (310) dentro de un borde periférico de la lámina de matriz de tejido acelular (310) y está configurada para proporcionar acceso a una cavidad corporal en una configuración abierta y cerrar la cavidad corporal en una configuración cerrada.
- 40

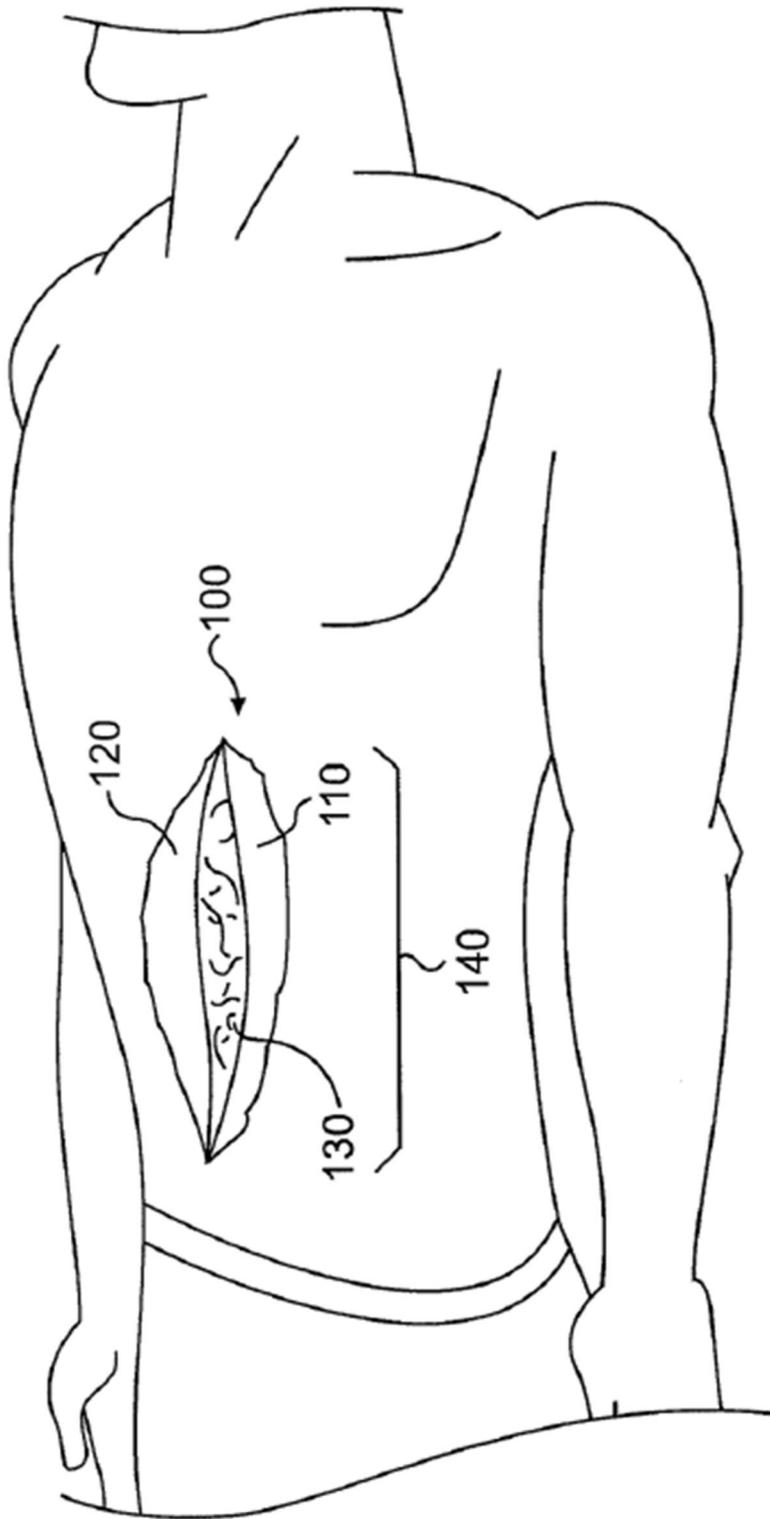


Figura 1

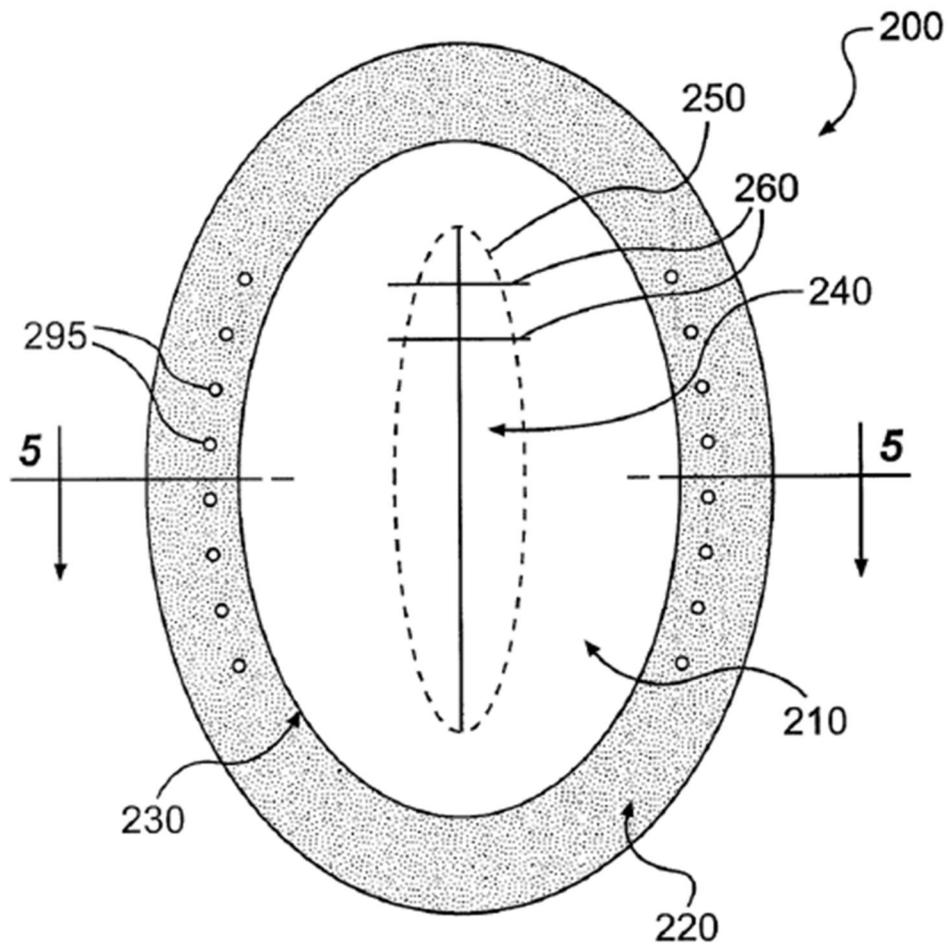


Figura 2

