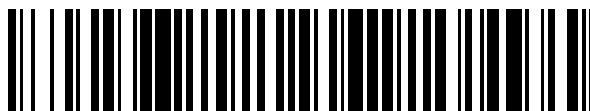


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 558**

51 Int. Cl.:

A61L 27/38 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

A61L 27/18 (2006.01)

A61F 2/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2006 E 06011911 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 1864687**

54 Título: **Soportes para válvulas cardíacas artificiales y estructuras vasculares**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2013

73 Titular/es:

**EIDGENÖSSISCHE TECHNISCHE HOCHSCHULE
ZÜRICH (100.0%)
RÄMISTRASSE 101
8092 ZÜRICH, CH**

72 Inventor/es:

NEUENSCHWANDER, PETER

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 432 558 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

Soportes para válvulas cardíacas artificiales y estructuras vasculares

La presente solicitud se refiere a soportes para válvulas cardíacas artificiales y estructuras vasculares. También se proporcionan un método para producir dichos soportes y medios para usar dicho método.

5 Las enfermedades vasculares y cardíacas están entre las enfermedades más prominentes en el mundo occidental. En particular, las enfermedades cardíacas son la principal causa de muerte. En los últimos años, una posibilidad para tratar las enfermedades de este tipo, que se ha hecho cada vez más popular y exitosa, utiliza el trasplante de órganos o partes estructurales, por ejemplo, válvulas cardíacas en el caso de disfunción de una válvula cardíaca. Sin embargo, los receptores potenciales superan ampliamente en número a los donantes efectivos de órganos que se necesitan. Así, la demanda creciente crea una constante necesidad de órganos y estructuras artificiales que puedan sustituir al menos temporalmente a los órganos naturales.

Actualmente, se usan implantes sintéticos o implantes naturales de origen animal para resolver la discrepancia entre el número de donantes naturales disponibles y el de potenciales receptores. Sin embargo, presentan numerosos inconvenientes.

15 Los implantes sintéticos pueden conducir a complicaciones tales como trombosis, un riesgo que resulta incrementado debido a los cambios en el flujo sanguíneo provocados por las válvulas cardíacas artificiales. Por este motivo, los pacientes con válvulas cardíacas artificiales necesitan permanentemente medicamentos anticoagulantes. Además, dichos pacientes son propensos a infecciones que provocan complicaciones que ponen en peligro su vida.

20 Los implantes de origen natural que se usan para sustitución de válvulas cardíacas se obtienen habitualmente de cerdo o vaca. El tejido de cerdo o vaca se trata con aldehído glutárico. Estos implantes biológicos tienen el inconveniente de que tienden a degenerar al cabo de doce a quince años. Por lo tanto, no son adecuados para los pacientes más jóvenes. Otro riesgo inherente a los implantes biológicos es la transmisión de agentes patógenos, en particular virus. También es posible que los implantes desencadenen reacciones inmunitarias indeseadas y a menudo fatales del sistema inmunitario del hospedador, puesto que el material puede que sea reconocido como tejido extraño.

Un inconveniente adicional de los implantes artificiales tales como las válvulas cardíacas reside en el hecho de que estas estructuras no son estructuras vivas y por lo tanto no se pueden someter a los procesos de reparación o crecimiento que necesita el hospedador. Especialmente los pacientes más jóvenes necesitan por ello operaciones quirúrgicas múltiples lo cual aumenta el propio riesgo de mortalidad.

30 Por lo tanto, se necesitan implantes que comprendan estructuras artificiales, por ejemplo, un soporte, que se puedan usar para cultivar células. Cultivando células sobre un soporte de este tipo se pretende preparar estructuras híbridas que puedan servir como implantes y puedan proporcionar funciones específicas. Los procesos de este tipo también se denominan ingeniería de tejidos.

35 La ingeniería de tejidos incluye la preparación de soportes adecuados que sean biocompatibles y preferiblemente degradables. Los implantes híbridos de este tipo deben proporcionar al menos temporalmente una estructura biomecánica que permita que las células cultivadas formen el tejido o estructura que se necesita en la medida que sea posible.

40 Los materiales biocompatibles empleados en la técnica anterior para los fines anteriormente descritos son poli(ácido glicólico) (PGA), polihidrooctanoato (PHO) y polihidroxialcanoato (PHA). Sin embargo, ninguno de estos materiales reúne todas las propiedades que se necesitan en términos de estabilidad mecánica y biocompatibilidad. Los implantes que comprenden PGA son quebradizos. Los implantes que comprenden PHA carecen de la velocidad de degradabilidad requerida y solo se degradan muy lentamente en el cuerpo del paciente.

45 El problema resuelto por la presente invención es el de proporcionar soportes biocompatibles que se puedan fabricar con la forma deseada y que proporcionan excelentes propiedades para las células que crecen sobre ellos o dentro de los mismos y que son adecuados para uso en implantes.

El problema se resuelve mediante un soporte según la reivindicación 1. Realizaciones preferidas adicionales son submaterias de las reivindicaciones dependientes.

50 Un soporte de la presente invención comprende una malla electrohilada de un copolímero de bloques que es altamente biocompatible y también biodegradable. La degradabilidad se puede controlar con precisión cambiando ligeramente la composición química del copolímero de bloques biocompatible.

El material de base del soporte es un polímero puro. No se necesitan más aditivos, por ejemplo estabilizadores, antioxidantes, o plastificantes, que podrían afectar adversamente a la excelente biocompatibilidad. Propiedades ventajosas adicionales son la elasticidad al tiempo que se mantiene excelente solidez mecánica. Las propiedades mecánicas dependen fuertemente de las propiedades de los dominios cristalinos y no cristalinos de la masa del

polímero.

Los soportes según la presente invención tienen una estructura de tipo malla formada por fibras de polímero. La estructura de malla comprende poros abiertos que están presentes en toda la extensión de la totalidad del soporte y que están distribuidos de modo estadísticamente aleatorio por toda la extensión del soporte estructurado.

5 Además, el tamaño medio de poro varía solamente dentro de un intervalo. La porosidad y el tamaño de poro del soporte de la presente invención se pueden variar hasta cierto punto según las necesidades del uso que se pretende haciendo de los soportes una herramienta muy versátil. La porosidad se puede contralar por una parte mediante la concentración de la disolución del copolímero de bloques y por otra parte mediante la elección del disolvente así como mediante la elección de algunos parámetros de proceso del proceso de electrohilado. Todos los parámetros que contribuyen a la solidez de las fibras en el momento de su deposición sobre la diana, dan estructuras de malla menos densas. El enfriamiento de la diana a temperaturas bajas es por lo tanto una herramienta para controlar la densidad de malla. Las dianas se enfrían a una temperatura en el intervalo de -190°C a 0°C, preferiblemente en el intervalo de -65°C a -55°C, y lo más preferiblemente a aproximadamente -60°C. Por ejemplo, la diana se puede enfriar por medios refrigerantes, por ejemplo aplicando gases fríos a la diana. Ejemplos preferidos de gases fríos de este tipo son la evaporación de nitrógeno líquido o CO₂ frío. En general, una sección trasversal de un soporte muestra que la capa de polímero que forma el soporte comprende aproximadamente 10% de fibras que forman una malla y aproximadamente 90% de poros abiertos. Esta propiedad hace a dichos soportes un excelente sustrato para el cultivo celular.

20 Es posible que se difundan líquidos y (macro-)moléculas en el soporte de la presente invención o incluso que pasen a través del mismo. Esta permeabilidad, que obedece a la ecuación de Fick, es una gran ventaja, si el soporte se usa para ingeniería de tejidos. En esta técnica es muy importante que los soportes artificiales permitan el intercambio de gases, por ejemplo, oxígeno, de líquidos y compuestos, por ejemplo, nutrientes y desechos de las células. Si se garantiza dicho intercambio, las células que están en estrecho contacto con dichos soportes pueden proliferar muy bien.

25 La malla del copolímero de bloques biocompatible se obtiene mediante electrohilado. El método de electrohilado es particularmente adecuado para formar fibras delgadas que se depositan sobre una diana constituyendo una estructura de malla sobre la misma. La diana significa un cuerpo tallado que puede tener diferentes formas, por ejemplo una forma tubular. El soporte según la presente invención comprende fibras de aproximadamente 5 a 10 µm de diámetro y una distancia media entre fibras de aproximadamente 50 µm.

