

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 300**

51 Int. Cl.:

A61L 27/50 (2006.01)

A61F 2/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2010 PCT/US2010/043881**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.02.2011 WO11014755**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2010 E 10740106 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2459243**

54 Título: **Estructura sintética para reparación de tejidos blandos**

30 Prioridad:

31.07.2009 US 533473

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

26.01.2017

73 Titular/es:

**SYNTHASOME, INC. (100.0%)
3030 Bunkerhill Street, Suite 308
San Diego, CA 92109, US**

72 Inventor/es:

**RATCLIFFE, ANTHONY;
KERN, ANDREAS;
SOTOUDEH, MOHAMMAD y
RATCLIFFE, FATEMEH**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 598 300 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

Estructura sintética para reparación de tejidos blandos

Antecedentes

1. Campo técnico

5 Se describen estructuras para la reparación de tejidos blandos. Estas estructuras pueden comprender, en algunas realizaciones, estructuras fibrilares que se pueden utilizar para aproximarse a las características físicas de tejidos blandos y poder así ser útiles como implantes para favorecer la reparación de tejidos blandos.

2. Antecedentes

10 Actualmente hay varios modos en los que diversos tipos de tejidos como, por ejemplo, ligamentos o tendones, se refuerzan y/o se reconstruyen, como técnicas bioprotésicas o técnicas sintéticas. Las técnicas bioprotésicas incluyen, por ejemplo, autoinjerto, en el que se usa tejidos del cuerpo del paciente, aloinjerto, en el que se utiliza tejido de un donante de la misma especie y xenoinjerto, en el que se usa tejido de un donante de una especie diferente. Otras técnicas bioprotésicas para acoplamiento, refuerzo y/o reconstrucción de tejidos blandos han incluido submucosa del intestino delgado (SIS) u otra matriz extracelular natural (ECM) y ECM o un componente de
15 ECM natural. Las técnicas bioprotésicas se pueden solar solas o combinadas con dispositivos sintéticos para reparación de tejidos.

Las técnicas sintéticas de reconstrucción, refuerzo y reparación de tejidos no utilizan material de un donante. Para restaurar la funcionalidad se usan técnicas mecánicas como sutura de los extremos rotos o desgarrados del tejido. Las suturas pueden ser reforzadas mediante otros materiales sintéticos no biodegradables o bioabsorbibles.

20 Un ejemplo de material usado frecuentemente junto con suturas en reparación de tejidos es una malla quirúrgica. Se pueden usar mallas quirúrgicas para soportar y/o reforzar porciones dañadas o debilitadas del organismo. También se pueden usar mallas quirúrgicas como armazón para la regeneración de tejidos. A este respecto, la malla debe ser suficientemente porosa para permitir el crecimiento de tejido a través de la malla después de ser implantada. El tejido cicatrizante crece a través de aberturas porosas existentes en la malla implantada, con lo que se asimila y
25 añade integridad estructural al tejido. También se pueden utilizar mallas quirúrgicas en reparación de tendones. Los tendones del organismo están en continuo movimiento originando fatiga y tensión o tracción en el tendón. En consecuencia, las mallas quirúrgicas usadas en la reparación de tendones deben exhibir elasticidad y resistencia a la tracción suficientes para soportar el peso y fatiga o tensión a las que está sometido el tendón. Sin embargo, la malla también debe ser suficientemente dócil y flexible para moverse con el tendón sin romperse. La malla también
30 debe poder ser suturada y tener una alta resistencia de arranque de la sutura para que el implante funcione apropiadamente in vivo.

La solicitud de patente WO 2008/100589 se refiere a implantes que comprenden una estructura fibrilar plana que incluye una o más capas para reparación de tejidos blandos fibrosos. La estructura fibrilar tiene por lo menos una porción de los bordes doblada fijada y está diseñada para imitar las propiedades mecánicas de tendones o
35 ligamentos humanos.

Se ha intentado proporcionar resistencia a diversas mallas metálicas mediante tricotado, tejeduría, trenzado o conformado de una pluralidad de hilos para formar un enrejado soporte. Estas mallas se pueden producir con hilos de un solo filamento o de varios filamentos fabricados de materiales tales como polipropileno y poliéster. Las mallas
40 quirúrgicas formadas de hilos de un solo filamento proporcionan una capacidad de refuerzo satisfactoria pero frecuentemente son rígidas y tienen flexibilidad limitada.

Resumen

La presente descripción proporciona un implante que comprende una estructura fibrilar plana de varias capas, en la que las capas de la citada estructura fibrilar están fijadas intermitentemente entre sí mediante una serie de puntos discretos de fijación para proporcionar una longitud discontinua de fijación en por lo menos una porción de los
45 bordes, en la que la estructura fibrilar plana de varias capas está adaptada para aproximarse a las propiedades mecánicas de un tendón humano o de un ligamento humano.

La estructura fibrilar plana de varias capas puede incluir dos capas. La porción de los bordes del implante puede estar fijada intermitentemente por soldaduras ultrasónicas intermitentes. En realizaciones, dos porciones de los bordes opuestas de la estructura fibrilar plana de varias capas incluye dos porciones de los bordes opuestas no
50 fijadas.

En realizaciones, la estructura fibrilar plana de varias capas del implante es bioabsorbible. En realizaciones, la estructura fibrilar plana bioabsorbible de varias capas se fabrica de glicólido, lactida, carbonato de trimetileno, dioxanona, caprolactona, óxidos de alquileno, ortoésteres, colágeno, ácidos hialurónicos, alginatos y/o combinaciones de estos.

En realizaciones, la estructura fibrilar plana de varias capas del implante no es bioabsorbible. La estructura fibrilar plana no bioabsorbible de varias capas del implante se fabrica a partir de polipropileno, polietileno, poliamida, poli(tereftalato de alquileno), fluoruro de poli(vinilpirrolidona), politetrafluoroetileno y/o combinaciones de estos compuestos.

5 De acuerdo con la invención, la estructura fibrilar plana de varias capas se adapta para aproximarse a las propiedades mecánicas de un tendón humano y/o de un ligamento humano. En realizaciones, la estructura fibrilar plana de varias capas tiene una rigidez de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 N por milímetro. En realizaciones, la estructura fibrilar plana de varias capas tiene una rigidez de aproximadamente 20 a aproximadamente 2.000 N por milímetro. En realizaciones, la estructura fibrilar plana de varias capas tiene un alargamiento en la rotura de aproximadamente 105% a aproximadamente 170% de su longitud original.

