

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 475**

51 Int. Cl.:

<b>B29C 61/06</b>	(2006.01)
<b>A61L 15/22</b>	(2006.01)
<b>A61F 13/15</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/70</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/24</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/50</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/54</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/75</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/715</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.05.2012 PCT/US2012/036921**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013 WO13002892**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2012 E 12804167 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2726114**

54 Título: **Membrana de tipo lámina plana, permeable, autoenrollable**

30 Prioridad:

**30.06.2011 US 201113173966**

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

**31.05.2017**

73 Titular/es:

**COLLAGEN MATRIX, INC. (100.0%)  
509 Commerce Street  
Franklin Lakes, NJ 07417, US**

72 Inventor/es:

**LI, SHU-TUNG;  
LEE, NATSUYO SHISHIDO y  
YUEN, DEBBIE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 614 475 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

Membrana de tipo lámina plana, permeable, autoenrollable

5 Los procesos quirúrgicos para reparar las heridas de tejidos enfermos o traumáticos requieren a menudo el uso de membranas protectoras biocompatibles y semipermeables que asistan la curación de la herida y la regeneración de los tejidos con el fin de acelerar la recuperación.

Hay demanda de membranas que sean más útiles para este fin tanto en la cirugía médica como en la dental.

10 En la patente US 2004/001877 se describen membranas de tipo lámina de oclusión celular para reparar tejido dañado de meninges. Las membranas están formadas por fibras biopoliméricas orientadas, aplanadas y después reticuladas. Estas membranas no son autoenrollables.

15 La presente invención se refiere a una membrana de tipo lámina plana, permeable, autoenrollable definida en la reivindicación 1.

20 La membrana de esta invención contiene una matriz formada por fibras biopoliméricas reticuladas, dicha matriz se autoenrolla en una forma predeterminada cuando absorbe un fluido acuoso, es permeable a moléculas que tienen pesos moleculares inferiores a  $1 \times 10^6$  daltones (p. ej.  $5,0 \times 10^5$  daltones). La membrana tiene normalmente un grosor de 0,2-1,2 mm (p. ej. 0,4-0,8 mm), una densidad de 0,1-0,8 g/cm<sup>3</sup> (p. ej. 0,4-0,7 g/cm<sup>3</sup>), una temperatura de contracción hidrotérmica de 50-85 °C (p. ej. 52-80 °C), una resistencia al arranque de sutura de 0,1-3,0 kg (p. ej. 0,2-1,5 kg), un tiempo de resorción "in vivo" de 2-18 meses (p. ej. 3-12 meses), un período de autoenrollado de 10-80 segundos (p. ej. 20-60 segundos), una resistencia a la tracción de 50-300 kg/cm<sup>2</sup> (p. ej. 65-200 kg/cm<sup>2</sup>) y una resistencia a la compresión de 0,1-10 N (p. ej. 0,5-9 N).

30 Las mediciones del grosor y la densidad de la membrana recién descrita se realizan en estado seco. Por otro lado, la mediciones de la permeabilidad, la temperatura de contracción hidrotérmica, la resistencia al arranque de sutura, el tiempo de resorción "in vivo", los períodos de autoenrollado y la resistencia a la tracción se efectúan en estado hidratado (es decir, después de la absorción de un fluido acuoso). La resistencia a la compresión puede medirse en estado seco o en estado hidratado. Los ejemplos concretos de todas las medidas mencionadas se facilitan a continuación.

35 Las fibras biopoliméricas empleadas para fabricar la membrana pueden ser orientadas, es decir, por lo menos la mitad de las fibras de la lámina están dispuestas en un dirección general que se determina por los métodos descritos en la patente US 6,391,333 o por otro método similar.

