

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 404**

51 Int. Cl.:

A61L 27/24 (2006.01)
A61L 31/04 (2006.01)
A61L 27/36 (2006.01)
A61L 27/38 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2013 PCT/US2013/067524**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO2014070903**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2013 E 13789445 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2914306**

54 Título: **Injerto de tejido reforzado**

30 Prioridad:

30.10.2012 US 201261720173 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2017

73 Titular/es:

**THE CLEVELAND CLINIC FOUNDATION (100.0%)
9500 Euclid Avenue
Cleveland, OH 44195, US**

72 Inventor/es:

**DERWIN, KATHLEEN A.;
IANNOTTI, JOSEPH P. y
SAHOO, SAMBIT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 618 404 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

Injerto de tejido reforzado

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a injertos de tejido y, en particular, se refiere a un injerto de tejido reforzado, de múltiples capas.

Antecedentes de la invención

10 Los investigadores han experimentado grandes desafíos en el diseño de procedimientos para reparar defectos de la pared abdominal que resultan de lesiones traumáticas, procedimientos quirúrgicos (hernias incisionales) o enfermedades crónicas. Los injertos sintéticos y biológicos disponibles en la actualidad solamente han demostrado un éxito limitado. El injerto debería ser biocompatible, tener propiedades mecánicas adecuadas y también se debería degradar a una velocidad apropiada para permitir la transición de la función desde el injerto hasta la fascia nativa. Aunque el uso de mallas sintéticas ha reducido las tasas de incidencia de las hernias incisionales por debajo de un 10 %, estas reparaciones todavía se complican con frecuencia por infección, adhesión visceral, extrusión y fistulación y requieren reoperación. Los injertos biológicos obtenidos a partir de tejidos descelularizados, tales como 15 dermis o submucosa del intestino delgado (SIS), han mostrado un mayor éxito que los sintéticos. Están mejor vascularizados, son menos propensos a complicaciones por adherencias viscerales, y se pueden usar en presencia de campos contaminados o infectados. Aunque los injertos obtenidos a partir de dermis acelular poseen propiedades biomecánicas que son similares a la fascia de la pared abdominal, y han mostrado que son prometedores para la reparación de hernias, pierden su fuerza mecánica e integridad después de la implantación, dando como resultado laxitud, estiramiento y mala retención de suturas, que a su vez conduce a complicaciones, tales como abultamiento, dehiscencia y recurrencia de la hernia. Los productos de la dermis también están comúnmente disponibles en tamaños pequeños y requieren sutura preoperatoria de múltiples piezas para reparar defectos de hernia grandes. 20

25 El documento WO2012/047338 desvela un injerto de tejido biocompatible que incluye una primera capa de un material de colágeno biorremodelable; una segunda capa de material remodelable o sustancialmente remodelable sintético o natural biocompatible unida a la primera capa; y al menos una fibra que esta suturada en un patrón de refuerzo en la primera capa y/o segunda capa para aliviar el desgarramiento y/o aumentar la retención de la fijación del injerto, y mantener sustancialmente las propiedades mejoradas a la vez que una o más de las capas se está remodelando.

Sumario

30 Un aspecto de la solicitud se refiere a un injerto de tejido biocompatible que incluye una primera capa de un material de colágeno biorremodelable. Una segunda capa de material remodelable o sustancialmente remodelable sintético o natural biocompatible está unida a la primera capa. Al menos una fibra se sutura en un patrón de refuerzo en la primera capa y/o segunda capa para aliviar el desgarramiento del injerto, mejorar la retención de la fijación del injerto, y/o limitar el estiramiento cíclico del injerto y mantener sustancialmente estas propiedades después de la degradación 35 enzimática parcial del injerto mientras que una o más de sus capas se remodela. La al menos una fibra tiene al menos un extremo libre que se extiende más allá de una superficie periférica del injerto de tejido para asegurar el injerto de tejido a un tejido huésped.

40 La fibra se puede formar a partir de un material biocompatible y puede tener un módulo de elasticidad elevado e insuficiencias de carga. Los ejemplos de materiales biocompatibles que se pueden usar para formar la fibra incluyen seda, seda sin sericina, fibroína de seda modificada, poliésteres, tales como poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA), poli(etilenglicol) (PEG), polihidroxialcanoatos (PHA) y tereftalato de polietileno (PET), polietileno de calidad médica, tal como polietileno (UHMWPE), mezclas de los mismos y copolímeros de los mismos, así como otros materiales biocompatibles que por lo general se usan para formar fibras biocompatibles para aplicaciones 45 médicas *in vivo*. La fibra puede ser además radio-opaca (por ejemplo, añadiendo a la fibra una sustancia de opacidad, tal como sulfato de bario o tántalo).