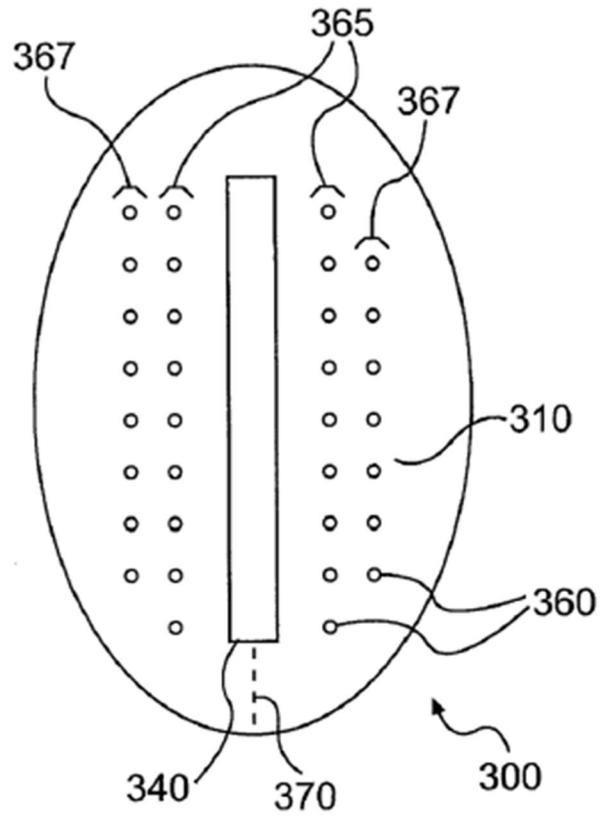


Figura 3

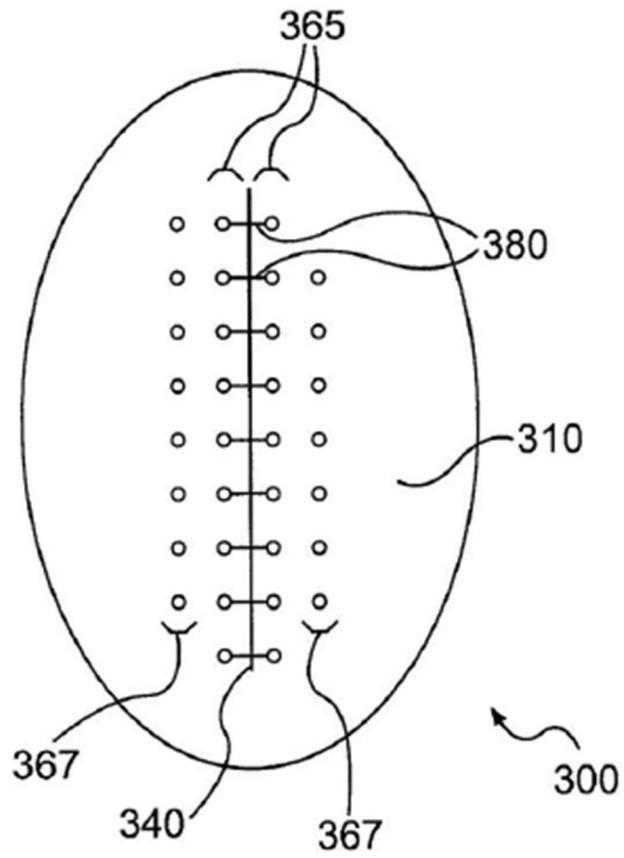


Figura 4

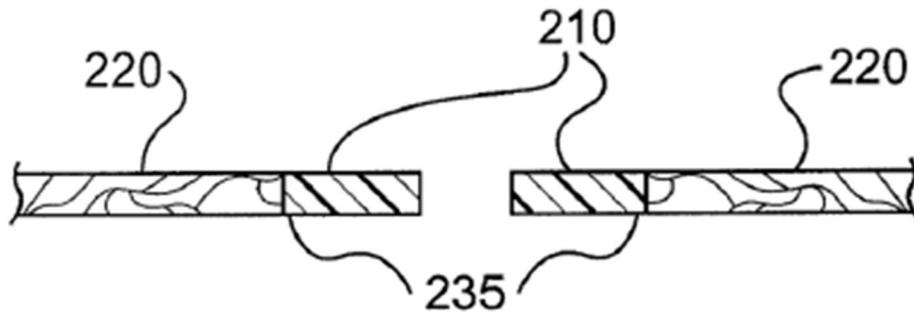


Figura 5A

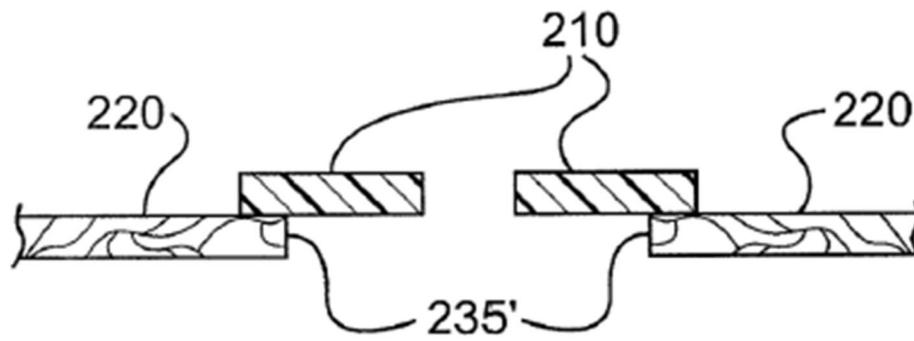