40 En la membrana de esta invención puede incluirse un agente bioactivo que asista a la curación de la herida y a la regeneración del tejido para su recuperación funcional. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a los factores de crecimiento (p. ej. el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento de fibroblastos básicos, el factor de crecimiento de tipo insulina, el factor de crecimiento de endotelio vascular y el factor de crecimiento nervioso), las citoquinas (p. ej. la trombopoyetina y la eritropoyetina), los glicosaminoglicanos (p. ej. el ácido hialurónico, el sulfato de condroitina), los polisacáridos (p. ej. el quitosano, el ácido alginico y la celulosa), las glicoproteínas (p. ej. las mucinas y la hormona luteinizante), las moléculas que se adhieren a las células p. ej. las lamininas y fibronectinas), los antibióticos (p. ej. la gentamicina, la eritromicina, la sulfadiazina de plata y la tetraciclina), los agentes antiestenosis de vasos sanguíneos (p. ej. el sirolimus y el paclitaxel) y similares. El agente bioactivo puede incorporarse a la membrana por interacciones electrostáticas, por interacciones físicas o mecánicas, por enlace covalente empleando agentes de reticulación o la luz, o por una combinación de los anteriores o por la inserción de una molécula espaciadora, que ya es bien conocida en la técnica.

50 La presente invención proporciona también un método reivindicado en la reivindicación 6 de fabricación de una membrana de tipo lámina plana, permeable, autoenrollable.

La membrana de esta invención, debido a su forma plana, tiene la ventaja de que puede transportarse fácilmente.

55 Los detalles de uno o más ejemplos de la invención se encontrarán en la descripción que sigue. Otras características, objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción detallada de los ejemplos y también de la figura y de las reivindicaciones adjuntas.

60 Breve descripción de la figura

La figura 1 es un diagrama esquemático que ilustra el doblado de una membrana de tipo lámina plana para adoptar siete formas diferentes.

65 Descripción detallada de la invención

Esta invención se basa en el descubrimiento inesperado de que una membrana de tipo lámina plana, permeable puede autoenrollarse y adoptar una forma predeterminada después de absorber un fluido acuoso. Es permeable a moléculas que tengan pesos moleculares inferiores a  $1 \times 10^6$  daltones.

5 Tal membrana de tipo lámina plana, permeable, autoenrollable, puede emplearse como dispositivo resorbible e implantable para una mejor asistencia a la curación de las heridas y a la regeneración de los tejidos. De manera más específica, la membrana de tipo lámina plana, permeable, es fácil de insertar y de colocar alrededor del sitio de la herida quirúrgica y después de la absorción del fluido acuoso se autoenrolla en una forma predeterminada, que se adapta al sitio de la lesión.

10 Las fibras de colágeno de tipo I son el material preferido para fabricar o preparar las membranas de la presente invención gracias a su biocompatibilidad y a la facilidad de acceso a grandes cantidades de este material a partir de fuentes animales. Otros materiales biopoliméricos, que pueden ser naturales o sintéticos, incluyen a otros tipos de colágeno (p. ej. del tipo II al tipo XXI) y otros análogos sintéticos obtenidos por técnicas de ingeniería genética o a una combinación de los mismos.

20 A continuación se facilitan procedimientos ilustrativos de la fabricación de membranas de esta invención, basadas en colágeno de tipo I.

25 Se prepara en primer lugar una dispersión ácida de fibras de colágeno de tipo I de un contenido de sólidos comprendido entre el 0,5 y el 1,0% (p.p.). Pueden emplearse para ello ácidos inorgánicos y orgánicos. Sin embargo son preferidos los ácidos orgánicos (p. ej. el ácido láctico). Normalmente una dispersión de colágeno de 0,05 M a 0,1 M en ácido láctico tiene un pH aprox. de 2,3 a 2,5. Se homogeneizan las fibras de colágeno dispersadas empleando un homogeneizador comercial para desintegrar mecánicamente las fibras y reducirlas a fibras de menor tamaño. Después de eliminar con vacío las burbujas de aire se reconstituyen las fibrillas dispersadas para formar fibras largas ajustando el pH en torno a 4,7, el punto isoelectrico del colágeno purificado preparado por los métodos descritos en la patente US 6,391,333 y la publicación de patente US 2010/0055149.

30 Después se orientan las fibras de colágeno reconstituidas con preferencia en sentido circular sobre un mandril rotatorio, que tiene un diámetro exterior definido y gira con una velocidad de rotación con preferencia superior a 40 rpm y se secan (p. ej. se liofilizan) por métodos bien conocidos de la técnica. Después se quita del mandril la membrana tubular seca cortándola a lo largo del eje longitudinal (paralelo al eje del mandril), empleando para ello un escalpelo, de este modo se forma una membrana permeable de tipo lámina. En la patente US 6,391,333 se describe el método recién aludido para fabricar una membrana permeable de tipo lámina, compuesta por fibras biopoliméricas orientadas. Puede formarse también una membrana permeable seca a partir de las fibras biopoliméricas reconstituidas sin orientación por el método descrito en la patente US 6,090,996.