30 Los soportes según la presente invención comprenden un copolímero de bloques biocompatible. Copolímeros de bloques biocompatibles adecuados se describen en los documentos EP 0 696 605 y WO 2005/007210.

El documento WO2005/106090 describe un método para producir una preforma por medio de un proceso de electrohilado. También se describe el uso de la preforma como sustrato para crecimiento de tejido humano o animal.

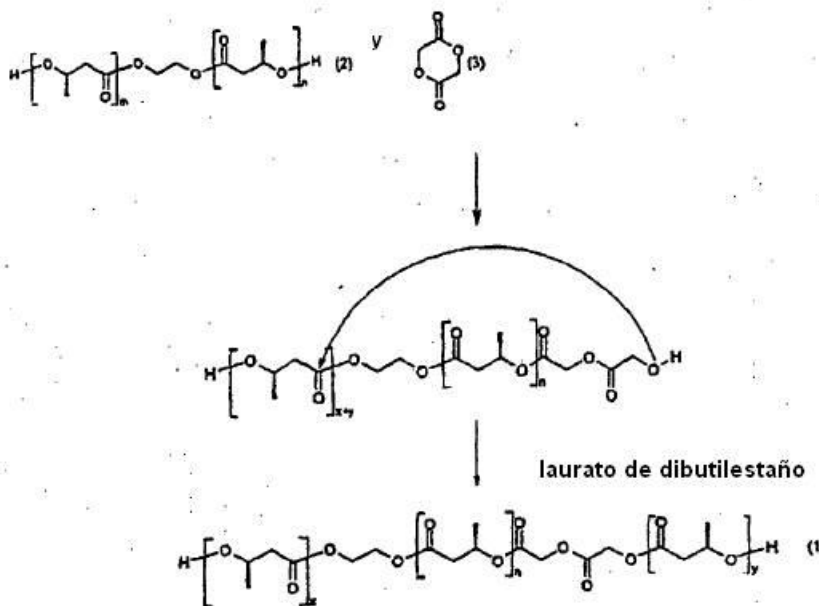
35 Este copolímero de bloques tiene al menos dos unidades de bloques que se pueden obtener mediante policondensación lineal en presencia de diisocianato, haluro de diácido o fosgeno de una primera unidad de bloques que se selecciona entre el grupo que consiste en un diol (I) y un α,ω-dihidroxi-poliéster (IV) con una segunda unidad de bloques que se selecciona entre el grupo que consiste en el mismo diol (I), un α,ω-dihidroxi-poliéster (II) más, un α,ω-dihidroxi-poliéster (III) y el mismo α,ω-dihidroxi-poliéster (IV).

40 El diol (I) se puede obtener mediante transesterificación de poli-[ácido(R)-(3)-hidroxibutírico] o copolímeros del mismo con ácido 3-hidroxivalérico con etilenglicol.

El α,ω-dihidroxi-poliéster (II) se puede obtener mediante polimerización con apertura de anillo de ésteres cíclicos que se seleccionan entre el grupo que consiste en (L-L)-dilactida, (D-D)-dilactida, (D-L)-dilactida, diglicolida o mezclas de las mismas, o lactonas que se seleccionan entre el grupo que consiste en β-(R)-butirolactona, β-(S)-butirolactona, β-rac-butirolactona y ε-caprolactona o mezclas de las mismas.

45 El α,ω-dihidroxi-poliéster (III) se selecciona entre el grupo que consiste en α,ω-dihidroxi-poli(oxitetrametileno), α,ω-dihidroxi-poli(oxietileno) y copolímeros de etilenglicol y propilenglicol.

50 El α,ω-dihidroxi-poliéster (IV) se puede obtener mediante transesterificación de α,ω-dihidroxi[oligo(3-(R)-hidroxibutirato)etileno-oligo(3-R)-hidroxibutirato] (I), que se denomina de aquí en adelante PHB diol (IV), con diglicolida dilactida o caprolactona o mezclas de las mismas, llevándose a cabo preferiblemente la transesterificación en presencia de un catalizador. En el siguiente esquema de reacción, m es 1 a 50, n es 1 a 50, x+y es 1 a 50.



Los catalizadores preferidos son catalizadores de transesterificación en particular a base de estaño, por ejemplo dilaurato de dibutilestaño. El diol preferiblemente tiene un peso molecular de 500 a 10000 dalton. El diol (1) preferiblemente tiene un contenido total en glicolida hasta 40% molar, en particular preferiblemente hasta 30% molar. Un diol preferido de la invención es α,ω -dihidroxi[oligo(3-R-hidroxi butirato)-stat-glicolida] etilenoligo(3-R-hidroxi butirato)-stat-glicolida] o los compuestos de stat-lactida o stat-caprolactida correspondientes si se usa dilactida o caprolactona en lugar de glicolida.

α,ω -dihidroxi-poliéster (II) adecuados adicionales son los oligómeros de ácidos α -, β -, γ - y ω -hidroxicarboxílicos y sus cooligómeros que se obtienen mediante polimerización con apertura de anillo de ésteres cíclicos o lactonas. Ésteres cíclicos preferidos de este tipo son (L-L)-dilactida, (D-D)-dilactida, (D-L)-dilactida, diglicolida o las lactonas preferidas tales como β -(R)-butirolactona, β -(S)-butirolactona, β -rac-butirolactona y ϵ -caprolactona o mezclas de las mismas. La apertura de anillo tiene lugar con dioles alifáticos tales como etilenglicol o dioles de cadena más larga. El peso molecular del macrodiol resultante está determinado por la cantidad que se emplea estequiométricamente de estos dioles.

La polimerización con apertura de anillo de los ésteres cíclicos o lactonas tiene lugar preferiblemente sin diluyente en presencia de un catalizador, por ejemplo $\text{SnO}(\text{Bu})_2$ de 100°C a 160°C. Los macrodioles resultantes tienen pesos moleculares de aproximadamente 300-10000 dalton. Los macrodioles preparados desde mezclas de ésteres cíclicos o lactonas tienen una microestructura que depende de la cantidad de catalizador y que es estadística o alternante en la distribución de los componentes monómeros entre la forma de bloques. Las distribuciones estadísticas tienen influencia sobre las propiedades físicas. Ejemplos de ésteres de este tipo que se obtienen mediante polimerización con apertura de anillo de ésteres cíclicos y lactonas en presencia de un catalizador y que se pueden usar para preparar los copolímeros de bloques son α,ω -dihidroxi-[poli(L-lactida)-etileno-poli(L-lactida)]; α,ω -dihidroxi-[oligo(3-(R)-hidroxi butirato)-*ran*-3-(S)-hidroxi butirato)-etileno-oligo(3-(R)-hidroxi butirato)-*ran*-3-(S)-hidroxi butirato)]; α,ω -dihidroxi-[oligo(glicolida)-*ran*- ϵ -caprolactona)-etileno-oligo(glicolida)-*ran*- ϵ -caprolactona)]; α,ω -dihidroxi-[oligo(L)-lactida)-*ran*- ϵ -caprolactona)-etileno-oligo(L)-lactida)-*ran*- ϵ -caprolactona)]; α,ω -dihidroxi-[oligo(L)-lactida)-*ran*-glicolida)-etileno-oligo(L)-lactida)-*ran*-glicolida)]; α,ω -dihidroxi-[oligo(3-(R)-hidroxi butirato)-*ran*-3-(S)-hidroxi butirato)-*ran*-glicolida)-etileno-oligo(3-(R)-hidroxi butirato)-*ran*-3-(S)-hidroxi butirato)-*ran*-glicolida)]; α,ω -dihidroxi-[oligo(3-(R)-hidroxi butirato)-*ran*-3-(S)-hidroxi butirato)-*ran*-L-lactida)-etileno-oligo(3-(R)-hidroxi butirato)-*ran*-3-(S)-hidroxi butirato)-*ran*-L-lactida)] y α,ω -dihidroxi-[oligo(3-(R)-hidroxi butirato)-*ran*-3-(S)-hidroxi butirato)-*ran*- ϵ -caprolactona)-etileno-oligo(3-(R)-hidroxi butirato)-*ran*-3-(S)-hidroxi butirato)-*ran*- ϵ -caprolactona)].