10 En realizaciones, la estructura fibrilar plana de varias capas tiene de 394,7 a 7.880, por ejemplo, 5.910 fibras de urdimbre por metro (de 10 a 200, por ejemplo 150, fibras de urdimbre por pulgada). Por lo menos una capa de la estructura fibrilar plana de varias capas puede ser de fieltro, tricotada, tejida o no tejida.

15 La estructura fibrilar plana de varias capas puede incluir por lo menos fibras que tienen un diámetro de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 micrómetros o la estructura fibrilar plana de varias capas puede incluir por lo menos fibras de dos tamaños diferentes.

20 La estructura fibrilar plana de varias capas puede tener una resistencia al arranque de la sutura de aproximadamente 80 a aproximadamente 1.200 N por centímetro de ancho de la estructura. En realizaciones, la resistencia al arranque de la sutura puede ser, por ejemplo, aproximadamente 350 N por centímetro de ancho de la estructura.

25 La estructura fibrilar de plana de varias capas puede incluir un agente bioactivo. En realizaciones, el agente bioactivo está en por lo menos una porción fijada de los bordes. En realizaciones, el implante incluye tres capas, de las que la capa central contiene un agente bioactivo. La capa central puede estar fijada entre las capas de la estructura fibrilar plana de varias capas o la capa central puede no estar fijada. En realizaciones, la capa central es una capa no tejida, tejida, tricotada, de hidrogel o combinaciones de estas. En realizaciones, la capa central es un fieltro. En realizaciones, el agente bioactivo incluye plasma rico en plaquetas, médula ósea, factor de crecimiento y combinaciones de estos.

30 La presente descripción también proporciona un implante que tiene una estructura fibrilar plana de varias capas que tiene una primera capa tejida, una capa central de fieltro y una segunda capa tejida. La primera y segunda capas tejidas están fijadas intermitentemente entre sí en por lo menos una porción de los bordes. En realizaciones, la capa central incluye un agente bioactivo seleccionado de plasma rico en plaquetas, médula ósea, factor de crecimiento y combinaciones de estos.

35 La presente descripción incluye además un método de tratar tejidos blandos. El método incluye proporcionar un implante que comprende una estructura fibrilar plana de varias capas, en la que las capas de la citada estructura fibrilar están fijadas intermitentemente en por lo menos una porción de los bordes, y fijar la estructura fibrilar al tejido blando o a porciones de éste. El tejido blando puede ser un tendón o un ligamento. En realizaciones, la estructura fibrilar se adapta para aproximarse a las propiedades mecánicas de un tendón humano o de un ligamento humano.

40 La presente descripción también incluye un método de reemplazar tejidos blandos, que incluye proporcionar un implante que comprende una estructura fibrilar plana de varias capas en la que las capas de la citada estructura fibrilar están fijadas intermitentemente en por lo menos una porción de los bordes, y fijar la estructura fibrilar a un músculo, hueso, ligamento, tendón y/o porciones de estos. La estructura fibrilar puede aproximarse a las propiedades mecánicas de un tendón o de un ligamento. En realizaciones, el tendón o ligamento es un tendón humano o un ligamento humano.

45 La presente descripción también incluye un método de fabricar un implante, que incluye proporcionar una primera estructura fibrilar plana que tiene por lo menos una porción de los bordes, proporcionar una segunda estructura fibrilar plana que tiene por lo menos una porción de los bordes y fijar intermitentemente porciones de los bordes de la primera estructura fibrilar plana a la porción de los bordes de la segunda estructura fibrilar plana para formar un implante que tiene por lo menos una porción de los bordes fijada intermitentemente. La unión intermitente puede ser una soldadura intermitente. El método incluye además proporcionar una tercera estructura fibrilar plana que incluye un agente bioactivo y posicionarla entre la primera y la segunda estructura fibrilar plana. La tercera estructura plana puede ser un fieltro y el agente bioactivo puede ser plasma rico en plaquetas, médula ósea, factores de crecimiento y combinaciones de estos.

Breve descripción de los dibujos

55 La figura 1 es una vista desde arriba de una realización de un implante de la presente descripción que tiene porciones paralelas opuestas de los bordes fijadas intermitentemente,

la figura 2 es una vista lateral de una realización de un implante de la presente descripción que tiene un orificio completo entre porciones no fijadas de los bordes,

la figura 3 muestra una curva teórica de tensión-alargamiento para un tejido biológico y

la figura 4 es una vista lateral de una realización de un implante de la presente descripción que tiene tres capas.

5 Descripción detallada de realizaciones preferidas

Un implante sintético para reparación de tejidos blandos puede incluir una estructura fibrilar plana de varias capas que se adapta para aproximarse a propiedades mecánicas de tejidos blandos. En realizaciones, la estructura fibrilar puede ser una estructura fibrilar plana de varias capas que se adapta para aproximarse a las propiedades mecánicas de un tendón y/o ligamento. En realizaciones, la estructura fibrilar plana de varias capas se adapta para aproximarse a las propiedades mecánicas de un ligamento humano y/o un tendón humano.

En realizaciones, la formación de una porción de los bordes fijada intermitentemente de la estructura fibrilar plana de varias capas proporciona una estructura fibrilar de la presente descripción con mejor resistencia en el punto de fijación y puede minimizar la posibilidad de que la estructura fibrilar de la presente descripción pueda ser separada de las suturas o medios similares utilizados para fijar al tejido una estructura fibrilar de la presente descripción. Además, porciones de los bordes fijadas intermitentemente, al contrario que una longitud continua de fijación, permiten que la estructura fibrilar sea más flexible, especialmente en la región de los bordes.

Las propiedades mecánicas de tejidos blandos y/o de estructuras fibrilares planas de varias capas de acuerdo con la presente descripción pueden ser determinadas por cualquier procedimiento dentro de los conocimientos de los expertos en la técnica. Por ejemplo, las propiedades mecánicas de tejidos blandos y/o las estructuras fibrilares pueden ser determinadas colocando una muestra en una mordaza cargada de muelle, acoplada elásticamente a un dispositivo mecánico de ensayo, sometiendo la muestra a un alargamiento a velocidad constante (5 mm/s), midiendo la carga y el alargamiento y representando gráficamente los datos obtenidos en una curva de tensión-alargamiento. En realizaciones, la estructura fibrilar plana de varias capas puede exhibir una rigidez de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 newtons por milímetro (N/mm) y la resistencia adecuada a la tracción puede ser de aproximadamente 20 a aproximadamente 2.000 newtons. En realizaciones, la rigidez de la estructura fibrilar polimérica puede ser de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 N/mm. En realizaciones, la estructura fibrilar puede exhibir un alargamiento en la rotura de aproximadamente 105% a aproximadamente 160% de su longitud original.