Figura 5B

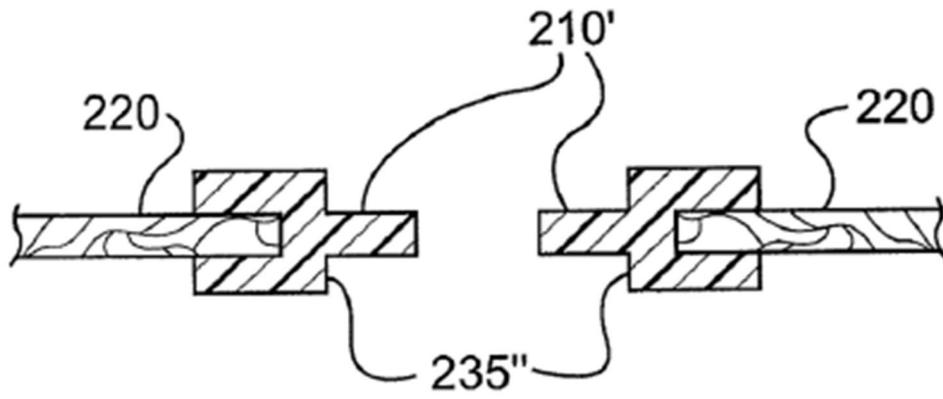


Figura 5C

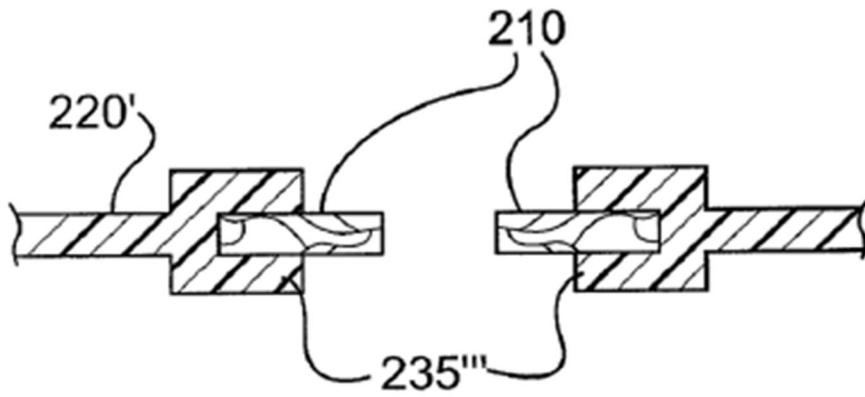


Figura 5D

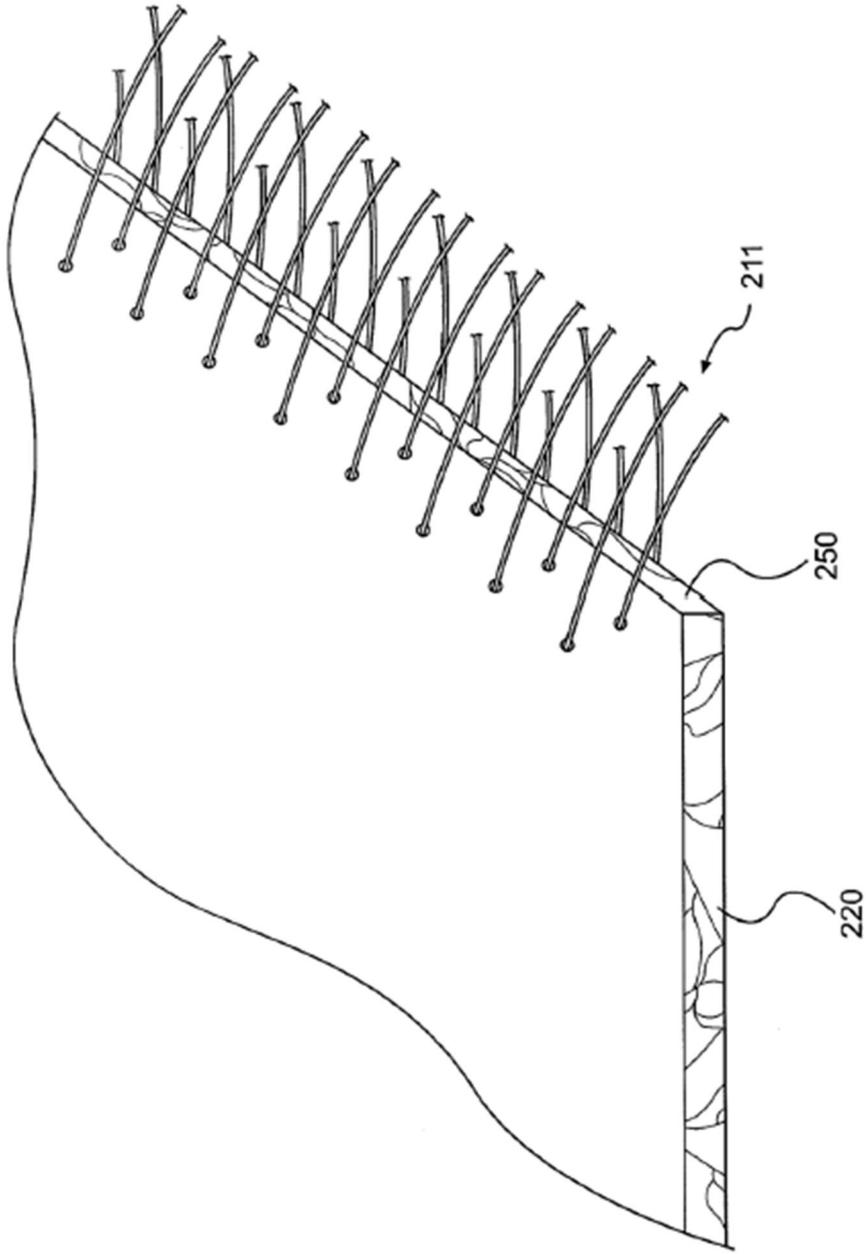


Figura 6