La polimerización con apertura de anillo para preparar estos macrodioles también puede tener lugar sin catalizador. Los diisocianatos adecuados para preparar la variante de poliuretano de los copolímeros de bloques son en particular diisocianato de hexametileno, diisocianato de 2,2,4-trimetilhexametileno, 1,4-diisocianato de ciclohexilo, 1,2-diisocianato de ciclohexil, diisocianato de isoforona, diisocianato metilendiciclohexilo y éster metílico de diisocianato de L-lisina.

Haluros de diácidos particularmente adecuados para preparar la variante de poliéster de los copolímeros de bloques son los de ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido

subérico, ácido azelaico, ácido trimetiladípico, ácido sebácico, ácido dodecanodioico, ácido tetradecanodioico y ácido hexadecanodioico.

5 La reacción para dar el polímero de la invención tiene lugar casi cuantitativamente. Se ha encontrado además que la incorporación de las unidades de dilactida, diglicolida y/o caprolactona da como resultado que los polímeros de la invención sean solubles en cloruro de metileno. Es posible así retirar impurezas mediante filtración. Se proporciona por lo tanto un proceso eficaz respecto al coste con el que se puede preparar un polímero de la invención con alta pureza.

10 En realizaciones preferidas la primera unidad del bloque es el α,ω -dihidroxi-poliéster (IV) y la segunda unidad del bloque es indistintamente el diol (I), el α,ω -dihidroxi-poliéster (II), α,ω -dihidroxi-poliéster (III) o el mismo α,ω -dihidroxi-poliéster (IV).

15 Los soportes que comprenden unidades de glicolida que se prefieren particularmente son los degradables en cinco o seis días dentro del cuerpo humano o animal. Soportes preferidos adicionales son aquellos cuya degradación tiene lugar a lo largo de meses o años. La velocidad de degradación depende principalmente del número de unidades de diglicolida o glicolida. Durante el almacenamiento en una disolución tampón neutra a 37°C, el peso molecular disminuye con el tiempo en función del contenido en glicolida. El uso de unidades de dilactida o caprolactona no cambia la velocidad de la degradabilidad de los polímeros de la invención en el cuerpo.

En una realización preferida los soportes de la presente invención están hechos de los copolímeros de bloques biocompatibles anteriormente descritos.

20 En otra realización preferida se cultivan células, preferiblemente células endoteliales y/o miofibroblastos, sobre soportes de la presente invención. Es posible cultivar un único tipo de células o varios tipos de células diferentes sobre el soporte. La estructura del soporte resulta ser un excelente sustrato para las células. Los poros abiertos presentes proporcionan espacio para el crecimiento celular interno y para la deposición de matriz extracelular. Dado que el soporte proporciona la estabilidad y elasticidad mecánicas necesarias, el cultivo celular se puede hacer dinámicamente, después de una fase estática al comienzo. Esto significa que las células se cultivan por ejemplo en un medio estático en matraces de cultivo celular, o similares. Posteriormente, las células que han crecido en el soporte se transfieren a una cámara de perfusión que imita a un entorno dinámico. Este proceso influye en el crecimiento celular posterior. Por ejemplo, la composición de la matriz extracelular depende de la tensión mecánica a la que están expuestas las células.

25 Los soportes de la presente invención se pueden fabricar y usar de diversas formas. En realizaciones preferidas, la forma indistintamente es simplemente tubular o el soporte tiene la forma de un vaso, preferiblemente de un vaso sanguíneo. Esta última estructura incluye una estructura dentro de la forma tubular, tal como de válvulas venosas y similares.

En realizaciones preferidas adicionales el soporte tiene la forma de una válvula cardíaca.

35 En una realización preferida los soportes tienen un tiempo de servicio. Este tiempo de servicio se puede definir como el tiempo que transcurre desde el momento en que el soporte se pone en contacto por primera vez con agua y el momento en que las propiedades mecánicas del material comienzan a decaer, y las propiedades del soporte llegan a ser insuficientes para cumplir su tarea, por ejemplo, la de proporcionar el apoyo biomecánico suficiente al tejido en desarrollo. Esto es, cuando el soporte comienza a perder masa, se vuelve quebradizo o se altera el tamaño y la forma del poro. Estos cambios van en paralelo con los cambios de las propiedades mecánicas tales como resistencia a la tensión, alargamiento a la rotura y módulo de elasticidad. El tiempo de servicio de dichos soportes puede ser de 5 días hasta 2 años. También se pueden conseguir soportes que tengan un tiempo de servicio de más de 2 años. Preferiblemente, la vida de servicio de un soporte según la presente invención está entre 14 y 28 días. Este intervalo es particularmente adecuado para la ingeniería de tejidos. Sobre una base molecular, este es el momento en el que las macromoléculas, que constituyen el copolímero de bloques biocompatible, caen por debajo de un peso molecular medio de aproximadamente 10000 Da.

40 En la presente memoria de patente, se describen modelos de válvulas para que se puedan usar (también se denominan estructuras de vehículo o dianas) para fabricar soportes según la presente invención.

45 Un modelo de válvula que no es parte de la invención que se reivindica para producir un soporte comprende al menos dos partes del modelo separadas. Una primera parte del modelo tiene un área cilíndrica que define un eje y, colindante con esta área, un área de extremo libre con dos caras de extremo al menos. Las caras de extremo pueden ser convexas y también cóncavas en la dirección axial. También se pueden concebir caras planas y caras libres. Además, son posibles también tres o más caras de extremo. Tanto el área cilíndrica, alrededor de su circunferencia, como también el área de extremo libre de la primera parte del modelo se diseñan para que estén revestidas con un polímero.

55 La segunda parte del modelo tiene una porción cilíndrica que define un eje adicional, y, colindante con esta porción, una porción de extremo libre. En una realización preferida, los ejes de la primera parte del modelo y de la segunda parte del modelo están alineados uno con otro. Las caras de extremo de la porción de extremo libre de la segunda

parte del modelo son complementarias a las caras de extremo de la porción de extremo libre de la primera parte del modelo. En la segunda parte del modelo, la porción cilíndrica se diseña para que esté revestida alrededor de su circunferencia con un polímero.

5 También es concebible que, tanto en la primera parte del modelo como en la segunda parte del modelo, el área cilíndrica y el área de extremo libre o, respectivamente, la porción cilíndrica y la porción de extremo libre, se diseñan para que estén revestidas con un polímero.

10 La construcción multi-partes del modelo de válvula que no es parte de la invención que se reivindica permite el desmoldeo del soporte que se ha obtenido por el método de electrohilado, sin que se deteriore de ninguna manera. Un orificio roscado, que se dispone en el extremo lejano del área de extremo libre (o la porción de extremo libre) y está presente en ambas partes del modelo, se usa para recibir imanes como resultado de lo cual las dos partes del modelo se mantienen juntas. El orificio roscado sirve adicionalmente para abrochar sobre el árbol de transmisión del dispositivo de electrohilado. De este modo se puede hacer que gire el modelo de válvula durante el proceso de hilado.

15 En una realización, las caras de extremo revestidas de polímero del área de extremo libre de la primera parte del modelo y las caras de extremo de la porción de extremo libre de la segunda parte del modelo se pueden llevar a una posición en la que descansan opuestas la una con la otra, disponiéndose una capa de polímero entre las caras de extremo en el área de extremo libre de la primera parte del modelo y las caras de extremo en la porción de extremo libre de la segunda parte del modelo. Las partes del modelo están presentes entonces en el estado ensamblado y forman el modelo de válvula. De este modo, es posible producir estructuras tubulares, por ejemplo, que contienen 20 válvulas o similares en su interior.

Los soportes producidos por medio de un modelo de válvula que no es parte de la invención que se reivindica son de una pieza y no tienen cordones de soldadura ni puntos de conexión similares. Por lo tanto, el soporte no tiene puntos débiles, del tipo que generalmente representan los cordones de soldadura y similares. El soporte se puede usar para cultivo de tejidos.

25 En otra realización, el modelo de válvula que no es parte de la invención que se reivindica es un modelo de válvula cardíaca. La forma del modelo de válvula cardíaca imita a la válvula cardíaca humana. El modelo de válvula cardíaca comprende una primera parte del modelo y una segunda parte del modelo, que a su vez comprende en cada caso cuatro partes individuales.