La estructura fibrilar se puede preparar usando cualquier método dentro de los conocimientos de los expertos en la técnica. Por ejemplo, la estructura fibrilar puede ser una estructura tejida. También se contempla que la estructura fibrilar pueda ser una estructura no tejida siempre que tenga las propiedades mecánicas adecuadas antes descritas, por ejemplo, la rigidez, resistencia a la tracción y/o alargamiento en la rotura. En realizaciones, cada capa de la estructura fibrilar puede ser una capa tejida e incluye de 394,7 a 7.880 fibras de urdimbre por metro (de 10 a 200 fibras de urdimbre por pulgada), por ejemplo, 7.092 fibras de urdimbre por metro (180 fibras de urdimbre por pulgada), en una realización, de 1.182 a 3.947 fibras de urdimbre por metro (30 a 100 fibras de urdimbre por pulgada). En una realización, de 1.970 a 2.955 fibras de urdimbre por metro (50 a 75 fibras de urdimbre por pulgada).

La estructura fibrilar se puede preparar a partir de fibras que tienen un diámetro de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 1,0 mm o, en realizaciones, de aproximadamente 15 a aproximadamente 200 micrómetros o, en realizaciones, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 micrómetros. Cada capa de la estructura fibrilar se puede preparar a partir de monofilamentos, hilos de varios filamentos tradicionales o hilos de varios filamentos de dos componentes. En realizaciones, cada capa de la estructura fibrilar se puede preparar a partir de fibras de por lo menos dos diámetros diferentes.

La estructura fibrilar plana de varias capas se puede fabricar a partir de cualquier material polimérico biocompatible capaz de proporcionar propiedades mecánicas adecuadas. El material biocompatible puede ser bioabsorbible, no bioabsorbible o una combinación de bioabsorbible y no bioabsorbible. Materiales absorbibles adecuados incluyen, pero sin carácter limitativo, glicólido, lactida, carbonato de trimetileno, dioxanona, caprolactona, óxidos de alquileno, ortoésteres, polímeros y copolímeros de estos, colágeno, ácidos hialurónicos, alginatos y combinaciones de estos. Materiales no absorbibles adecuados incluyen, pero sin carácter limitativo, polipropileno, polietileno, poli(tereftalato de alquileno) [como poli(tereftalato de etileno), poli(tereftalato de butileno, etc.), poli(fluoruro de vinilideno, politetrafluoroetileno y mezclas y copolímeros de estos.

En realizaciones, cada capa de la estructura fibrilar puede tener las mismas características, por ejemplo, número de fibras, diámetro de las fibras, capacidad de absorción, etc. En realizaciones, las características de las capas de la estructura fibrilar pueden ser diferentes.

Las capas de la estructura fibrilar plana de varias capas están fijadas intermitentemente. "Fijadas intermitentemente" significa una serie de puntos discretos de fijación. Métodos de fijar intermitentemente la estructura fibrilar incluyen, por ejemplo, soldadura ultrasónica intermitente, cosido intermitente, pegado intermitente o soldadura intermitente.

Fijar las capas intermitentemente permite una fijación segura entre capas de la estructura fibrilar proporcionando al mismo tiempo en la porción fijada de los bordes una flexibilidad similar a la de porciones no fijadas de los bordes. Los puntos discretos de fijación pueden estar dispuestos linealmente en una o más líneas, escalonados o en cualquier otra disposición.

5 En realizaciones, las capas de la estructura fibrilar plana de varias capas se pueden fabricar proporcionando una primera y una segunda estructura fibrilar que tienen cada una por lo menos una porción de los bordes y fijando intermitentemente la porción de los bordes de la primera estructura fibrilar plana a la porción de los bordes de la segunda estructura fibrilar plana para formar un implante que tiene por lo menos una porción de los bordes fijada intermitentemente. Por ejemplo, las estructuras fibrilares planas pueden estar soldadas sónicamente en porciones opuestas de los bordes usando soldeo ultrasónico. Como otro ejemplo, las estructuras fibrilares planas pueden estar fijadas intermitentemente por cosido intermitente.

En la presente memoria, el término “porción de los bordes” incluye el borde exterior de la estructura fibrilar exterior a una superficie distanciada de aquél en aproximadamente 10% del tamaño de la estructura fibrilar.

15 Las dimensiones de la estructura fibrilar plana de varias capas puede ser cualquier dimensión adecuada. Las dimensiones de cada capa de la estructura fibrilar plana de varias capas pueden variar dentro de los intervalos usados convencionalmente para una aplicación específica y dispositivo de suministro. Por ejemplo, estos intervalos incluyen dimensiones desde aproximadamente 1 centímetro por aproximadamente 1 centímetro hasta aproximadamente 15 centímetros por aproximadamente 15 centímetros. Aunque las descritas en la presente memoria tienen forma cuadrada, la estructura fibrilar plana puede tener cualquier forma geométrica, por ejemplo, circular, poligonal, cuadrada u oblonga. En realizaciones, se puede formar una malla fina que tiene un espesor de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0 milímetro o, en otras realizaciones, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,75 milímetros. Las presentes estructuras fibrilares planas de varias capas pueden ser dimensionadas ventajosamente para que puedan ser enrolladas o dobladas para encajarlas dentro de una cánula que tenga un diámetro pequeño que permita su implantación artroscópica o laparoscópica. En realizaciones, las estructuras fibrilares de acuerdo con la presente descripción pueden definir orificios del orden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 mm y, en otras realizaciones, de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,3 mm.

20 En realizaciones, el implante de la presente descripción exhibe una fuerza de arranque de la sutura de aproximadamente 80 a aproximadamente 1.200 N por centímetro de ancho de la estructura. En realizaciones, la fuerza de arranque de la sutura puede ser, por ejemplo, aproximadamente 350 N por centímetro de ancho de la estructura. En la presente memoria, “fuerza de arranque de la sutura” significa la fuerza máxima requerida para arrancar lazos simples de suturas de los extremos de la estructura fibrilar plana de varias capas.