40 A continuación se trata la membrana de tipo lámina (p. ej. se humidifica en una cámara de humidificación), de manera que pueda doblarse fácilmente para adopte diferentes formas. La membrana de tipo lámina en estado hidratado se dobla mecánicamente para que adopte una forma predeterminada, representada en las figura 1. Si la membrana se fabrica con fibras biopoliméricas orientadas, entonces es preferido que la forma, en la medida de lo posible, se adapta a la configuración de la membrana tubular precortada, que es circular en su interior. La membrana doblada se inserta en o se envuelve alrededor y se fija sobre una malla rígida de metal o de plástico de un tamaño y forma similares, antes de efectuar la reticulación empleando un agente reticulante de tipo aldehído (p. ej. vapor de formaldehído) para fijar y preservar una forma predeterminada. Se pueden emplear también otros agentes reticulantes que tengan una presión de vapor suficiente. El agente reticulante que no haya reaccionado se puede eliminar enjuagando con agua. Se hidrata la membrana reticulada (p. ej. humidificándola o realizando una operación equivalente) para facilitar su aplanado. A título ilustrativo, la membrana hidratada puede convertirse en una lámina plana por compresión entre dos planchas. Finalmente, la membrana plana se seca antes del uso. La membrana plana obtenida de este modo se autoenrolla en una forma predeterminada después de absorber un líquido acuoso.

50 Si se fabrica la membrana con fibras biopoliméricas sin orientación, la membrana permeable, preparada a partir de fibras reconstituidas en dispersión acuosa, no necesita secarse por completo, sino que puede doblarse directamente en una forma predeterminada estando en estado hidratado. La membrana puede secarse por completo después de haberse doblado, si fuera necesario o si se desea, antes de reticular las fibras.

60 El grado de reticulación determina la estabilidad "in vivo" de la membrana. El grado de reticulación puede controlarse en función de los requisitos funcionales "in vivo". De modo más específico, el grado de reticulación en fase solución puede controlarse mediante un agente reticulante, la concentración, la temperatura, el pH y el tiempo de reticulación. La reticulación en vapor puede controlarse mediante la presión de vapor, la temperatura y el tiempo de reticulación. La estabilidad "in vivo" depende de la naturaleza de las uniones reticuladas formadas por varios agentes reticulantes. En general, el glutaraldehído forma uniones reticuladas más estables que el formaldehído o la carbodiimida. Por lo tanto se emplea el glutaraldehído para reticular las válvulas cardíacas de tejido para que tengan durabilidad "in vivo" y el formaldehído se ha empleado a menudo para reticular implantes resorbibles.

- El grado de reticulación puede determinarse por métodos bien conocidos de la técnica, por ejemplo haciendo el seguimiento de la temperatura de contracción hidrotérmica. En otras palabras, la temperatura de contracción hidrotérmica de una membrana reticulada guarda relación con el tiempo de resorción "in vivo". Por ejemplo, empleando el vapor de formaldehído como agente reticulantes, tal como han descrito Yuen y col., Trans Six World Biomaterials Congress, página 222 (2000), la temperatura de contracción hidrotérmica de la membrana resultante se sitúa dentro del intervalo comprendido entre aprox. 48 °C y 70 °C, que corresponde a un tiempo de resorción "in vivo" comprendido entre 2 y 12 meses.
- 10 Las membranas de esta invención pueden emplearse en diferentes procesos quirúrgicos, p. ej. la reparación de tendones o ligamentos, la reparación de nervios periféricos, la reparación vascular, la cirugía dental y la cirugía ortopédica o espinal.
- 15 Sin necesidad de elaboración posterior se cree que los expertos, en base a la presente descripción, pueden utilizar la presente invención en toda su extensión. Los siguientes ejemplos específicos se han diseñado, por lo tanto, como meramente descriptivos y no limitantes del resto de la descripción en ningún sentido.