30 El soporte fabricado con el modelo de válvula cardíaca que no es parte de la invención que se reivindica necesita procesamiento adicional después de su desmoldeo. Dado que las cúspides de la válvula forman una unidad única, hay que cortarlas parcialmente. Para este propósito, el soporte de la válvula cardíaca se empapa en ciclohexano y se congela. El soporte de la válvula cardíaca congelado se saca del ciclohexano y se cortan por separado las cúspides de la válvula. El corte de las cúspides de la válvula mientras el soporte está todavía congelado proporciona la solidez necesaria que se requiere para un corte limpio.

35 La primera parte del modelo comprende una parte de corona que se dispone firmemente sobre el área cilíndrica y tres accesorios de corona. La parte de corona tiene hendiduras que se desplazan radialmente hacia dentro. Los accesorios de la corona tienen las correspondientes caras de acoplamiento y se ajustan a las hendiduras. La parte de corona y los accesorios de la corona conjuntamente forman, en el área de extremo libre, tres caras de extremo axialmente cóncavas, que corresponden a las tres cúspides de la válvula. En la dirección radial al eje, la parte de 40 corona y los accesorios de la corona de la primera parte del modelo forman tres caras laterales convexas que están contiguas al área cilíndrica y a las caras de extremo del área de extremo libre. Las caras laterales convexas se diseñan para que estén revestidas con un polímero.

45 La segunda parte del modelo comprende una parte de acoplamiento de la corona que se dispone firmemente sobre la porción cilíndrica y tres accesorios de acoplamiento de la corona. La parte de acoplamiento de la corona tiene hendiduras que se desplazan radialmente hacia dentro en las que los accesorios de acoplamiento de la corona se ajustan con sus correspondientes caras de acoplamiento. Los tres accesorios de acoplamiento de la corona forman, en la porción de extremo libre de la segunda parte del modelo, tres caras de extremo convexas axialmente que son complementarias a las caras de extremo del área de extremo libre de la primera parte del modelo. Además, los accesorios de la corona forman, en la dirección radial, tres caras laterales convexas que están contiguas a la porción 50 cilíndrica y a las caras de extremo de la porción de extremo libre de la segunda parte del modelo. Las caras laterales convexas corresponden a los embolsamientos de la válvula. Las caras laterales convexas se diseñan para que estén revestidas con un polímero.

Las cúspides de la válvula se disponen preferiblemente en un ángulo de al menos aproximadamente 120° con relación de una a otra.

55 Esto se aplica también a los embolsamientos de la válvula. Más aún, la disposición de las cúspides de la válvula y de los embolsamientos de la válvula se configura de tal manera que se pueda presionar cada cúspide de válvula en la dirección del flujo en un embolsamiento de válvula.

En otra realización, las caras de extremo del área de extremo libre de la primera parte del modelo son cóncavas en la dirección axial. Esto corresponde a la forma natural de las cúspides de válvula y es ventajoso para su función.

5 En otra realización, el modelo de válvula que no es parte de la invención que se reivindica es un modelo de válvula de vena. En este caso, la primera parte del modelo tiene un área del extremo libre con dos caras de extremo solamente. Las caras de extremo en la porción del extremo libre de la segunda parte del modelo se diseñan para que descansen opuestas a las caras de extremo en el área de extremo libre de la primera parte del modelo y son por consiguiente de un diseño complementario.

10 En otra realización, el modelo de válvula que no es parte de la invención que se reivindica comprende un material eléctricamente conductor. El material es preferiblemente un metal o una aleación de metal. El modelo de válvula que no es parte de la invención que se reivindica se puede hacer de metal o de una aleación de metal o puede comprender materiales adicionales, por ejemplo, el modelo de válvula puede estar revestido con un polímero tal como Teflón u otro material sintético. Los modelos de válvula según la invención pueden así estar revestidos con polímeros por el método del electrohilado. El método del electrohilado es familiar para una persona experta en la técnica.

15 El modelo de válvula que no es parte de la invención que se reivindica se explica con más detalle a continuación con referencia a las realizaciones ilustrativas que se representan en los dibujos de manera puramente esquemática, en los que:

Figura 1 muestra una vista en perspectiva de un modelo ensamblado de válvula de dos partes que no es parte de la invención que se reivindica;

20 Figura 2 muestra, con el mismo formato que la Figura 1, una primera parte del modelo y una segunda parte del modelo del modelo de válvula de la Figura 1, en una posición que separa suficientemente una de otra;

Figura 3 muestra una vista en perspectiva de un modelo de válvula cardíaca que no es parte de la invención que se reivindica en el estado ensamblado;

25 Figura 4 muestra una vista en perspectiva de una primera parte del modelo y una segunda parte del modelo del modelo de válvula cardíaca de la Figura 3, en una posición que separa suficientemente una de otra;

Figura 5 muestra una vista despiezada de la parte 1 del modelo de la Figura 4 desmontada en sus partes individuales, y de la parte 2 del modelo de la Figura 4 desmontada en sus partes individuales; y

Figura 6 muestra una vista en perspectiva del modelo de una válvula de vena que no es parte de la invención que se reivindica, en la que se muestran separadas una de otra la primera y la segunda parte del modelo.

30 La Figura 1 muestra el modelo 1 de válvula de dos partes que no es parte de la invención que se reivindica en estado ensamblado. El modelo 1 de válvula está hecho de una primera parte del modelo 10 y de una segunda parte del modelo 20. La primera parte del modelo y la segunda parte del modelo en cada caso definen un eje 22 y un 22', respectivamente. La primera parte del modelo 10 tiene un área cilíndrica circular 25 y, colindante con esta, un área de extremo libre 30. La segunda parte del modelo 20 tiene una porción cilíndrica circular similar 27 y, colindante con esta, una porción de extremo libre 35. El eje 22 de la primera parte del modelo 10 está alineado con el eje adicional 22' de la segunda parte del modelo 20 en el estado ensamblado. El área de extremo libre 30 de la primera parte del modelo 10 descansa opuesta a la porción del extremo libre 35 de la segunda parte del modelo 20 en el estado ensamblado que se muestra aquí. Parcialmente visibles en la figura están los bordes de delimitación 37 y 38 de las caras de extremo 50 y 60, no visibles en el estado ensamblado, de la primera parte del modelo 10 y de la segunda parte del modelo 20.

El área cilíndrica circular 25, alrededor de su circunferencia, y el área del extremo libre 30 de la primera parte del modelo 10 se diseñan para que estén revestidas con un polímero. En la segunda parte del modelo 20, la porción cilíndrica circular 27 se diseña para que esté revestida con un polímero.

45 En la segunda parte del modelo 20 está visible un orificio roscado 40 dispuesto concéntricamente y dispuesto en el extremo de la parte del modelo lejana a la porción del extremo libre 35. Ambas partes del modelo 10 y 20 tienen este orificio roscado 40. Este sirve por una parte para alojar un imán, como resultado de lo cual la primera parte del modelo 10 y la segunda parte del modelo 20 se mantienen juntas, y, por otra parte, la primera parte del modelo 10 o la segunda parte del modelo 20 se puede abrochar por la vía de este orificio roscado 40 sobre un árbol de transmisión de un dispositivo de electrohilado.

50 Las partes individuales del modelo de válvula 1 se sitúan mediante clavijas y se mantienen mediante tornillos. También son concebibles otros tipos de conexiones.

La Figura 2 muestra la primera parte del modelo 10 y la segunda parte del modelo 20 de la Figura 1 en una posición suficientemente separada axialmente una de otra. Otra vez, el orificio roscado 40 solamente es visible sobre la segunda parte del modelo 20. La primera parte del modelo 10 tiene dos caras de extremo 50 en el área de extremo

libre 30. En la presente realización, las caras de extremo 50 son planas y están dispuestas en una forma de gablete de tejido.

5 Sin embargo, también son posibles otras realizaciones en las que las caras de extremo 50 en el área de extremo libre 30 de la primera parte del modelo 10 tienen caras de extremo axialmente cóncavas, caras de extremo convexas o caras libres. En la porción de extremo libre 35, la segunda parte del modelo 20 tiene dos caras de extremo 60. Las caras de extremo 60 son complementarias a las caras de extremo 50 de la primera parte del modelo 10 y se diseñan, en el estado ensamblado, para que descansen opuestas a las caras de extremo 50 de la primera parte del modelo 10.

10 En la primera parte del modelo 10, el área cilíndrica circular 25, alrededor de su circunferencia, y el área de extremo libre 30 se diseñan para que estén revestidas con un polímero. En la segunda parte del modelo 20, la porción cilíndrica circular 27 se diseña para que esté revestida, alrededor de su circunferencia, con polímero.