30 En realizaciones, la estructura fibrilar plana de varias capas de la presente descripción puede tener dos capas. En realizaciones, la estructura fibrilar plana de varias capas puede tener tres, cuatro o más capas. La estructura fibrilar plana de varias capas de la presente descripción puede incluir por lo menos una región de los bordes fijada intermitentemente. En realizaciones, la porción de los bordes fijada intermitentemente se puede denominar “porción fijada de los bordes”. La porción de los bordes fijada intermitentemente de la estructura fibrilar plana de varias capas se puede formar mediante soldadura ultrasónica. En realizaciones, todas las porciones de los bordes de una estructura fibrilar plana de varias capas pueden estar fijadas intermitentemente. En realizaciones, las porciones de los bordes de la estructura fibrilar plana de varias capas pueden estar fijadas intermitentemente en más de una región de los bordes.

35 Una realización cuadrada de dos capas de la estructura fibrilar plana de varias capas de la presente descripción se representa, por ejemplo, en la figura 1. La realización de la figura 1 incluye una estructura fibrilar plana de varias capas 10 de la presente descripción que tiene dos capas. Estas capas incluyen porciones fijadas de los bordes 12 y 14 y porciones no fijadas de los bordes 16 y 18. Como se representa en la figura 1, las porciones fijadas de los bordes 12 y 14 están soldadas intermitentemente a lo largo de filas en numerosos puntos 22. En realizaciones no mostradas, se pueden utilizar múltiples filas de soldadura intermitente para formar las porciones fijadas de los bordes 12, 14 de la estructura fibrilar plana de varias capas 10. En realizaciones, no mostradas, una o más filas de soldaduras intermitentes pueden fijar porciones de los bordes 16 y 18 de la estructura fibrilar plana de varias capas.

40 En realizaciones, dos porciones fijadas de los bordes de la estructura fibrilar plana de varias capas pueden crear un orificio completo o “túnel” entre las porciones no fijadas de los bordes. Las porciones fijadas de los bordes forman entonces las caras del túnel. La figura 2 muestra una vista lateral de la estructura fibrilar plana de varias capas de la figura 1. Como se ve en la figura 2, las capas 24 y 26 están separadas a lo largo de porciones no fijadas de los bordes 16 y 18 (porción del borde 16 no mostrada). Las porciones de los bordes 12 y 14 están fijadas por soldaduras intermitentes 20 y 22, respectivamente, para formar el orificio completo 28.

45 Cuando se usa, la estructura fibrilar se puede acoplar al tejido utilizando cualquier método conocido por los expertos en la técnica, incluido el uso de dispositivos de sujeción como, por ejemplo, grapas, lengüetas, suturas, tachuelas, adhesivos, combinaciones de estos, etc. Volviendo a la figura 1, en realizaciones, la porción fijada de los bordes 12 de la estructura fibrilar 10 se puede fijar al tejido colocando una línea de suturas a lo largo de la fila soldada 20 con lo que la porción de los bordes 12 de la estructura fibrilar 10 se acopla al tejido; igualmente, la estructura fijada de

los bordes 14 de la estructura fibrilar 10 se puede fijar al tejido colocando una línea de suturas a lo largo de la fila soldada 22 con lo que la porción de los bordes 14 de la estructura fibrilar 10 se acopla al tejido.

También se contempla que se pueda aplicar un agente bioactivo a una o más capas de la estructura fibrilar. En la presente memoria, el término "agente bioactivo" se usa en su sentido más amplio e incluye cualquier sustancia o mezcla de sustancias que tienen uso clínico. Los agentes bioactivos pueden o no tener actividad farmacológica como, por ejemplo, un colorante o una fragancia. Alternativamente, los agentes bioactivos pueden proporcionar un efecto terapéutico o profiláctico. Por ejemplo, los agentes bioactivos pueden afectar a o participar en el crecimiento de tejidos, crecimiento celular, diferenciación celular, etc. y también pueden ser capaces de pedir una acción biológica como una respuesta inmune o desempeñar cualquier otro papel en uno o más procesos biológicos.

Ejemplos de tipos de agentes bioactivos que se pueden utilizar de acuerdo con la presente descripción incluyen antiadhesivos, antimicrobianos, analgésicos, antipiréticos, anestésicos, antiepilépticos, antihistaminas, antiinflamatorios, fármacos cardiovasculares, agentes de diagnósticos, simpatomiméticos, colinomiméticos, antimuscarínicos, antiespasmódicos, hormonas, factores de crecimiento, relajantes musculares, bloqueadores adrenérgicos de neuronas, antineoplásicos, agentes inmunogénicos, inmunosupresores, fármacos gastrointestinales, diuréticos, esteroides, lípidos, lipopolisacáridos, polisacáridos y enzimas. También se pueden usar combinaciones de agentes bioactivos.

Agentes microbianos adecuados que se pueden incluir como agentes bioactivos con una estructura fibrilar de la presente descripción incluyen tricosano, conocido también como 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter, clorhexidina y sus sales, incluidos acetato de clorhexidina, gluconato de clorhexidina, hidrocioruro de clorhexidina y sulfato de clorhexidina, plata y sus sales, incluidos acetato de plata, benzoato de plata, carbonato de plata, citrato de plata, yodato de plata, yoduro de plata, lactato de plata, laurato de plata, nitrato de plata, óxido de plata, palmitato de plata, proteína de plata, sulfadiazina de plata, polimixina, tetraciclina, aminogluucósidos como tobramicina, rifampicina, bacitracina, neomicina, cloramfenicol, miconazol, quinolonas como ácido oxolínico, norfloxacino, ácido nalidíxico, pefloxacino, enoxacino y ciprofloxacino, penicilinas como oxacilina y piperacilo, nonoxinol 9, ácido fusídico, cefalosporinas y combinaciones de estos. Además, proteínas y péptidos antimicrobianos como lactoferrina bovina y lactoferrina B se pueden incluir como agentes bioactivos con una estructura fibrilar de la presente descripción.