Otro aspecto de la solicitud se refiere a un procedimiento para construir un injerto de tejido biocompatible. El procedimiento incluye proporcionar un injerto de tejido que incluye una primera capa de un material de colágeno biorremodelable y una segunda capa de material remodelable o sustancialmente remodelable sintético o natural biocompatible. Al menos una fibra se sutura en al menos una de las capas en un patrón de refuerzo para aliviar el 50 desgarramiento del injerto, mejorar la retención de la fijación del injerto, y/o limitar el estiramiento cíclico del injerto y mantener sustancialmente estas propiedades después de la degradación enzimática parcial del injerto mientras que una o más de sus capas se remodela. La al menos una fibra puede tener un extremo libre que se extiende más allá de una superficie periférica del injerto y es eficaz para asegurar el injerto a un tejido huésped.

Un aspecto adicional de la divulgación se refiere a un procedimiento para reparar tejido en un sujeto. El procedimiento incluye proporcionar un injerto de tejido que incluye una primera capa de un material de colágeno biorremodelable, una segunda capa de material remodelable o sustancialmente remodelable sintético o natural biocompatible unido a la primera capa, y que al menos una fibra suturada en un patrón de refuerzo en la primera y/o 55

segunda capa para aliviar el desgarro del injerto, mejorar la fijación retención del injerto del injerto, y/o limitar el estiramiento cíclico del injerto y mantener sustancialmente estas propiedades después de la degradación enzimática parcial del injerto mientras que una o más de sus capas se remodela. La al menos una fibra tiene al menos un extremo libre que se extiende más allá de una superficie periférica del injerto de tejido para asegurar el injerto de tejido a un tejido huésped. Un extremo libre de la al menos una fibra que se extiende más allá de la superficie periférica del injerto está asegurada al tejido en el sujeto.

Breve descripción de las figuras

Lo mencionado anteriormente y otras características y ventajas de la presente invención llegarán a ser evidentes para los expertos en la materia a la que se refiere la presente invención después de la lectura de la siguiente descripción por referencia a las figuras adjuntas, en la que:

Fig. 1 es una ilustración esquemática de un injerto de tejido de múltiples capas que tiene un medio de refuerzo de acuerdo con una realización de la presente invención;

Fig. 2 es una vista superior de un injerto de tejido de múltiples capas que tiene un medio de refuerzo de acuerdo con otra realización de la presente invención;

Fig. 3A es una vista superior de un injerto de tejido de múltiples capas que tiene un medio de refuerzo de acuerdo con otra realización más de la presente invención;

Fig. 3B es una vista superior de un injerto de tejido de múltiples capas que tiene un medio de refuerzo de acuerdo con otra realización más de la presente invención;

Fig. 3C es una vista superior de un injerto de tejido de múltiples capas que tiene un medio de refuerzo de acuerdo con otra realización más de la presente invención;

Fig. 4A es una ilustración esquemática de un injerto de tejido de múltiples capas que tiene un medio de refuerzo de acuerdo con otra realización más de la presente invención;

Fig. 4B es una vista superior de un injerto de tejido de múltiples capas que tiene un medio de refuerzo de acuerdo con otra realización más de la presente invención;

Figs. 5-8 son ilustraciones esquemáticas de injerto de tejidos de múltiples capas de acuerdo con otra realización más de la presente invención;

Fig. 9 es un gráfico que ilustra curvas de desplazamiento de carga media de dermis, malla sintética, dermis en capas frente a malla y suturadas en conjunto usando trenzas de polímero 6PLA/2PGA;

Fig. 10 es un gráfico que ilustra el aumento de carga de retención de sutura de capas de dermis y malla suturadas junto con trenzas de polímero 6PLA/2PGA, en comparación con dermis o malla sintética solas o capas de dermis y malla sin coser;

Fig. 11A es una ilustración esquemática de un injerto de tejido de múltiples capas que tiene un medio de refuerzo que se extiende más allá de la periferia del injerto de tejido de acuerdo con otro aspecto más de la presente invención;

Fig. 11 B es una ilustración esquemática de un injerto de tejido de múltiples capas que tiene un medio de refuerzo que se extiende más allá de la periferia del injerto de tejido de acuerdo con otro aspecto más de la presente invención;

Fig. 12A es una ilustración esquemática de un injerto de tejido de múltiples capas que tiene un medio de refuerzo que se extiende más allá de la periferia del injerto de tejido de acuerdo con un aspecto de la presente invención;