15 En una primera etapa en la producción de un soporte según la invención el área cilíndrica circular 25, alrededor de su circunferencia, y el área de extremo libre 30 de la primera parte del modelo 10 se revisten con un polímero por medio del método de electrohilado. La primera parte del modelo 10 y la segunda parte del modelo 20 se juntan a continuación en la dirección axial, colocándose una capa de polímero entre las caras de extremo 50 y 60 de las dos partes del modelo 10 y 20. La porción cilíndrica circular 27 de la segunda parte del modelo 20 se reviste a continuación con polímero por medio del método de electrohilado, revistiendo con el polímero de modo que se extienda más allá de los bordes de delimitación 38. De esta manera se forma el soporte de una pieza según la invención.

20 La Figura 3 muestra un modelo de válvula cardíaca 101 en el estado ensamblado. El modelo de válvula cardíaca 101 comprende una primera parte del modelo 110 y una segunda parte del modelo 120. La primera parte del modelo 110 y la segunda parte del modelo 120 en cada caso definen un eje 122 y un 122', respectivamente. La primera parte del modelo 110 otra vez tiene un área cilíndrica circular 125 y un área de extremo libre 130. La segunda parte del modelo 120 tiene una porción cilíndrica circular 127 y una porción de extremo libre 135. El área de extremo libre 130 y la porción de extremo libre 135 de la primera parte del modelo 110 y de la segunda parte del modelo 120, respectivamente descansan opuestas una con otra en el estado ensamblado, con los ejes 122 y 122' descansando alineados.

25 Los bordes de delimitación 136 y 139 de las áreas cilíndricas circulares 125 y 127 de la primera parte del modelo 110 y de la segunda parte del modelo 120, respectivamente, están visibles solo parcialmente. También están visibles solo parcialmente los bordes de delimitación 137 y 138 de las caras de extremo 150 y 160 (que no se ven en esta figura) de las dos partes del modelo 110 y 120.

30 Un orificio roscado 140 solamente es visible en la segunda parte del modelo 120, aunque este orificio roscado 140 está presente también en la primera parte del modelo 110. Los orificios roscados 140 son concéntricos en el extremo que descansa lejano al área de extremo libre 130 de la primera parte del modelo 110 y a la porción de extremo libre 135 de la segunda parte del modelo 120, y se diseñan para que reciban imanes, en particular imanes permanentes, por medio de los cuales la primera parte del modelo 110 y la segunda parte del modelo 120 se mantienen juntas. Además de esto, el orificio roscado 140 sirve para abrochar la primera parte del modelo 110 o la segunda parte del modelo 120 con el árbol de transmisión del dispositivo de electrohilado.

35 Las caras laterales 170 en la porción de extremo libre 135 de la segunda parte del modelo 120 corresponden a los embolsamientos de válvula de una válvula cardíaca.

40 En la Figura 4, la primera parte del modelo 110 y la segunda parte del modelo 120 del modelo de válvula cardíaca de la Figura 3 se muestran a una distancia axial una de otra. En contraste con la Figura 3, aquí el orificio roscado 140 es visible en la primera parte del modelo 110. El orificio roscado se dispone concéntricamente en el extremo de la primera parte del modelo 110 lejano al área de extremo libre 130. El orificio roscado 140 sirve a su vez para recibir imanes y para abrochar al árbol de transmisión del dispositivo de electrohilado.

45 La figura también muestra el área cilíndrica circular 125 y el área de extremo libre colindante 130 de la primera parte del modelo 110 y la porción cilíndrica circular 127 y la porción de extremo libre colindante 135 de la segunda parte del modelo 120. En el área de extremo libre 130 de la primera parte del modelo 110, esta tiene tres caras de extremo contiguas 150 que son cóncavas en la dirección axial, estando definido el eje 122 por el área cilíndrica. Las caras de extremo 150 de la primera parte del modelo 110, que son cóncavas en la dirección axial, corresponden en cuanto a su forma a cúspides de válvula. En la dirección radial, la primera parte del modelo 110 tiene tres caras laterales convexas 155 que están contiguas al área cilíndrica 125 y a las caras de extremo 150. El área cilíndrica 125 y el área de extremo libre 130 de la primera parte del modelo 110 se diseñan para que estén revestidas con un polímero.

50 La segunda parte del modelo 120 también define un eje 122' por la porción cilíndrica circular 127 y tiene, en la porción de extremo libre colindante 135, tres caras de extremo contiguas 160 que son complementarias a las tres caras de extremo 150 de la primera parte del modelo 110 y descansan opuestas a estas en el estado ensamblado.

Dado que las tres caras de extremo 160 en la porción de extremo libre 135 de la segunda parte del modelo son complementarias a las tres caras de extremo 150 en el área del extremo libre 130 de la primera parte del modelo 110, las tres caras de extremo 160 en la porción de extremo libre 135 de la segunda parte del modelo tienen una forma convexa en la dirección axial. La segunda parte del modelo 120 tiene adicionalmente, en la porción de extremo libre 135, tres caras laterales 170 que son convexas en la dirección radial al eje 122' y que están contiguas a la porción cilíndrica 127 y a las caras de extremo 160 de la segunda parte del modelo 120 y corresponden a embolsamientos de válvula. La porción cilíndrica circular 127 y a la cara lateral 170 de la segunda parte del modelo 120 se diseñan para que estén revestidas con un polímero.

La Figura 5 muestra la primera parte del modelo 110 y la segunda parte del modelo 120 de la Figura 4, que se muestran allí cada una en estado ensamblado. Los componentes individuales de las dos partes del modelo 110 y 120 se muestran ahora aquí. La primera parte del modelo 110 tiene cuatro partes, concretamente una parte de corona 180 dispuesta firmemente sobre el área cilíndrica 125, y tres accesorios de corona 190. La parte de corona 180 tiene, radialmente con respecto al eje 122, hendiduras 220 que se desplazan hacia dentro en relación con la superficie circunferencial del área cilíndrica circular. Los accesorios de la corona 190 tienen las correspondientes caras de acoplamiento 230 y se ajustan a las hendiduras. La parte de corona 180 y los accesorios de la corona 190 conjuntamente forman en el área de extremo libre, en la dirección axial, las tres caras cóncavas de extremo 150 que corresponden a las tres cúspides de válvula de una válvula cardíaca, y en la dirección radial forman las tres caras laterales convexas 155.

La segunda parte del modelo 120 tiene una parte de acoplamiento de la corona dispuesta firmemente sobre la porción cilíndrica, y tres accesorios de acoplamiento de la corona 250. La parte de acoplamiento de la corona 240 tiene, radialmente con respecto al eje 122', hendiduras 280 que se desplazan hacia dentro en relación con la superficie circunferencial de la porción cilíndrica circular 127. Los accesorios de acoplamiento de la corona 250 tienen las correspondientes caras de acoplamiento 290 y se ajustan a las hendiduras. Los accesorios de acoplamiento de la corona 250 forman, en la porción de extremo libre 135 de la segunda parte del modelo 120 tres caras de extremo 160 que son convexas en la dirección axial y son complementarias a las caras de extremo 150 del área de extremo libre 130 de la primera parte del modelo 110. En la dirección radial al eje 122', los accesorios de acoplamiento de la corona 250 forman tres caras laterales convexas 170 que están contiguas a la porción cilíndrica 127 y a las caras de extremo 160. Las caras laterales 170 corresponden a los embolsamientos de válvula de la válvula cardíaca.

Las caras de extremo axialmente cóncavas 150 en el área de extremo libre 130 de la primera parte del modelo 110 se disponen en un ángulo de aproximadamente al menos 120° con relación de una a otra. Esto se aplica también a las caras del extremo axialmente convexas 160 en la porción de extremo libre 135 de la segunda parte del modelo 120. Las caras laterales radialmente convexas 170 en la porción de extremo libre 135 de la segunda parte del modelo 120 que corresponden a los tres embolsamientos de válvula de la válvula cardíaca se disponen de modo similar en un ángulo de aproximadamente al menos 120° con relación de una a otra y también de tal manera que las cúspides de la válvula se puedan mover en los embolsamientos de la válvula en la dirección del flujo, desde el fondo hacia arriba en la Figura 5.