Otros agentes bioactivos que se pueden incluir con una estructura fibrilar de la presente descripción incluyen: anestésicos locales, agentes antifertilidad no esteroideos, agentes parasimpatomiméticos, agentes psicoterapéuticos, tranquilizantes, descongestivos, hipnóticos sedantes, esteroides, sulfonamidas, agentes simpatomiméticos, vacunas, vitaminas, antimaláricos, agentes antimigraña, agentes contra el Parkinson como como L-dopa, antiespasmódicos, agentes anticolinérgicos (por ejemplo, oxibutinina), antitusivos, broncodilatadores, agentes cardiovasculares como vasodilatadores coronarios y nitroglicerol, alcaloides, analgésicos narcóticos como codeína, dihidrocodeinona, meperidina, morfina, etc., analgésicos no narcóticos como salicilatos, aspirina, acetaminofeno, d-propoxifeno, etc., antagonistas de receptores opiáceos, como naltrexona y naloxona, agentes anticancerosos, anticonvulsivos, antieméticos, antihistaminas, agentes antiinflamatorios como agentes hormonales, hidrocortisona, prednisolona, prednisona, agentes no hormonales, alopurinol, indometacina, fenilbutazona, etc., prostaglandinas y fármacos citotóxicos, estrógenos, antibacterianos, antibióticos, antifúngicos, antivirales, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepresivos, antihistaminas y agentes inmunológicos.

Otros ejemplos de agentes bioactivos adecuados que se pueden incluir con una estructura fibrilar de la presente descripción incluyen virus y células, péptidos, polipéptidos y proteínas, análogos, muteínas y fragmentos activos de estas, como inmunoglobulinas, anticuerpos, citoquinas (por ejemplo, linfoquinas, monoquinas, quimioquinas), factores de coagulación de la sangre, factores hematopoyéticos, plasma rico en plaquetas, médula ósea, interleucinas (IL-2, IL-3, IL-4 e IL-6), interferones (α -IFN, β -IFN y γ -IFN), eritropoyetina, nucleasas, factor de necrosis tumoral, factores estimulantes de colonias (por ejemplo, GCSF, GM-CSF, MCSF), insulina, agentes antitumorales y supresores de tumores, proteínas de la sangre, gonadotropinas (por ejemplo, FSH, LH, CG, etc.), hormonas y análogos de hormonas (por ejemplo, hormona del crecimiento), vacunas (por ejemplo, antígenos tumorales, bacterianos y virales), somatostatina, antígenos, factores de coagulación de la sangre, moléculas de la matriz extracelular, como fibronectina y laminina, ácido hialurónico, colágenos, glucosaminoglucanos, morfógenos, quimioattractivos, factores de crecimiento (por ejemplo, factor del crecimiento nervioso, factor del crecimiento análogo a la insulina, EGF, FGF, PDGF y VEGF), inhibidores de proteínas, antagonistas de proteínas y agonistas de proteínas, ácidos nucleicos como moléculas antisentido, DNA y RNA, oligonucleótidos, polinucleótidos y ribozimas.

Los materiales bioactivos se pueden aplicar a la estructura fibrilar usando cualquier procedimiento dentro de los conocimientos de los expertos en la técnica. Por ejemplo, el agente bioactivo se puede aplicar a la estructura fibrilar de la presente descripción en cualquier forma adecuada de materia, por ejemplo, películas, polvos, líquidos, geles, etc. En realizaciones, se puede preparar una solución del agente bioactivo en un disolvente adecuado y eliminar el disolvente para dejar el material bioactivo depositado sobre la estructura fibrilar. Otro ejemplo es un agente bioactivo que se puede entrecruzar alrededor de la estructura fibrilar para que una o más capas de la estructura fibrilar queden embebidas en el agente bioactivo.

Se pueden usar agentes antiadherentes para evitar adherencias que se forman entre las estructuras fibrilares de la presente descripción y los tejidos circundantes. Algunos ejemplos de estos agentes incluyen, pero sin carácter

limitativo, poli(vinilpirrolidona), carboximetilcelulosa, ácido hialurónico, poli(óxido de etileno), poli(alcoholes vinílicos) y combinaciones de estos.

5 Cuando se forma una porción fijada de los bordes de la estructura fibrilar, también se puede colocar un material bioactivo entre las capas de la estructura fibrilar antes de la fijación intermitente. De este modo, en realizaciones en las que se trata la propia herida, se pueden liberar los agentes bioactivos en el sitio de acoplamiento de la estructura fibrilar, con lo que se intensifica la cicatrización de la herida.

10 En realizaciones, el material bioactivo se puede colocar en una estructura tubular que, a su vez, se coloca entre las capas de la estructura fibrilar plana de varias capas. Para formar un tubo en el que se pueda colocar un material bioactivo se puede utilizar cualquier material biocompatible dentro de los conocimientos de los expertos en la técnica. Alternativamente, el propio material bioactivo puede ser conformado en forma de tubo.

15 En realizaciones, una estructura fibrilar de varias capas incluye una o más capas centrales que incorporan un agente bioactivo. En realizaciones, la una o más capas centrales pueden estar fijadas a capas dispuestas adyacentemente. En realizaciones, la una o más capas centrales pueden estar fijadas intermitentemente a capas dispuestas adyacentemente. En realizaciones, la una o más capas centrales pueden no estar fijadas a capas dispuestas adyacentemente.

20 Una estructura fibrilar plana de tres capas de la presente descripción se representa, por ejemplo, en la figura 4. La realización de tres capas 30 incluye dos capas fibrilares 32 y 34 que incluyen porciones de los bordes 36 y 38 fijadas intermitentemente. La capa central 40 incluye un agente bioactivo, como los descritos anteriormente. En realizaciones, el agente bioactivo presente en la capa central 40 es médula ósea. En realizaciones, el agente bioactivo presente en la capa central puede ser una combinación de médula ósea y plasma rico en plaquetas. La capa central 40 puede ser del mismo o diferente material que las dos capas fibrilares 32 y 34. Por ejemplo, la estructura de la capa central 40 puede ser no tejida, tejida, tricotada, un hidrogel o combinaciones de estas. En realizaciones, la capa central es de fieltro. En realizaciones, la capa central 40 está fijada intermitentemente a las capas fibrilares 32 y 34. En realizaciones, la capa central 40 está entre las capas fibrilares 32 y 34 pero no está fijada a ellas.

30 Cada una de las dos o más capas de la estructura fibrilar plana de varias capas puede tener las mismas o diferentes propiedades mecánicas siempre que la combinación de las dos o más capas se aproxime a las propiedades mecánicas de tejidos blandos. En la presente memoria, "se aproxima a las propiedades mecánicas de tejidos blandos" significa casi o exactamente lo mismo que por lo menos una propiedad del tejido blando que se pretende tratar o reemplazar. Estas propiedades incluyen, pero sin carácter limitativo, rigidez, módulo de elasticidad, resistencia a la tracción, etc. En realizaciones, cada una de las dos o más capas puede tener las mismas o diferentes propiedades de bioabsorción. En realizaciones, cada una de las dos o más capas tienen opcionalmente los mismos o diferentes materiales bioactivos aplicados sobre aquellas.