Fig. 12B es una ilustración esquemática de un injerto de tejido de múltiples capas que tiene un medio de refuerzo que se extiende más allá de la periferia del injerto de tejido de acuerdo con otro aspecto de la presente invención;

Fig. 13 es una ilustración esquemática de un injerto de tejido de múltiples capas que tiene un medio de refuerzo que se extiende más allá de la periferia del injerto de tejido de acuerdo con otro aspecto de la presente invención;

Fig. 14 es una ilustración esquemática de un injerto de tejido de múltiples capas que tiene un medio de refuerzo que se extiende más allá de la periferia del injerto de tejido de acuerdo con otro aspecto más de la presente invención;

Fig. 15 es una ilustración esquemática de a circular injerto de tejido de múltiples capas que tiene un medio de refuerzo que se extiende más allá de la periferia del injerto de tejido de acuerdo con otro aspecto más de la presente invención;

Fig. 16A es una ilustración esquemática de un injerto de tejido de múltiples capas que tiene un medio de refuerzo que incluye porciones concéntricas y que se extienden linealmente con extremos libres que se extienden más allá de la periferia del injerto de tejido de acuerdo con otro aspecto más de la presente invención;

Fig. 16B es una ilustración esquemática de otro injerto de tejido de múltiples capas que tiene un medio de refuerzo que incluye porciones concéntricas y que se extienden linealmente con extremos libres que se extienden más allá de la periferia del injerto de tejido de acuerdo con otro aspecto más de la presente invención;

Fig. 17 es una fotografía que ilustra un injerto de tejido reforzado que tiene un medio de refuerzo que se extiende más allá de la periferia del injerto de tejido.

Fig. 18A es una fotografía que ilustra una reparación del manguito de los rotadores aumentada con un injerto de tejido reforzado que tiene un medio de refuerzo que se extiende más allá de la periferia del injerto de tejido;

Fig. 18B es una fotografía que ilustra una reparación del manguito de los rotadores aumentada solamente con una fibra de refuerzo;

Fig. 19 es un gráfico que ilustra la formación de huecos cíclicos de reparaciones del manguito de los rotadores sin aumento o aumentadas con un injerto de tejido reforzado o una fibra de refuerzo sola;

Fig. 20 es un gráfico que ilustra la formación de huecos cíclicos de reparaciones del manguito de los rotadores sin aumento o aumentadas con injertos de tejido reforzados adicionales o fibras de refuerzo solas; y

5 Fig. 21 es un gráfico que ilustra curvas de elongación cíclica (CCE) acumulativa de parches de dermis nativos o reforzados con fibra antes y después de degradación enzimática.

Descripción detallada

10 La presente invención se refiere a injertos de tejido biocompatibles y, en particular, se refiere a un injerto de tejido reforzado con fibra, de múltiples capas con aumento de las propiedades de retención de la fijación, retención de sutura y resistencia biomecánica. La fibra incluye al menos un extremo libre que se extiende más allá de la periferia del injerto de tejido para asegurar el injerto al tejido huésped. El injerto de tejido se puede usar para tratar un defecto del tejido de un sujeto (por ejemplo, ser humano), tal como un defecto musculoesquelético, o en reparaciones de tendón con respecto a hueso (por ejemplo, lesión del manguito de los rotadores), o reparaciones de tejido blando, tales como la reparación de músculos lacerados, transferencias de músculo, o uso en refuerzo de tendones. El injerto de tejido también se puede usar como material de unión en un sujeto en el caso en el que el vuelco entre un tendón y el hueso asociado es demasiado grande para repararse de forma convencional. El injerto de tejido se puede incorporar entre la superficie de contacto de hueso-tendón y se puede fijar al hueso y al tendón para reparar un hueco o desgarro.

20 El término "biocompatible", como se usa en el presente documento, se refiere a un material que es sustancialmente no tóxico en el entorno *in vivo* de su uso previsto, y que no es sustancialmente rechazado por el sistema fisiológico del paciente (es decir, no es antigénico). Esto se puede medir por la capacidad de un material para pasar los ensayos de biocompatibilidad establecidos en la Norma n.º 10993 de la Organización Internacional para la Normalización (ISO) y/o 23 de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) y/o en el memorándum del libro azul n.º G95-1 de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA). Por lo general, estos ensayos miden la toxicidad, capacidad de infección, pirogenicidad, potencial de irritación, reactividad, actividad hemolítica, carcinogenicidad y/o inmunogenicidad de un material. Un material biocompatible, cuando se introduce en la mayoría de los pacientes, no causará una reacción o respuesta biológica indeseablemente adversa, de larga duración o en aumento, y se distingue de una inflamación leve transitoria, que por lo general acompaña a la cirugía o implante de objetos extraños en un organismo vivo.