#### Preparación de las fibras de colágeno

- 20 Se limpian los tendones flexores bovinos quitándoles la grasa y la fascia y lavándolos con agua. Se congela el tendón limpio y se trocea o divide en lonchas o rebanadas de 0,5 mm con una máquina de cortar carne. A continuación se extrae un kilogramo de tendones húmedos cortados a rebanadas con 5 l de agua destilada y con 5 l de HCl 0,2 N / Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,5 M a temperatura ambiente durante 24 horas, los extractos se desechan. Se elimina el ácido residual del tendón lavan con 5 l de una solución 0,5 M de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se extrae de nuevo el tendón con 5 l de una solución 0,75 M de NaOH/1,0 M de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a temperatura ambiente durante 24 horas. El extracto se descarta también. Se neutraliza la base residual con una solución 0,01 N de HCl hasta pH 5, después se realizan varios lavados con agua destilada para eliminar las sales residuales del tendón purificado. A continuación se desengrasa el tendón a 25°C con agitación constante con isopropanol de 5 cinco veces el volumen del tendón durante 8 horas y un volumen igual al del tendón durante una noche. Después se seca con aire el tendón desengrasado y se almacena a temperatura ambiente hasta el momento de su procesado posterior.

#### Preparación de una dispersión de fibras de colágeno

- 35 Se pesa una parte alícuota de las fibras insolubles de colágeno y se dispersa en una solución 0,07 M de ácido láctico, se homogeneiza en un Silverson Homogenizer (East Longmeadow, MA) y se filtra a través de un filtro de tamiz de acero inoxidable de 30 mesh para obtener una dispersión que contiene un 0,7% (p./v.) de colágeno. Se desairea la dispersión aplicando el vacío para eliminar el aire atrapado en dicha dispersión y se almacena a 4°C hasta el uso.

#### Preparación de membranas de tipo lámina, planas, permeables, autoenrollables

- 45 Se reconstituye una parte alícuota de las fibras de colágeno dispersadas en ácido preparada previamente por adición de NH<sub>4</sub>OH del 0,6% para ajustar el pH de la dispersión al punto isoelectrico del colágeno (pH 4,5-5,0). Se vierten las fibras reconstituidas en un dispositivo de fabricación, configurado para la inserción de un mandril de 1,9 cm de diámetro. Se reparten las fibras de modo homogéneo a lo largo del mandril, mientras dicho mandril gira a una velocidad de 40-50 rpm. Se quita el exceso de solución por compresión de las fibras hidratadas en el mandril giratorio contra dos planchas, que controlan con precisión el grosor de la pared de la membrana.

- 50 Se liofilizan a -10°C durante 24 horas las fibras de colágeno parcialmente deshidratadas y después a 20°C durante 16 horas con una presión inferior a 200 millitorr empleando un liofilizador del tipo Virtis Freeze Dryer (Gardiner, NY). Se quita del mandril la matriz tubular liofilizada y se corta a lo largo del eje longitudinal. La membrana tubular de tipo lámina se humidifica a continuación en un ambiente del 80-100 % de humedad durante 1-8 horas. Se forma mecánicamente la membrana humidificada sobre el molde de tamaño y forma definida, que se representa en la figura 1. Se reticula químicamente la membrana formada con vapor de formaldehído y una humedad del 90-95% durante 3-6 horas para estabilizar la forma y controlar su estabilidad "in vivo". Se enjuaga la matriz reticulada enjuagando con agua para eliminar el formaldehído residual y se liofiliza. A continuación se humidifica de nuevo la membrana moldeada y se forma mecánicamente entre dos planchas de malla para que adopte la forma de lámina plana. Finalmente se seca con aire la lámina plana.

#### Caracterización de membranas de tipo lámina, planas, permeables, autoenrollables

- Se evalúan las propiedades físico-químicas y mecánicas de las membranas planas autoenrollables en los aspectos siguientes:

- 65 i) Grosor

Se mide en primer lugar el grosor de una muestra por sus cuatro costados con un calibre (Mitutoyo, Japón). El valor promedio de cuatro mediciones se toma como el grosor de la membrana.

5 ii) Densidad

Se seca una muestra con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> durante 24 horas y se anota el peso seco. Se miden las dimensiones de la muestra con un calibre (Mitutoyo, Japón) para calcular el volumen. Se determina la densidad en forma de peso del producto por unidad de volumen.