El revestimiento con polímero se efectúa de manera similar a la que se ha descrito con referencia a las Figuras 1 y 2. En la primera parte del modelo 110, el área cilíndrica circular 125, alrededor de su circunferencia, y el área del extremo libre 130 se diseñan para que estén revestidas con polímero, y, en la segunda parte del modelo 120, la porción cilíndrica circular 127 se diseña para que esté revestida, alrededor de su circunferencia, con polímero.

La Figura 6 muestra un modelo de válvula de vena 301. El modelo de válvula de vena 301 comprende una primera parte del modelo 310 y una segunda parte del modelo 320. La primera parte del modelo 310 tiene un área cilíndrica 325 y un área de extremo libre 330. La segunda parte del modelo 320 tiene una porción cilíndrica 327 y una porción de extremo libre 335. La primera parte del modelo 310 y la segunda parte del modelo 320 definen ambas, por sus respectivas áreas cilíndricas 325 y 327, los ejes 322 y 322', respectivamente, que están alineados en el estado ensamblado de las dos partes del modelo 310 y 320.

En el extremo lejano de la porción de extremo libre 335, la segunda parte cilíndrica del modelo 320 tiene un orificio roscado 340 que se dispone concéntrico con el eje 322'. El orificio roscado 340 se diseña para que reciba imanes y también sirve para abrochar la parte del modelo al árbol de transmisión del dispositivo de electrohilado. El orificio roscado 340 de la primera parte cilíndrica del modelo 310 no es visible en esta figura.

En el área de extremo libre 330, la primera parte cilíndrica del modelo 310 tiene dos caras de extremo 350 que tienen otra vez una forma similar a un gablete de tejado en la realización que se muestra, pero que se forman de manera cóncava en la dirección axial. También se pueden concebir superficies que sean convexas en la dirección axial, con caras planas y con caras libres. El área cilíndrica 325 y el área de extremo libre 330 de la primera parte del modelo 310 se diseñan para que estén revestidas con un polímero.

En la porción de extremo libre 335, la segunda parte del modelo 320 tiene dos caras de extremo 360 que son complementarias a las caras de extremo 350 en el área de extremo libre 330 de la primera parte del modelo 310, es decir son convexas en la dirección axial. Las caras de extremo 360 en la porción de extremo libre 335 de la segunda

parte del modelo 320 se pueden llevar para que descansen opuestas a las caras de extremo 350 del área de extremo libre 330 de la primera parte del modelo 310.

En la segunda parte cilíndrica del modelo 320, la porción cilíndrica 327 se diseña para que esté revestida con un polímero.

- 5 Es concebible que las áreas o porciones cilíndricas circulares anteriormente descritas tengan también otras secciones transversales, por ejemplo ovales. Más aún, también es posible que los ejes de las dos partes del modelo no estén alineados en el estado ensamblado, sino que formen un ángulo.

La presente invención también se refiere a un método según la reivindicación 18 para producir soportes de la presente invención. Realizaciones preferidas adicionales son submaterias de las reivindicaciones dependientes.

- 10 El método comprende las etapas

- a) fabricar una estructura vehículo con una forma conveniente;
- b) disponer una malla de polímero biocompatible sobre dicha estructura vehículo mediante electrohilado;
- c) retirar la estructura vehículo del soporte.

- 15 La estructura vehículo (que también se denomina diana) define la forma que va a tener el soporte. Por ejemplo, la estructura vehículo tiene forma tubular que no comprende elementos estructurales dentro de la forma tubular. Sin embargo, la estructura vehículo puede tener también una forma más complicada, por ejemplo, la de un vaso, preferiblemente un vaso sanguíneo o una válvula cardíaca. Las estructuras vehículo de este tipo permiten la producción de estructuras complicadas tubulares o de tipos tubulares que incluyen elementos estructurales que se colocan dentro de la estructura tubular o de tipo tubular.

- 20 El polímero, preferiblemente uno de los polímeros anteriormente descritos, se deposita sobre la estructura vehículo mediante electrohilado. El proceso de electrohilado es conocido por las personas expertas. Hasta una cierta magnitud, se puede usar el proceso de hilado para influir en las propiedades estructurales de la malla de polímero. Esto significa que una estructura tubular que se tiene que hacer que gire para depositar polímero en toda la superficie de la estructura vehículo se puede hacer que gire a velocidades diferentes. La rotación a unas velocidades más lentas produce una malla que comprende fibras que se depositan más irregularmente mientras que a unas velocidades mayores produce una malla que comprende fibras con una deposición más regular.

Después de la deposición del polímero sobre la estructura vehículo, se ha de retirar esta última (desmoldeo). Dicha retirada es posible puesto que la estructura vehículo de la presente invención comprende al menos dos partes separadas que se pueden retirar paso a paso.

- 30 La presente invención también se refiere al uso de soportes de la presente invención para ingeniería de tejidos o como implantes.

Ejemplo

Fabricación de una estructura tubular

- 35 Se pueden fabricar estructuras tubulares según la invención usando un dispositivo convencional de electrohilado. En resumen, se aplica un voltaje alto (por ejemplo 20 kV) a un capilar metálico, que está conectado a un reservorio que contiene una disolución del copolímero de bloques biocompatible (por ejemplo al 30% en cloroformo). La disolución de polímero cargado se expulsa como un chorro delgado de la boquilla del capilar.

- 40 Las fibras resultantes se recogen a continuación sobre una estructura vehículo (que también se denomina diana) opuestamente cargada. Si se han de fabricar estructuras tubulares, se puede usar como diana una simple varilla eléctricamente conductora. Durante el proceso de deposición de las fibras se hace que la diana gire. La velocidad de rotación permite hasta cierta magnitud influir en la orientación de las fibras que se depositan sobre la diana. Mientras que las velocidades de rotación bajas producen una malla con fibras que no tienen una orientación particular, las velocidades de rotación altas producen una malla con fibras que están orientadas.

45

REIVINDICACIONES

1. Soporte que comprende una malla de un copolímero de bloques biocompatible, en donde dicho copolímero de bloques tiene al menos dos unidades de bloques que se pueden obtener mediante policondensación lineal en presencia de diisocianato, haluro de diácido o fosgeno de una primera unidad de bloques que se selecciona entre el grupo que consiste en un diol (I) y un α,ω -dihidroxi-poliéster (IV) con una segunda unidad de bloques que se selecciona entre el grupo que consiste en el mismo diol (I), un α,ω -dihidroxi-poliéster (II), un α,ω -dihidroxi-poliéter (III) y el mismo α,ω -dihidroxi-poliéster (IV),
- 5 en donde el diol (I) se puede obtener mediante transesterificación de poli-[ácido(R)-(3)-hidroxibutírico] o copolímeros del mismo con ácido 3-hidroxiacético con etilenglicol,
- 10 en donde cada el α,ω -dihidroxi-poliéster (II) se puede obtener mediante polimerización con apertura de anillo de ésteres cíclicos que se seleccionan entre el grupo que consiste en (L-L)-dilactida, (D-D)-dilactida, (D-L)-dilactida, diglicolida o mezclas de las mismas, o lactonas que se seleccionan entre el grupo que consiste en β -(R)-butirolactona, β -(S)-butirolactona, β -(rac)-butirolactona y ϵ -caprolactona o mezclas de las mismas,
- 15 en donde el α,ω -dihidroxi-poliéter (III) se selecciona entre el grupo que consiste en α,ω -dihidroxi-poli(oxitetrametileno), α,ω -dihidroxi-poli(oxietileno) y copolímeros de etilenglicol y propilenglicol.
- en donde el α,ω -dihidroxi-poliéster (IV) se puede obtener mediante transesterificación del diol (I) con diglicolida y/o dilactida y/o caprolactona o mezclas de las mismas, **caracterizado porque** la malla está electrohilada y porque el soporte tiene una estructura de tipo malla formada por fibras de polímeros.
- 20 2. Soporte según la reivindicación 1, en donde la primera unidad de bloques es el α,ω -dihidroxi-poliéster (IV) y la segunda unidad de bloques es el diol (I).
3. Soporte según la reivindicación 1, en donde la primera unidad de bloques es el α,ω -dihidroxi-poliéster (IV) y la segunda unidad de bloques es el α,ω -dihidroxi-poliéster (II).
4. Soporte según la reivindicación 1, en donde la primera unidad de bloques es el α,ω -dihidroxi-poliéster (IV) y la segunda unidad de bloques es el α,ω -dihidroxi-poliéter (III).
- 25 5. Soporte según la reivindicación 1, en donde la primera unidad de bloques es el α,ω -dihidroxi-poliéster (IV) y la segunda unidad de bloques es el mismo α,ω -dihidroxi-poliéster (IV).
6. Soporte según la reivindicación 1 a la 5, en donde el soporte se hace de dicho copolímero de bloques.
7. Soporte según la reivindicación 1 a la 6, en donde se cultivan células, preferiblemente células endoteliales y/o miofibroblastos, sobre dicho soporte.
- 30 8. Soporte según la reivindicación 1 a la 7, en donde el soporte tiene forma tubular.
9. Soporte según la reivindicación 1 a la 8, en donde el soporte tiene forma de vaso, preferiblemente de un vaso sanguíneo.
10. Soporte según la reivindicación 1 a la 7, en donde el soporte tiene forma de válvula cardíaca.
- 35 11. Soporte según la reivindicación 1 a la 10, en donde el soporte es degradable hidrolíticamente y tiene un tiempo de vida en servicio controlable y conserva su rendimiento desde 5 días hasta 2 años.
12. Método para producir un soporte para ingeniería de tejidos según la reivindicación 1 a la 11, que comprende las etapas:
- a) fabricar una estructura vehículo con una forma conveniente;
- b) disponer una malla de polímero biocompatible sobre dicha estructura vehículo mediante electrohilado;
- 40 c) retirar la estructura vehículo del soporte.
13. Método según la reivindicación 17, en donde la estructura vehículo se enfría por medios de refrigeración.
14. Método según la reivindicación 13, en donde los medios de refrigeración son gases fríos, preferiblemente nitrógeno o CO₂.
15. Método según la reivindicación 12 a la 14, en donde la estructura vehículo tiene forma tubular.
- 45 16. Método según la reivindicación 12 a la 15, en donde la estructura vehículo tiene forma de vaso, preferiblemente de un vaso sanguíneo.