30 El injerto de tejido biocompatible se puede usar como una superposición (es decir, por encima o en la superficie de contacto de la reparación), una interposición (es decir, para llenar un espacio entre un tejido y su unión), o un refuerzo (es decir, por debajo o en la superficie de contacto de la reparación). En un ejemplo, el injerto de tejido se puede aplicar sobre el sitio de la reparación del hueso-tendón y se puede fijar al hueso y al tendón para aumentar la reparación. En otro ejemplo, el injerto de tejido se puede usar para reparar un sitio de lesión de la pared abdominal o una hernia de la pared abdominal. Las hernias abdominales se pueden reparar mediante técnicas de onlay, inlay, o underlay, en las que el injerto se coloca sobre, dentro, por debajo del defecto en el músculo de la pared abdominal. La técnica de underlay consiste en la colocación del injerto de tejido debajo de la musculatura abdominal (subyacente al defecto de la hernia y extendiéndose más allá de la misma) y el anclaje de los bordes del injerto al músculo usando suturas.

40 De acuerdo con un aspecto de la solicitud, el injerto de tejido biocompatible puede incluir una primera capa de material de colágeno biorremodelable y una segunda capa de material remodelable, sustancialmente remodelable o no remodelable sintético o natural reabsorbible o no reabsorbible biocompatible unido a la primera capa. La primera y segunda capas definen una superficie periférica del injerto de tejido. Al menos una fibra está suturada en un patrón de refuerzo en la primera capa, segunda capa, o tanto la primera capa como segunda capa para aliviar el desgarro del injerto, a aumentar la retención de la fijación del injerto, y/o limitar el estiramiento cíclico del injerto y mantener sustancialmente estas propiedades después de degradación enzimática parcial del injerto mientras que una o más de sus capas se remodela. La al menos una fibra incluye al menos un extremo libre que se extiende más allá de la superficie periférica para asegurar el injerto de tejido a un tejido huésped.

50 Los términos "remodelable" y "biorremodelable" como se usan en el presente documento, se refieren a la capacidad del material para ser reabsorbido por el huésped y sustituido por tejido huésped (es decir, remodelado a partir de un material a otro). La remodelación puede ocurrir en diversos microentornos dentro de un organismo, incluyendo sin limitación tejido blando, una región del músculo del esfínter, pared corporal, tendón, ligamento, hueso y tejidos cardiovasculares. Después del implante de un material remodelable, por lo general se observan infiltración celular y neovascularización durante un periodo de aproximadamente 5 días a aproximadamente 6 meses o superior, ya que el material remodelable actúa como una matriz para el crecimiento interno de tejido adyacente con propiedades estructurales y funcionales específicas del sitio. El huésped puede reabsorber total o parcialmente y sustituir el material remodelable durante este periodo de tiempo.

60 La expresión, materiales "sustancialmente remodelables", como se usa en el presente documento, incluye materiales que es improbable que sean completamente reabsorbidos y sustituidos por tejido huésped. Estos materiales pueden permitir el crecimiento del tejido a una velocidad mucho más lenta que la velocidad de

crecimiento del tejido en el material remodelable. El crecimiento del tejido a través del material sustancialmente remodelable por lo general solamente se fue observar después de periodos suficientes de implante en un vaso corporal que permita cantidades sustanciales de crecimiento de tejido en el material remodelable.

5 Mantener sustancialmente "las propiedades mejoradas mientras que se remodela una o más capas del injerto", significa que las propiedades de fijación mejoradas, tales como las propiedades de retención de la sutura, se mantienen o disminuyen mínimamente después del implante del injerto *in vivo* debido, por ejemplo, a la digestión con colagenasa de las capas remodelables o sustancialmente remodelables, mientras que las capas remodelables o sustancialmente remodelables del injerto son reabsorbidas por el huésped y sustituidas por tejido huésped y hasta que los tejidos huésped tengan la suficiente resistencia.

10 En algunos casos, el material de colágeno biorremodelable usado para formar la primera capa puede incluir al menos una lámina de la ECM obtenida a partir de mamíferos. La ECM se puede obtener a partir de cualquier ECM de mamífero, tal como fascia, y en particular, la fascia lata de seres humanos. La ECM se puede obtener a partir de otros materiales de tejido conectivo, tales como dermis, siempre y cuando la ECM sea biocompatible con el sitio diana o la lesión de tejido que se está tratando en el sujeto o ambos. La ECM también se puede obtener a partir de,
15 por ejemplo, otros tejidos y/o otros materiales, tales como colágeno, piel, hueso, cartílago articular, menisco, miocardio, periostio, arteria, vena, estómago, intestino grueso, intestino delgado (tal como SIS), peritoneo, mesotelio, diafragma, tendón, ligamento, tejido neuronal, meninges, músculo estriado, músculo liso, vejiga, uréter, fascia de pared abdominal y combinaciones de los mismos.