10

iii) Resistencia a la tracción

Se corta una muestra en forma de haltera con un troquel y se sumerge e impregna en agua purificada durante 3-5 minutos. Después se fija la muestra en una pinza o mordaza de fijación de un dinamómetro mecánico (Chatillon, Greenboro, NC) y se estira con una velocidad de 2,54 cm/min hasta que la muestra se rompe. Se anota la resistencia a la tracción en unidades de kg/cm<sup>2</sup>.

15

iv) Temperatura de contracción hidrotérmica

20

Se determina la temperatura de contracción hidrotérmica (T<sub>s</sub>) midiendo la temperatura de transición térmica de la matriz de colágeno hidratada. Se troquela una muestra circular, se hidrata con tampón fosfato de pH 7,4, se sella en una celdilla de aluminio, se coloca en un calorímetro de escaneo diferencial (Mettler-Toledo, Inc. Columbus, OH) y se calienta a razón de 5°C/min. Se toma la T<sub>s</sub> como la temperatura de inicio de la transición de la estructura helicoidal triple a la estructura desnaturalizada.

25

v) Período de autoenrollado

Una muestra en estado plano y seco se coloca en un vaso de precipitados con agua purificada. El tiempo se empieza a contar desde el momento en el que la muestra se coloca en el agua. Se detiene el cronómetro cuando la muestra ha recuperado su forma predeterminada original.

30

vi) Resistencia a la compresión

Se coloca una muestra sobre una plancha metálica, con los lados extremos abiertos mirando hacia abajo. Después se aproxima lentamente la plancha de compresión para que actúe contra la muestra. Se considera que la muestra se ha comprimido cuando ya no pasa luz entre la muestra y la plancha. Este ensayo puede realizarse en estado hidratado o seco, con los lados fijados o sin fijar.

35

vii) Estabilidad "in vivo"

40

Se determina la estabilidad "in vivo" y la resorbilidad de una membrana de implante envuelta por tejido mediante el ensayo siguiente: Se implantan por vía subcutánea a las ratas los materiales de membrana de colágeno que tienen diferentes temperaturas de contracción hidrotérmica. En momentos temporales predeterminados se sacrifican las ratas y se determina por medios histológicos la cantidad de implantes de colágeno residual que quedan. Se obtiene el tiempo total de resorción de cada material de membrana por extrapolación de la cantidad residual de colágeno en función del tiempo hasta un valor, en el que el área ocupada por el colágeno residual del implante es inferior al 2 %. El tiempo total de resorción y la temperatura de contracción hidrotérmica de las membranas guardan entre sí una relación lineal (Yuen y col., Trans. Soc. Biomaterials, 2000).

45

50

En base a esta relación se puede elegir un material de matriz de membrana que tenga una cierta estabilidad "in vivo", tomando como base su temperatura de contracción hidrotérmica. Por ejemplo, si la estabilidad "in vivo" deseada es de 4-6 meses, entonces podría ser conveniente una temperatura de contracción hidrotérmica de una membrana plana autoenrolla comprendida entre 50 y 55 °C.

55

viii) Resistencia al arranque de sutura

Se determina la resistencia al arranque de sutura del modo siguiente: se corta una membrana de un tamaño de 20 mm X 15 mm y se impregna en una solución salina tamponada con fosfato (PBS) de pH 7,4 a 25 °C durante unos 5 minutos. Se coloca una sutura (de tipo trenzado negro plata 3-0 (silk black braided), taper SH-1, Ethicon, Somerville, NJ) a través del lado de membrana de 20 mm en una posición aproximada a 3 mm del borde. Se anuda la sutura, se sujeta con el adaptador de tipo gancho del dinamómetro, se sujeta con mordaza y se estira con una velocidad de 2,54 cm /minuto hasta que la sutura se arranca y se anota la fuerza aplicada para provocar dicho arranque.

60

ix) Permeabilidad

65

Se inserta un disco de 2 cm de diámetro cortado a partir de una membrana de esta invención en una cámara de dos compartimentos que contiene PBS. Se añade a un compartimento un volumen fijo de PBS que contiene 50 µg de moléculas de péptidos y proteínas de varios tamaños por ml. Se deja que se equilibren las soluciones de ambos compartimentos durante 24 horas. Se lleva a cabo un ensayo colorimétrico para determinar la cantidad de moléculas de péptido o de proteína existente en el compartimento, que inicialmente solo contenía PBS.