17. Método según la reivindicación 12 a la 14, en donde la estructura vehículo tiene forma de válvula cardíaca.
18. Uso del soporte según la reivindicación 1 a la 11 para ingeniería de tejidos.
19. El soporte según la reivindicación 1 a la 11 para uso como implante.

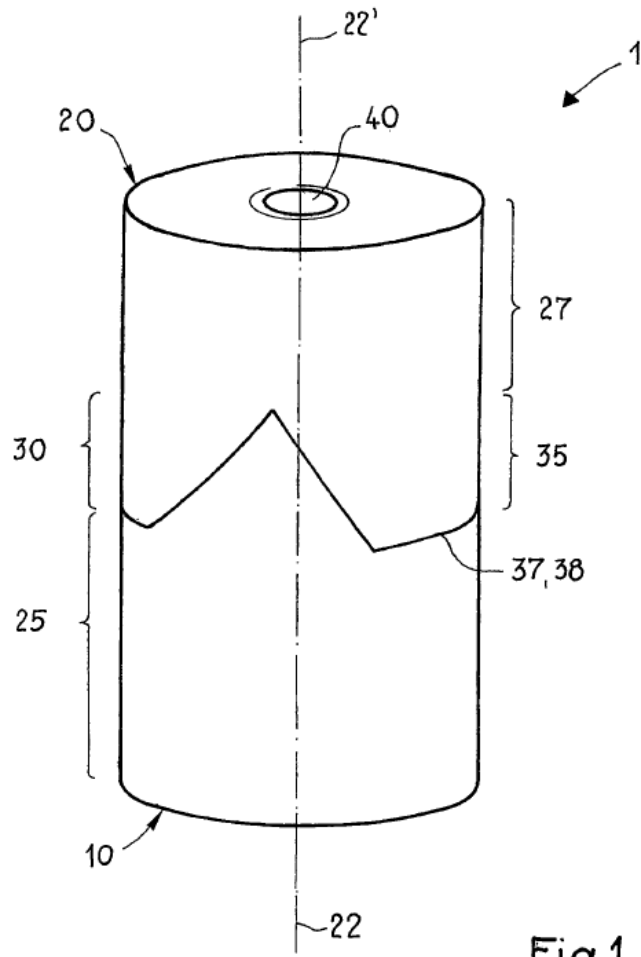
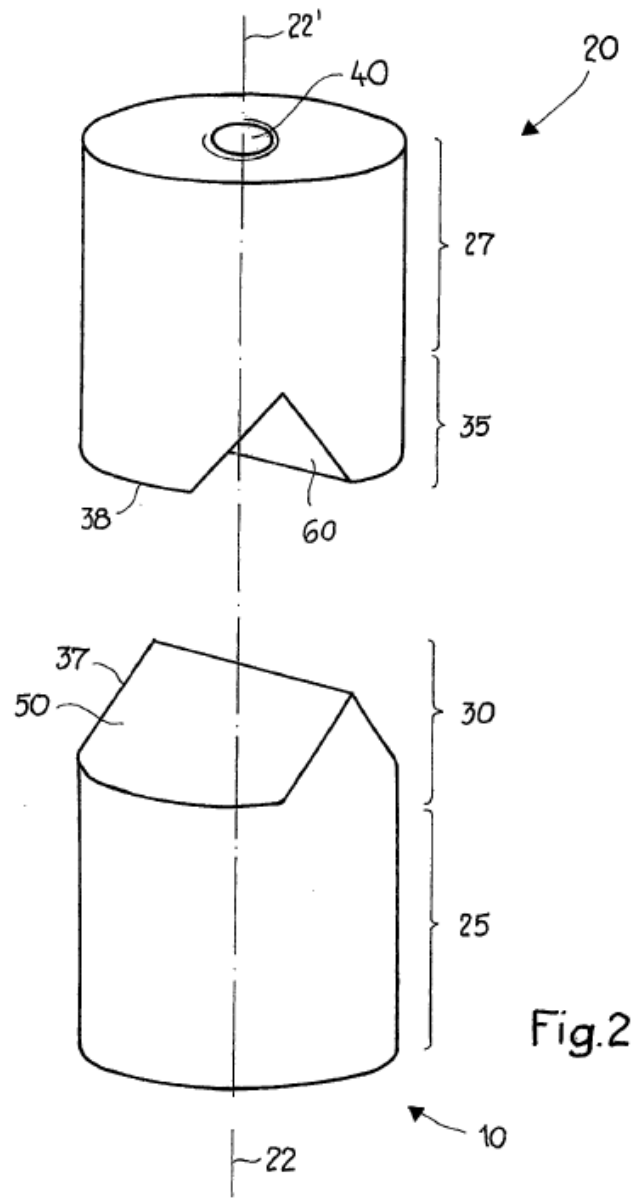