20 La ECM usada para formar la primera capa se puede obtener directamente a partir de tejido de mamífero (tal como un autoinjerto, aloinjerto o xenoinjerto). Estos tejidos se pueden obtener a partir de pacientes en el momento de la cirugía o de una fuente comercial, tal como una compañía de dispositivos médicos de banco de tejido. La ECM obtenida a partir de bancos de tejido y otras fuentes comerciales se puede formar usando técnicas de procesamiento patentadas o se puede modificar mediante técnicas de procesamiento adicionales antes de su uso. En un ejemplo, estas técnicas se pueden usar para retirar de la ECM células y otros agentes potencialmente infecciosos.

25 En otros casos, el material de colágeno biorremodelable usado para formar la primera capa puede comprender una lámina de colágeno que se obtiene a partir de una fuente de mamífero es a base de plantas. Por ejemplo, la lámina de colágeno puede formar colágeno que se obtiene a partir del peritoneo de cerdos (Kensey Nash ECM Surgical Patch fabricado por Kensey Nash Corporation de Exton, PA). En otro ejemplo, la lámina de colágeno puede formar colágeno que se obtiene a partir del Procolágeno de plantas y se comercializa con el nombre comercial COLLAGE
30 RH (fabricado por CollPlant de Ness-Ziona, Israel). El COLLAGE RH se puede formar recolectando Procolágeno de plantas y procesándolo en colágeno formador de fibrina puro.

En algunos casos, la segunda capa se puede formar a partir de un material de colágeno biorremodelable, un material sintético o natural sustancialmente remodelable, o un material sintético no remodelable como se ha descrito anteriormente. En un aspecto de la solicitud, la segunda capa, cuando se une a la primera capa, puede reforzar
35 estructuralmente y/o mejorar mecánicamente la primera capa y el injerto de tejido. Por ejemplo, la segunda capa puede presentar una estructura que facilite la retención del medio de refuerzo en el injerto de tejido y de ese modo ayuda a aumentar y/o mantener sustancialmente la retención de sutura a medida que la primera capa se remodela e impide el movimiento relativo entre la primera capa y la segunda capa.

40 En algunos ejemplos que se describen en el presente documento, la segunda capa puede incluir una estructura de matriz o de malla fibrosa bidimensional o tridimensional, a la que se puede dar forma o formar para la aplicación en particular. Por lo general, la malla es un material plegable, de tal manera que tiene suficiente flexibilidad para ser envuelto alrededor de la superficie externa de un conducto o cavidad corporal, o una parte de los mismos. Puede ser que la malla sea capaz de proporcionar soporte al injerto. En ciertos aspectos, la malla se puede adaptar para liberar una cantidad de un agente terapéutico.

45 Los materiales de malla pueden presentar una variedad de formas. Por ejemplo, la malla se puede presentar en una forma preparada mediante tejido, de punto, sin tejer y puede incluir fibras o filamentos que se orientan de forma aleatoria entre sí o que se colocan en una matriz o patrón ordenado. En un aspecto, la malla se puede presentar en forma de un tejido, tal como un tejido de punto, trenzado, tejido con ganchillo, preparado mediante tejido, sin tejer (por ejemplo, un tejido soplado en estado fundido, colocado en húmedo o electrocentrifugado). En un aspecto, la
50 malla puede incluir un polímero biodegradable natural o sintético que se puede formar en una malla de punto, una malla de tejido, una malla pulverizada, una malla de red, una malla trenzada, una malla de bucle, y similares. Preferentemente, la malla tiene hilos entrelazados que forman una estructura porosa, que puede ser, por ejemplo, de punto, preparada mediante tejido, o preparada como una red.

55 La estructura y las propiedades de la malla usadas en el injerto pueden depender de la aplicación y de las propiedades mecánicas deseadas (es decir, flexibilidad, resistencia a la tracción y elasticidad) y propiedades de degradación y las características de carga y liberación deseadas para el agente o agentes terapéuticos seleccionados. La malla debería tener propiedades mecánicas de modo que el injerto pueda permanecer lo suficientemente resistente hasta que el tejido circundante haya cicatrizado. Los factores que influyen en la flexibilidad y la resistencia mecánica de la malla incluyen, por ejemplo, la porosidad, grosor del tejido, diámetro de la

fibra, composición del polímero (por ejemplo, tipo de monómeros e iniciadores), condiciones del proceso y los aditivos que se usen para preparar el material.