Los resultados de los estudios de caracterización se recogen en la siguiente tabla 1.

Tabla 1

grosor (mm)	0,53 ± 0,03
densidad (g/cm <sup>3</sup> )	0,61 ± 0,04
resistencia a la tracción (kg/cm <sup>2</sup> )	97,3 ± 1,9
temperatura de contracción hidrotérmica (°C)	71,5 ± 0,4
período de autoenrollado (s)	46,7 ± 1,5
resistencia a la compresión (N) (los lados de las muestras no se fijan)	0,96 ± 0,02 (hidratado)
	5,1 ± 0,03 (seco)
resistencia a la compresión (N) (los lados de las muestras se fijan formando un bloque rígido)	2,07 ± 0,16 (hidratado)
	7,62 ± 0,45 (seco)
* todas las muestras se esterilizan con rayos gamma	

Uso de una membrana de tipo lámina plana, permeable, autoenrollable en la reparación de tendones o ligamentos

Se administra al paciente una anestesia local, regional o general en función del grado y ubicación de la lesión de tendón. Después de limpiar la zona de piel situada encima del tendón con una solución antiséptica y de revestirla con un paño estéril, el cirujano realiza una incisión sobre el tendón lesionado. Una vez se ha encontrado e identificado el tendón, el cirujano sutura los extremos dañados o rotos del tendón para unirlos. Si el tendón sufre una lesión severa, entonces se requiere un autoinjerto (autograft) de tendón. Este es un procedimiento, en el que se toma una parte de tendón del pie o de otra parte del cuerpo y se emplea para reparar el tendón dañado. Una vez reparado el tendón se coloca una lámina de membrana de la presente invención por encima o por debajo del tendón reparado. Si la zona de la lesión dispone de suficiente fluido corporal para hidratar la membrana, entonces la lámina de membrana se autoenrolla (figura 1, C y D) para formar una envoltura alrededor del tendón lesionado que protege el sitio de la herida y facilita la curación de la herida de dicho tendón. Para acelerar el autoenrollado de la membrana se puede añadir una pequeña cantidad de solución salina estéril a dicha membrana.

Uso de una membrana de tipo lámina plana, permeable, autoenrollable en la reparación de nervios periféricos

Se administra al paciente una anestesia local, regional o general en función del grado y ubicación de la lesión del nervio. Después de limpiar la zona de piel situada encima del nervio con una solución antiséptica y de revestirla con un paño estéril, el cirujano realiza una incisión para localizar e identificar el nervio lesionado. Si la lesión nerviosa es reciente y el nervio se ha roto, el cirujano realiza un proceso de reparación por sutura con el fin de conectar de nuevo los extremos proximal y distal del nervio. Después de la reparación se coloca una membrana de tipo lámina descrita en esta invención por encima o por debajo del sitio de dicha reparación. Si la zona de la lesión dispone de suficiente fluido corporal para hidratar la membrana, entonces la lámina de membrana se autoenrolla (figura 1, C y D) para formar una envoltura alrededor del nervio lesionado que protege el sitio de la herida, minimiza la salida de axones por la línea de sutura y facilita la curación de la herida de dicho nervio. Si el nervio ha sufrido una lesión severa y se ha perdido una parte del mismo, entonces el cirujano trasplanta un autoinjerto (autograft), por ejemplo un nervio sural posterior (de la pantorrilla) de la pierna, al lugar de la lesión para cubrir con este puente el vacío del nervio y se emplea la membrana de la presente invención de modo similar al descrito en el párrafo anterior.

Uso de una membrana de tipo lámina plana, permeable, autoenrollable en la reparación vascular

La cirugía de "bypass" es un proceso abierto que requiere anestesia general. En el caso del "bypass" femoropoplíteal o femorotibial, después de haber preparado al paciente para el procedimiento, el cirujano practica una incisión en la ingle y el muslo para exponer la arteria afectada por encima del bloqueo y otra incisión (p. ej. detrás de la rodilla en el caso de la arteria poplítea) para exponer la arteria por debajo del bloqueo. Las arterias se bloquean con pinzas vasculares. Si se realiza un injerto autólogo, el cirujano pasa un segmento disectado (cortado y sacado) de la vena safena a lo largo de la arteria que se están sometiendo al "bypass". Si la vena safena no es suficientemente larga o no tiene buena calidad, entonces se realiza un injerto vascular con material sintético. El cirujano sutura el injerto dentro de la abertura por el lado de una arteria y después por el lado de la otra. Se colocan las membranas de tipo lámina plana de la presente invención en los sitios anastomóticos, se autoenrollan (figura 1, B y C) para conformarse a los sitios anastomóticos y servir para las funciones a las que se destinan. En el caso de una cirugía de "bypass" femoropoplíteal, por ejemplo, el injerto se extiende desde la arteria femoral hasta la arteria poplítea. Se quitan las