Fig.1



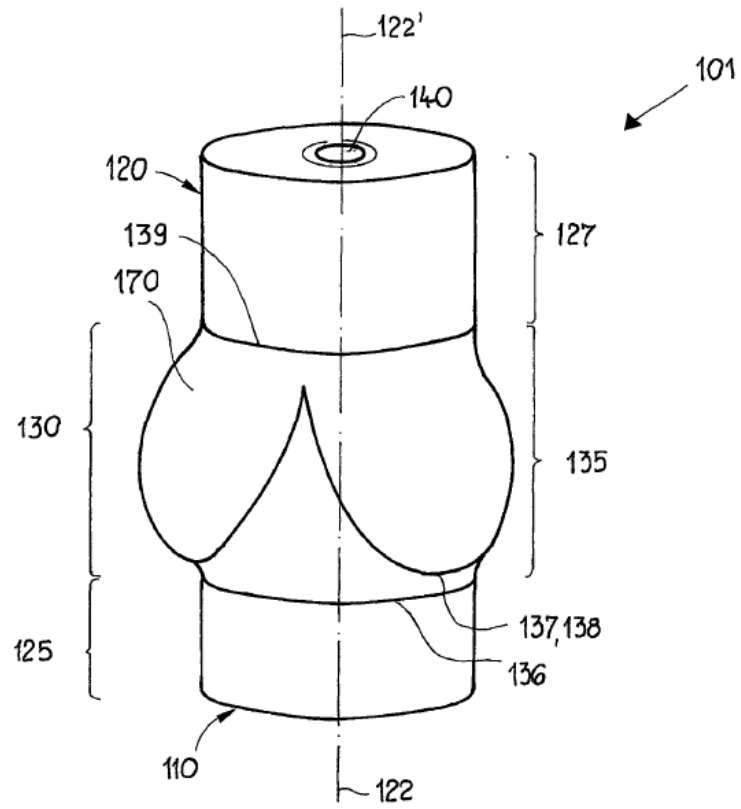


Fig.3

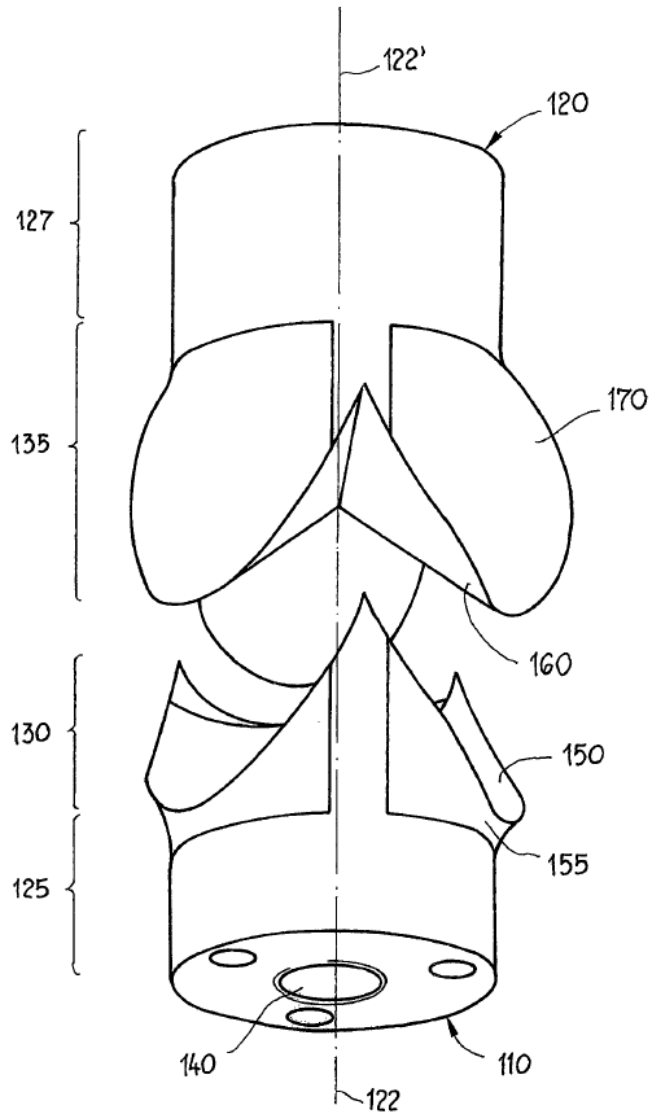


Fig.4

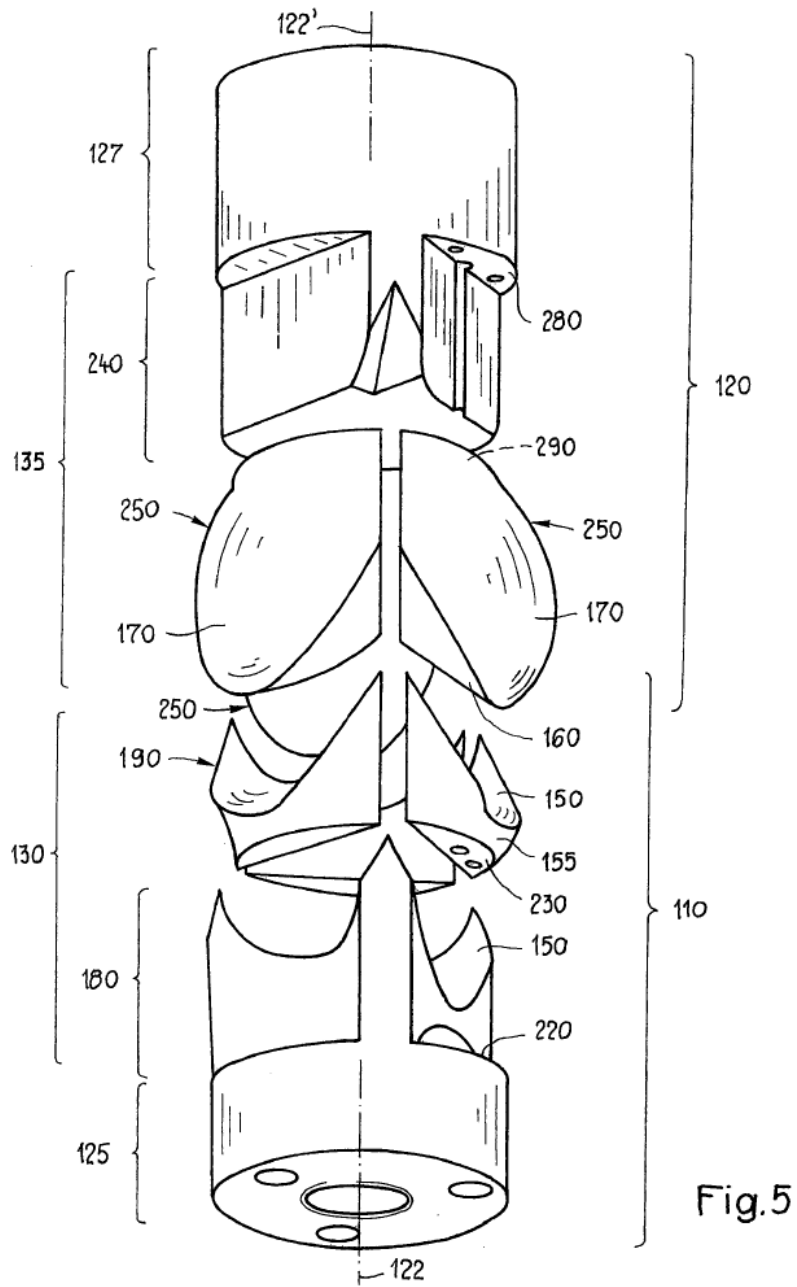


Fig.5

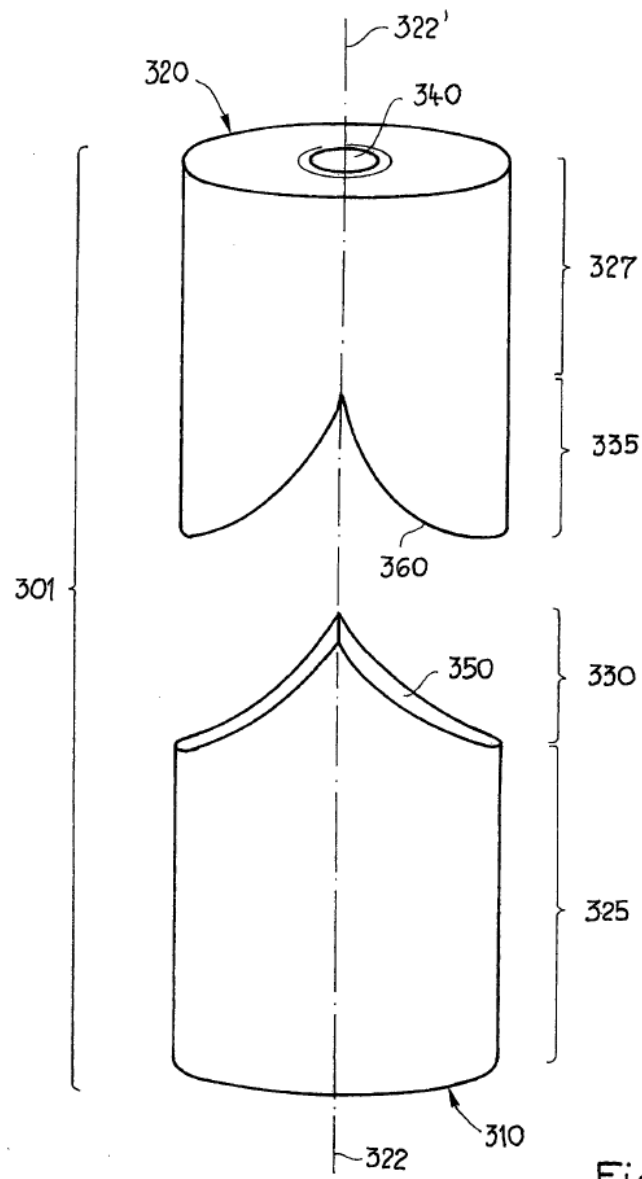


Fig.6