Por lo general, la malla posee una porosidad suficiente como para permitir el flujo de fluidos a través de los poros de la red de fibras y para facilitar el crecimiento interno de tejido. Por lo general, los intersticios de la malla deberían ser lo suficientemente anchos como para permitir que la luz sea visible a los ojos, o fluidos, para pasar a través de los poros. Sin embargo, se pueden usar materiales que tengan una estructura más compacta. El flujo de fluido a través de los intersticios de la malla puede depender de una diversidad de factores, que incluyen, por ejemplo, el número de puntos o la densidad del hilo. La porosidad de la malla se puede adaptar adicionalmente, por ejemplo, llenando los intersticios de la malla con otro material (por ejemplo, partículas o polímero) o procesando la malla (por ejemplo, mediante calentamiento) con el fin de reducir el tamaño de poro y para crear áreas no fibrosas. El flujo de fluido a través de la malla puede variar dependiendo de las propiedades del fluido, tales como viscosidad, hidrofilia/hidrofobia, concentración iónica, temperatura, elasticidad, pseudoplasticidad, contenido en partículas, y similares. En un ejemplo, los intersticios de la malla pueden ser lo suficientemente grandes para no impedir la liberación de agente o agentes terapéuticos impregnados o revestidos de la malla, y los intersticios preferentemente no impiden el intercambio de fluido tisular en el sitio de aplicación.

Los materiales de malla también pueden ser lo suficientemente flexibles como para ser capaces de adaptarse a la forma de una superficie anatómica y/o la primera capa. En ciertos casos, el material de malla puede ser lo suficientemente flexible como para que se pueda enrollar alrededor de todo o una porción de la primera capa y/o la superficie externa de un conducto o cavidad corporal. Por lo general, los materiales de malla flexible se presentan en forma de láminas flexibles tejidas o tricotadas que tienen un espesor que varía de aproximadamente 25 micrómetros a aproximadamente 3000 micrómetros; preferentemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 micrómetros. Por lo general, el grosor de los materiales de malla para su uso en la práctica de la invención varía de aproximadamente 100 a 400 micrómetros.

En algunos casos, la segunda capa puede estar formada por uno cualquiera o combinación de materiales sintéticos naturales, biocompatibles, que incluyen polipropileno (PP), poliuretano (PU), politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), policaprolactona (PCL), polidioxanona (PDO), carbonato de trimetileno (TMC), poli(alcohol vinílico) (PVA), poli(óxido de etileno), poli(ácido acrílico), poli(alcohol vinílico), poli(N-isopropil acrilamida), poli(vinil pirrolidona) (PVP), poli(ácido metacrílico), poli(ácido p-estireno carboxílico), poli(ácido p-estirenosulfónico), poli(ácido vinilsulfónico), poli(etilenimina), poli(vinilamina), poli(anhídrido), poli(HEMA), polihidroxibutirato (PHB), seda, materiales de ECM, tales como SIS descelularizado, UBM, músculo, fibronectina, fibrina, fibrinógeno, colágeno, colágeno fibrilar y no fibrilar, glicoproteínas adhesivas, proteoglicanos (por ejemplo, sulfato de heparina, sulfato de condroitina, sulfato de dermatán), hialuronano, proteína ácida secretada y rica en cisteína (SPARC), trombospondinas, tenacina y moléculas de adhesión celular (integrinas, vitronectina, fibronectina, laminina, ácido hialurónico, elastina), proteínas encontradas en membranas basales, y fibrosina), albúmina, alginato sódico y derivados, quitosano y derivados gelatina, almidón, polímeros de celulosa (por ejemplo metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), caseína, dextrano y derivados, polisacáridos, poli(ortoésteres), poliésteres, poli(ácido hidroxivalérico), polidioxanona, poli(tereftalato de etileno), poli(ácido málico), poli(ácido tartrónico), polianhídridos, polifosfazenos, poli(aminoácidos). Estas composiciones incluyen copolímeros de los polímeros mencionados anteriormente así como mezclas y combinaciones de los polímeros mencionados anteriormente.

En un ejemplo, la segunda capa se construye con un tejido de malla de polipropileno de calidad médica disponible en el mercado en ATEX technologies, Inc. (Pinebluff, N.C.). En otro ejemplo, la segunda capa se construye con una malla de ácido poliláctico (X-Repair) disponible en Synthasome, Inc. (San Diego, CA).