35 La estructura fibrilar puede ser envasada y esterilizada de acuerdo con cualquiera de los procedimientos dentro de los conocimientos de los expertos en la técnica. El envase en el que se conserva el implante o pluralidad de implantes puede tener una diversidad de formas dentro de los conocimientos de los expertos en la técnica. El propio material del envase puede ser impermeable a bacterias y fluidos o vapor, como una película, hoja o tubo fabricado de polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), poli(tereftalato de etileno), etc. En dichos envases se pueden formar costuras, juntas, cierres herméticos, etc. mediante técnicas convencionales como, por ejemplo, sellado térmico y unión por un adhesivo. Ejemplos de sellado térmico incluyen sellado mediante rodillos calientes, sellado mediante barras calientes, sellado por radiofrecuencia y sellado por ultrasonidos. También se pueden usar sellados despegables a base de adhesivos sensibles a la presión.

45 Las estructuras fibrilares aquí descritas se pueden usar para tratar, esto es, reparar, soportar y/o reconstruir tejidos blandos, como ligamentos y tendones. En realizaciones, las estructuras fibrilares pueden restaurar rápidamente la funcionalidad mecánica de un tejido blando. En realizaciones, la estructura fibrilar se puede usar para reemplazar tejidos blandos. La funcionalidad mecánica de un ligamento humano o de un tendón humano puede incluir una rigidez, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 newtons por milímetro (N/mm). La funcionalidad mecánica de un ligamento humano o de un tendón humano puede incluir una resistencia a la tracción, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 2.000 newtons.

50 En realizaciones, se contempla una estructura fibrilar de una sola capa. Una de dichas realizaciones de una sola capa incluye una porción de los bordes que tiene soldaduras ultrasónicas distanciadas intermitentemente para evitar que se deshilache la porción de los bordes de la estructura fibrilar de una sola capa. En otras realizaciones de una sola capa, uno o más bordes de la estructura fibrilar de una sola capa se doblan para crear una porción de los bordes y la porción de los bordes doblada se fija intermitentemente como se ha descrito anteriormente. Los materiales y características de estas realizaciones de una sola capa son los mismos que los de realizaciones de varias capas.

La estructura fibrilar puede ser implantada usando técnicas quirúrgicas o laparoscópicas/artroscópicas convencionales. La estructura fibrilar se puede fijar al tejido blando o al hueso adyacente o asociado con el tejido

blando a reparar. En realizaciones, la estructura fibrilar se puede fijar a un músculo, hueso, ligamento, tendón o fragmentos de estos. La fijación de la estructura fibrilar se puede conseguir usando procedimientos dentro de los conocimientos de los expertos en la técnica, como dispositivos de sujeción, con o sin anclajes, hilos de estopa, etc.

5 La presente estructura fibrilar se puede usar sola o combinada con otros productos de reparación de tejidos dentro de los conocimientos de los expertos en la técnica. Productos adecuados de reparación de tejidos que se pueden usar combinados con las presentes estructuras fibrilares incluyen, por ejemplo, RESTORE[®], un material de injerto biológico de la submucosa del intestino delgado (SIS), disponible comercialmente de Depuy Orthopedics Inc., Warsaw, IN; GRAFTJACKET[®], una matriz de tejido dérmico acelular, disponible comercialmente de Wright Medical Technology Inc., Arlington, TN; CUFFPATCH[®] tipo I, material de colágeno porcino, de Biomet Sports Medicine Inc./Arthrotek (Warsaw, IN); TISSUEMEND[®], material de membrana de colágeno acelular, de Stryker (Kalamazoo, MI); y ENCUFF[®], un xenoinjerto de pericardio entrecruzado que ha sido sometido a un proceso de anticalcificación, disponible de Selhigh Inc., Union NJ. Otros productos de reparación de tejidos, adecuados para su uso en relación con las presentes estructuras fibrilares, serán evidentes a los expertos en la técnica. Este otro producto de reparación de tejidos se puede separar de o acoplar a la estructura fibrilar.

15 Para que los expertos en la técnica pueden ser más capaces de poner en práctica las composiciones y métodos aquí descritos, se da el siguiente ejemplo como ilustración de la preparación de las presentes composiciones y métodos. Se debe indicar que la estructura fibrilar no está limitada a los detalles específicos de este ejemplo.

Ejemplo

Método de formación de la estructura fibrilar plana de varias capas por soldeo ultrasónico

20 Se fijó intermitentemente por soldeo ultrasónico una estructura fibrilar plana de varias capas en dos porciones opuestas de los bordes. El soldeo ultrasónico incluía un actuador y un suministro de energía. El actuador era un Branson modelo 921AES con un suministro de energía 920M. Las condiciones del suministro de energía y del actuador se dan en la siguiente tabla 1.

25 Tabla 1

| Condiciones | Ejemplo 1 | Ejemplo 2 | Ejemplo 3 |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Presión (kPa) | 483 | 483 | 483 |
| Tiempo de soldeo (s) | 65 | 280 | 350 |
| Tiempo de retención (s) | 1 | 1 | 1 |
| Fuerza de activación (kg) | 2,3 | 4,1 | 4,5 |
| Límite (+) de energía | 75 | N/A | N/A |
| Límite (-) de energía | 60 | N/A | N/A |