pinzas y se observa el flujo de la sangre para asegurarse que circula por el “bypass” realizado alrededor de la porción bloqueada de la arteria afectada.

#### Uso de a membrana de tipo lámina plana, permeable, autoenrollable en la cirugía dental

5 Aumento de la cresta dentaria: se practica un corte a lo largo del centro del tejido gingival para exponer el hueso subyacente. Se coloca sobre el hueso un material seleccionado de injerto óseo de tal manera que la altura total del hueso con el injerto óseo sea suficiente para mantener la estabilidad de la raíz dental del diente (un tornillo de titanio). En este momento se coloca una membrana de la presente invención encima del material del injerto óseo y se hidrata con una solución, se fuera necesario, de modo que la membrana se autoenrolle en una forma y tamaño predeterminados (figura 1, E y G). A continuación se sutura el tejido gingival sobre la membrana. El crecimiento y maduración del nuevo hueso requiere por lo general de 4 a 8 meses.

15 Implante dental: la restauración con implante dental está formada normalmente por un tornillo de material de titanio y una corona. Se taladra un orificio de diámetro pequeño (orificio piloto) en los sitios del maxilar sin diente (después de haber restaurado la altura de la cresta) con el fin de guiar el tornillo de titanio que soporta el implante dental en su sitio. Después de haber taladrado el orificio piloto inicial en el sitio apropiado del maxilar, este se amplía ligeramente con el fin de que pueda alojar el tornillo del implante. Una vez en su lugar, se asegura el tejido gingival circundante sobre el implante y se coloca un tornillo protector de cubierta en la parte superior para permitir la curación del sitio y la integración ósea. Después de seis meses de curación, el dentista pone el implante al descubierto y coloca sobre dicho implante un empalme (que soporta la corona o el sustitutivo del diente). Una vez se ha colocado el empalme, el dentista crea una corona provisional. La corona provisional sirve de molde, alrededor del cual crece la encía y la conforma de modo natural. El proceso finaliza cuando la corona provisional se sustituye por la corona permanente.

#### Uso de una membrana de tipo lámina plana, permeable, autoenrollable en cirugía ortopédica o espinal

30 Se administra la anestesia general a los pacientes para que estén dormidos durante la mayor parte de las cirugías espinales. Durante la cirugía, las rodillas de los pacientes están vueltas hacia abajo sobre el quirófano. Se practica una incisión en el centro de la parte inferior de la espalda. Se separan los tejidos situados directamente debajo de la piel. Después se desplazan los pequeños músculos a lo largo de los lados de la parte inferior de la espalda para separarlos de las vértebras, dejando al descubierto la parte posterior de la columna espinal. A continuación, el cirujano toma una radiografía de rayos X para asegurarse de que el proceso se va a realizar en la vértebra correcta.

35 En primer lugar, el cirujano quita cualquier presión que pudieran ejercer los nervios contiguos. Esto puede requerir la remoción de una parte o de la totalidad del hueso de la lámina. Después el cirujano saca todos los fragmentos de disco y lo raspa para quitar los espolones óseos próximos. De este modo se liberan los nervios del interior del canal espinal de cualquier tensión o presión adicionales. Para preparar la zona a fusionar, el cirujano cepilla o rebaja las superficies posteriores de la columna espinal. El hueso cortado sangra. El cirujano coloca el injerto óseo biológico (presaturado con aspirado de médula ósea) sobre la parte posterior de la columna espinal. Entonces se coloca una membrana de la presente invención sobre el material de injerto óseo y la membrana se autoenrolla (figura 1, A y F) después de hidratarse con fluido corporal (p. ej. sangre) o de hidratarse con una pequeña cantidad de solución salina estéril para contener el material del injerto óseo e impedir que las células fibrogénicas penetren en el espacio del injerto. El organismo cura (o fusiona) los huesos entre sí cuando el injerto óseo está en contacto con la zona de hueso que sangra.