El medio de refuerzo puede incluir cualquier estructura o material que se aplique a la primera capa y/o segunda capa, sea capaz de aliviar el desgarro del injerto cuando el injerto se fija al tejido que se está tratando, sea capaz de aumentar o mejorar las propiedades de retención de la fijación del injerto más allá de lo que esté presente en una primera y segunda capas solas, y/o pueda limitar de estiramiento cíclico del injerto, y mantener sustancialmente estas propiedades después de la degradación enzimática parcial del injerto mientras que una o más de sus capas se remodela. Las propiedades de retención de la fijación se pueden adaptar para aumentar la capacidad del injerto para permanecer asegurado a estructuras anatómicas, tales como hueso y tejidos blandos, cuando se usa para tratar un defecto tisular. El injerto de múltiples capas se puede asegurar a estas estructuras anatómicas, por ejemplo, mediante tejido, tornillos, grapas, suturas, pernos, varillas, otros medios de fijación mecánicos o químicos o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el injerto se puede asegurar al tejido tratado a través de configuraciones de sutura diferentes, tales como, técnicas de manguito masivo, costura de colchón y sutura sencilla y diferentes técnicas de fijación, tales como, fijación de tornillo Synthes o de tornillo Biotenodesis y las de sutura con una sutura de tipo Krakow.

En un aspecto de la invención, el medio de refuerzo puede incluir un hilo o quebradas de fibra(s) que se sutura en un patrón de refuerzo en el injerto de tejido. La fibra suturada en un patrón de refuerzo puede aumentar las propiedades de fijación del injerto de tejido, que dará como resultado un injerto de tejido con una mejora de las propiedades mecánicas para implante y reparación de defectos anatómicos en un sujeto. El patrón de refuerzo puede incluir

cualquier patrón de sutura que alivie el desgarro del injerto, mejore la retención de la fijación del injerto, y/o limite el estiramiento cíclico del injerto y mantenga sustancialmente estas propiedades después de la degradación enzimática parcial del injerto mientras que una o más de sus capas se remodela. Por ejemplo, el patrón de sutura puede incluir uno o más patrones de sutura generalmente concéntrica, periférica o cuadrículada.

- 5 La fibra puede aumentar la retención de la fijación, aliviar el desgarro, imitar el estiramiento cíclico del injerto de tejido una vez que se sutura en el injerto. La fibra se puede formar a partir de un material biocompatible que sea biorreabsorbible, biodegradable, o no reabsorbible. El término biorreabsorbible se usa en el presente documento para significar que el material se degrada componentes, que el organismo puede reabsorber y que pueden ser
10 adicionalmente biodegradables. Los materiales biodegradables son capaces de degradación mediante procesos biológicos activos, tales como escisión enzimática.

Un ejemplo de un material biocompatible que se puede usar para formar la fibra es la seda. La seda puede incluir, por ejemplo, fibroína de seda sin sericina o fibroína de seda modificada con una secuencia peptídica que secuestre factores de crecimiento *in vivo*, tal como se desvela en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.902.932. Las fibras también se pueden formar a partir de polímeros biodegradables que incluyen poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido láctico-co-glicólico) (ALGA), poli(etilenglicol) (PEG), mezclas de los mismos, y copolímeros de los mismos. A modo de ejemplo, la fibra de refuerzo puede incluir un núcleo de PGA rodeado por una envoltura de fibras de PLA reforzado. El PGA y PLA se pueden obtener, por ejemplo, en Concordia Fibers en
15 Coventry, RI. Otros ejemplos de polímeros biocompatibles que se pueden usar para formar la fibra son poliésteres reabsorbibles, tales como polihidroxialcanoatos (PHA), y fibras no reabsorbibles, tales como tereftalato de polietileno (PET) y polietileno de peso molecular ultra-elevado (UHMWPE). Las fibras biocompatibles también se puede informar a partir de colágeno de mamífero o colágeno a base de plantas tal como COLLAGE RH. Se observará que la fibra biocompatible se puede formar a partir de otros materiales biocompatibles, tales como otros materiales biocompatibles que por lo general se usa en la forma fibras biocompatibles para aplicaciones médicas *in vivo*.

En otro ejemplo, el polímero biocompatible usado para formar las fibras puede ser radio-opaco para permitir la
25 ubicación, integridad, y/o de formación (por ejemplo, contracción o distensión) del injerto de tejido que se va a evaluar en un sistema vivo. Una fibra radio-opaca de este tipo también aliviará el desgarro del injerto, mejorará la retención de la fijación del injerto, y/o limitará el estiramiento cíclico del injerto y mantendrá sustancialmente estas propiedades después de degradación enzimática parcial del injerto mientras que una o más de sus capas se remodela.