En la figura 1 se representa la estructura fibrilar plana de varias capas resultante.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un implante que comprende una estructura fibrilar plana de varias capas, en el que las capas de la citada estructura fibrilar están fijadas intermitentemente entre sí por una serie de puntos discretos de fijación proporcionando una longitud discontinua de fijación en por lo menos una región de los bordes, en el que la estructura fibrilar plana de varias capas está adaptada para aproximarse a las propiedades mecánicas de un tendón humano o de un ligamento humano.
- 10 2. El implante de acuerdo con la reivindicación 1,
en el que la estructura fibrilar plana de varias capas comprende dos capas,
o en el que la citada porción de los bordes está fijada intermitentemente por soldaduras ultrasónicas intermitentes o por costuras intermitentes,
o en el que dos porciones opuestas de los bordes están fijadas intermitentemente,
o en el que el implante plano de varias capas comprende además dos porciones opuestas de los bordes no fijadas.
- 15 3. El implante de acuerdo con la reivindicación 1,
en el que la estructura fibrilar plana de varias capas es bioabsorbible.
- 20 4. El implante de acuerdo con la reivindicación 3,
en el que la estructura fibrilar plana de varias capas se fabrica a partir de un miembro seleccionado del grupo que consiste en glicólido, lactida, carbonato de trimetileno, dioxanona, caprolactona, óxidos de alquileno, ortoésteres, colágeno, ácidos hialurónicos, alginatos y combinaciones de estos.
- 25 5. El implante de acuerdo con la reivindicación 1,
en el que la estructura fibrilar plana de varias capas no es bioabsorbible.
6. El implante de acuerdo con la reivindicación 5,
en el que la estructura fibrilar plana de varias capas se fabrica a partir de por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en polipropileno, polietileno, poliamida, poli(tereftalato de alquileno), poli(fluoruro de vinilideno), pentafluoroetileno y combinaciones de estos.
- 30 7. El implante de acuerdo con la reivindicación 1,
en el que la estructura fibrilar plana de varias capas exhibe una rigidez de 10 a 500 newtons por milímetro,
o en el que la estructura fibrilar plana de varias capas exhibe una resistencia a la tracción de 20 a 2.000 newtons,
o en el que la citada estructura fibrilar plana de varias capas exhibe un alargamiento en la rotura de 105% a 150% de su longitud original.
- 35 8. El implante de acuerdo con la reivindicación 1,
en el que la estructura fibrilar plana de varias capas exhibe una fuerza de arranque de la sutura de 180 N por centímetro de ancho de la estructura fibrilar plana de varias capas.
- 40 9. El implante de acuerdo con la reivindicación 1,
en el que por lo menos una capa de la estructura fibrilar plana de varias capas tiene 394,7 a 7.880 fibras de urdimbre por metro (de 10 a 200 fibras de urdimbre por pulgada),
o en el que por lo menos una capa de la estructura fibrilar plana de varias capas es una capa tricotada,
o en el que por lo menos una capa de la estructura fibrilar plana de varias capas es una capa tejida,
o en el que por lo menos una capa de la estructura fibrilar plana de varias capas es una capa no tejida,
o en el que la estructura fibrilar plana de varias capas comprende por lo menos fibras que tienen un diámetro de 10 a 200 micrómetros,

o en el que la estructura fibrilar plana de varias capas comprende por lo menos fibras de dos diámetros diferentes,

o en el que la estructura fibrilar plana de varias capas incluye un agente bioactivo,

5 o en el que la estructura fibrilar plana de varias capas incluye un agente bioactivo en por lo menos una región de los bordes fijada.

10. El implante de acuerdo con la reivindicación 1,

que comprende además una capa central que contiene un agente bioactivo.

11. El implante de acuerdo con la reivindicación 10,

en el que la capa central está fijada intermitentemente entre capas,

10 o en el que la capa central no está fijada,

o en el que la capa central comprende un material seleccionado del grupo que consiste en material no tejido, tejido, tricotado, hidrogel y combinaciones de estos,

o en el que el agente bioactivo se selecciona del grupo que consiste en plasma rico en plaquetas, médula ósea, factor del crecimiento y combinaciones de estos.

15 12. El implante de acuerdo con la reivindicación 10,

en el que la capa central es de fieltro.

13. El implante de acuerdo con la reivindicación 10,

20 en el que la estructura fibrilar plana de varias capas comprende una primera capa tejida, una capa central de fieltro que contiene un agente bioactivo y una segunda capa tejida, en la que la citada primera capa tejida y la citada segunda capa tejida están fijadas intermitentemente en por lo menos una región de los bordes.

14. El implante de acuerdo con la reivindicación 13,

en el que la capa central de fieltro comprende un agente bioactivo seleccionado del grupo que consiste en plasma rico en plaquetas, médula ósea, factor del crecimiento y combinaciones de estos,

25 o en el que la primera capa, tejida, la capa central de fieltro y la segunda capa tejida está fijadas intermitentemente entre sí.

30 15. Un implante que comprende una estructura fibrilar plana de varias capas, en el que las capas de la citada estructura fibrilar están fijadas intermitentemente por una serie de puntos discretos de fijación que proporcionan una longitud discontinua de fijación en por lo menos una porción de los bordes, para uso en un método de tratar tejidos blandos, en el que el método comprende fijar la citada estructura fibrilar al tejido blando o a porciones de éste, en el que la estructura fibrilar plana de varias capas se adapta para aproximarse a las propiedades mecánicas de un tendón humano o de un ligamento humano.

16. El implante de acuerdo con la reivindicación 15,

en el que el tejido blando se selecciona del grupo que consiste en un tendón y un ligamento,

35 o en el que la citada estructura fibrilar se adapta para aproximarse a las propiedades mecánicas de un tendón humano,

o en el que la citada estructura fibrilar se adapta para aproximarse a las propiedades mecánicas de un ligamento humano.

40 17. Un implante que comprende una estructura fibrilar plana de varias capas, en el que las capas de la citada estructura fibrilar están fijadas intermitentemente por una serie de puntos discretos de fijación que proporcionan una longitud discontinua de fijación en por lo menos una región de los bordes, para uso en un método de reemplazar tejidos blandos, en el que el método comprende fijar la estructura fibrilar a un miembro seleccionado del grupo que consiste en músculo, hueso, ligamento, tendón y porciones de estos, en el que la estructura fibrilar plana de varias capas se adapta para aproximarse a las propiedades mecánicas de un tendón humano o de un ligamento humano.

45 18. El implante de acuerdo con la reivindicación 17,

en el que la estructura fibrilar se aproxima a las propiedades mecánicas de un tendón.

19. El implante de acuerdo con la reivindicación 17,
en el que la estructura fibrilar se aproxima a las propiedades mecánicas de un ligamento.
20. El implante de acuerdo con la reivindicación 18,
en el que la estructura fibrilar se aproxima a las propiedades mecánicas de un tendón humano.
- 5 21. El implante de acuerdo con la reivindicación 19,
en el que la estructura fibrilar se aproxima a las propiedades mecánicas de un ligamento humano.
22. Un método de fabricar un implante, que comprende
proporcionar una primera estructura fibrilar plana que tiene por lo menos una región de los bordes,
proporcionar una segunda estructura fibrilar plana que tiene por lo menos una región de los bordes, y
10 fijar intermitentemente la porción de los bordes de la primera estructura fibrilar plana a la porción de los
bordes de la segunda estructura fibrilar plana por una serie de puntos discretos de fijación para
proporcionar una longitud discontinua de fijación para formar un implante que tiene por lo menos una
porción de los bordes fijada intermitentemente, en el que la estructura fibrilar plana de varias capas se
adapta para aproximarse a las propiedades mecánicas de un tendón humano o de un ligamento humano.
- 15 23. El método de acuerdo con la reivindicación 22,
en el que la fijación intermitente es soldadura ultrasónica intermitente,
que comprende además proporcionar una tercera estructura fibrilar plana que incluye un agente bioactivo y
posicionar la tercera estructura fibrilar plana entre la primera estructura fibrilar plana y la segunda estructura
fibrilar plana,
20 o en el que la tercera estructura fibrilar plana es de fieltro y el agente bioactivo se selecciona del grupo que
consiste en plasma rico en plaquetas, médula ósea, factor de crecimiento y combinaciones de estos.
24. El método de acuerdo con la reivindicación 22,
en el que la fijación intermitente es cosido intermitente.