45 Durante la posterior fusión espinal, el cirujano fija también los huesos en su sitio empleando una combinación de tornillos, varillas y placas metálicos. Esta instrumentación (o metalistería (hardware), como se le ha llamado algunas veces) mantiene las vértebras a fusionar unidas entre sí y les impide el movimiento. Cuanto menor sea el movimiento entre dos huesos que se pretende curar, tanto mayor será la probabilidad de que se fusionen con éxito entre sí. El uso de esta instrumentación ha aumentado de modo considerable el grado de éxito de las fusiones espinales. En la herida puede colocarse un tubo de drenaje. Los músculos y los tejidos blandos se vuelven a colocar en su sitio y se cose la piel con grapas para que se cierre.

#### Otras formas de ejecución

55 Todas las características detalladas en esta descripción pueden combinarse con cualquier otra combinación. Cada característica definida en esta descripción puede reemplazarse por otra característica alternativa que sirva para un fin igual, equivalente o similar. Por lo tanto, a menos que se indique explícitamente otra cosa, cada característica se define aquí meramente a título ilustrativo de una serie genérica de características equivalentes o similares.

60 A partir de la descripción anterior, los expertos podrán encontrar fácilmente las características esenciales de la presente invención y, sin apartarse del alcance de la misma, podrán realizar varios cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diferentes usos y condiciones. Por lo tanto, otros ejemplos están también incluidos dentro de las reivindicaciones.

65

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una membrana de tipo lámina plana, permeable, autoenrollable, compuesta por una matriz formada por fibras de colágeno reticuladas en una forma predeterminada y aplanadas, dicha matriz se autoenrolla en una forma predeterminada cuando absorbe un fluido acuoso y es permeable a las moléculas que tienen pesos moleculares inferiores a  $1 \times 10^6$  daltones.
- 10 2. La membrana de la reivindicación 1, en la que la matriz tiene un grosor de 0,2-1,2 mm, una densidad de 0,1-0,8 g/cm<sup>3</sup>, una temperatura de contracción hidrotérmica de 50-85°C, una resistencia al arranque de sutura de 0,1-3,0 kg, un tiempo de resorción "in vivo" de 2-18 meses, un período de autoenrollado de 10-80 segundos, una resistencia a la tracción de 50-300 kg/cm<sup>2</sup> y una resistencia a la compresión de 0,1-10 N.
- 15 3. La membrana de la reivindicación 2, en la que las fibras de colágeno están orientadas.
4. La membrana de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que consta además de un agente bioactivo.
- 20 5. La membrana de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que la matriz es permeable a las moléculas que tienen pesos moleculares inferiores a  $5,0 \times 10^5$  daltones y tiene un grosor de 0,4-0,8 mm, una densidad de 0,4-0,7 g/cm<sup>3</sup>, una temperatura de contracción hidrotérmica de 52-80°C, una resistencia al arranque de sutura de 0,2-15 kg, un tiempo de resorción "in vivo" de 3-12 meses, un tiempo de autoenrollado de 20-65 segundos, una resistencia a la tracción de 65-200 kg/cm<sup>2</sup> y una resistencia a la compresión de 0,5-9 N.
- 25 6. Un método de fabricación de una membrana de tipo lámina plana, permeable, autoenrollable, el método consiste en: reconstituir las fibras de colágeno dispersadas en una solución; formar una membrana permeable de tipo lámina a partir de las fibras de colágeno reconstituidas; doblar la membrana de tipo lámina en estado hidratado para que adopte una forma predeterminada; reticular las fibras de colágeno mientras la membrana de tipo lámina doblada se mantiene en una forma predeterminada; y aplanar la membrana de tipo lámina doblada en estado hidratado y a continuación secar, con lo cual se forma una membrana plana que se autoenrolla en una forma predeterminada cuando absorbe un fluido acuoso.
- 30 7. El método de la reivindicación 6, en el que el paso de la formación incluye:  
colocar las fibras de colágeno reconstituidas alrededor de un mandril;  
rotar el mandril para generar una membrana tubular de fibras de colágeno orientadas; y  
cortar la membrana tubular para formar la membrana de tipo lámina.
- 35



FIG. 1