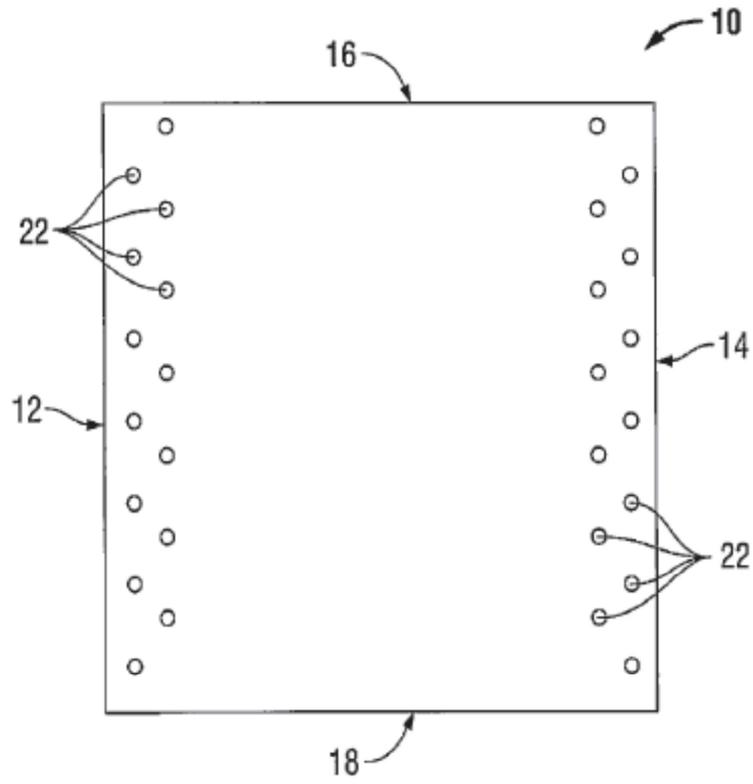


FIG. 1

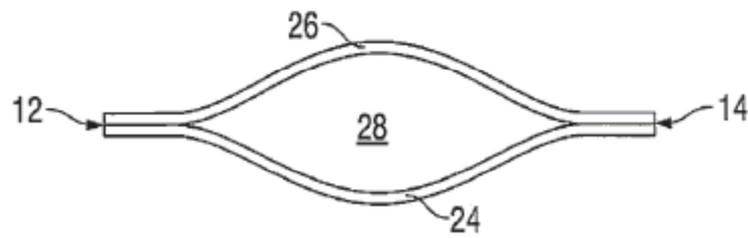
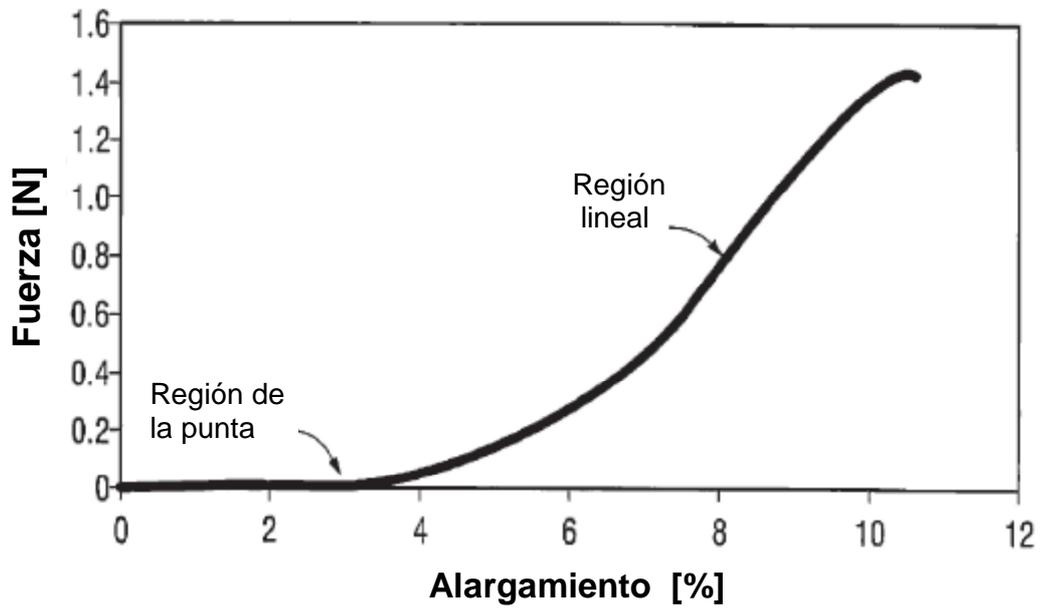


FIG. 2

Curva de desplazamiento-alargamiento



Curva teórica de tensión-alargamiento para un tejido biológico

FIG. 3

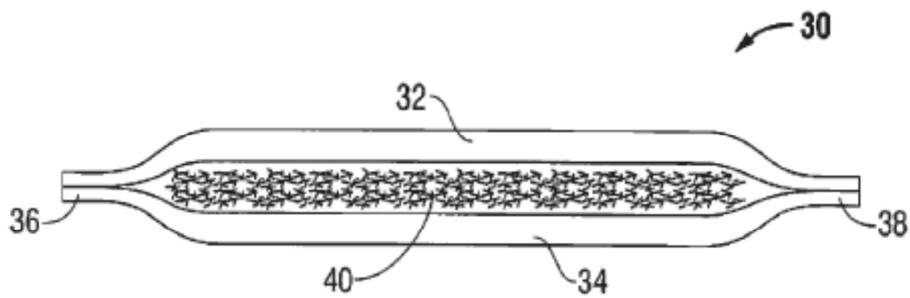


FIG. 4