Independientemente del material usado para la fibra de los medios de refuerzo, la fibra debería presentar un módulo de elasticidad elevado y una insuficiencia de carga adaptada para satisfacer el criterio de diseño en particular que
30 corresponde con los requisitos de resistencia *in vivo* del tejido tratado. Por ejemplo, los parches reforzados usados para el tratamiento de manguitos de los rotadores grandes y masivos debería presentar insuficiencias de carga superiores a aproximadamente 250 Newtons (N) en el momento del implante, y superiores a aproximadamente 150 N después de aproximadamente una semana del implante *in vivo*. Como alternativa, pueden ser necesarios parches de refuerzo usados para el tratamiento de tejidos que se someten a cargas naturales más bajas que presenten
35 insuficiencias de carga de aproximadamente 30 N a aproximadamente 50 N. Como otro ejemplo, las capas reforzadas con fibra usadas para el tratamiento de defectos de la pared abdominal ventral y hernias debería presentar resistencias al estallido superiores a 50 N/cm, resistencias a la retención de sutura superiores a 20 N, resistencia al desgarro superior a 20 N, y tensión a una carga de 16 N/cm entre aproximadamente un 10 % y aproximadamente un 30 %, en el momento del implante, y mantener sustancialmente estas propiedades después del implante *in vivo* hasta que los tejidos huésped tengan una resistencia suficiente. Sin embargo, se entenderá que las fibras, el diseño de su puntada (es decir, patrón de refuerzo), o la primera y segunda capas en particular se pueden
40 adaptar para producir insuficiencias de carga del injerto de tejido reforzado con fibra con una escala proporcional a la de cualquier tejido tratado dentro del organismo.

En otros casos, al menos una de las fibras, la primera capa, y la segunda capa (cuando sea aplicable) se pueden modificar de forma mecánica, química o biológica para mejorar la adhesión entre las fibras, la primera capa y la segunda capa para asegurar aún más la primera capa a la segunda capa y/o fibras a la primera capa y la segunda
50 capa. Esta modificación se producir antes o después de la unión de la primera capa a la segunda capa, así como antes o después de que las fibras se incorporen en la primera capa y la segunda capa. Esta modificación se puede realizar sobre una porción de, o sustancialmente, todas las fibras suturados de la primera capa o la segunda capa o las tres. Durante la carga del injerto de tejido, las fibras pueden comenzar a desplazarse con respecto a la primera capa y/o la segunda capa y por último se pueden deslizar completamente desde la primera capa y la segunda capa y convertirse en los componentes que portan la carga primaria de la estructura de tejido reforzado. Por lo tanto llega a
55 ser deseable aliviar o evitar el deslizamiento de las fibras con el fin de garantizar que las cargas de uso se transmiten por todo el injerto y no solamente por las fibras. Las características de adhesión de las fibras se pueden mejorar mediante ablación a través de luz ultravioleta (UV) o infrarroja (IR), reticulación de UV o reticulación química, grabado con plasma, grabado iónico, revestimiento de las fibras con microesferas, aplicación de adhesivos, tales como adhesivos sintéticos biocompatibles, bioadhesivos, o combinaciones de los mismos. Estos tratamientos también se pueden realizar sobre la primera capa y la segunda capa.
60

En otro ejemplo, la primera capa y/o la segunda capa se pueden sembrar con un solo tipo o una pluralidad de células diferenciadas o células precursoras que se llegan a dispersar en la primera capa y/o segunda capa. Los ejemplos de células diferenciadas son fibroblastos, condrocitos, osteoblastos, tenocitos, células de músculo esquelético, células de músculo liso, células endoteliales y células neuronales. Los ejemplos de células precursoras son células precursoras obtenidas a partir de médula ósea, células madre obtenidas a partir de tejido adiposo, células madre hematopoyéticas, células precursoras endoteliales, células madre mesenquimales, células precursoras adultas multipotentes (MAPC), células madre embrionarias, células estromales y células madre pluripotentes inducidas. Las células diferenciadas y precursoras pueden ser autólogas, alogénicas, xenogénicas o una combinación de las mismas. También se prevé modificar genéticamente las células diferenciadas y precursoras. Las células genéticamente modificadas pueden incluir células que se transfectoran con un ácido nucleico exógeno y que expresan un polipéptido de interés que incluye, por ejemplo, un factor de crecimiento, un factor de transcripción, una citoquina, y/o una proteína recombinante.

La primera capa y/o segunda capa del injerto de múltiples capas puede incluir adicional u opcionalmente al menos una molécula biológicamente activa dispersa o sembrada en la misma. Se puede seleccionar cualquier molécula biológicamente activa deseada para su internación en la ECM. Por ejemplo, la molécula biológicamente activa puede incluir antibióticos, agentes esclerosantes, enzimas, hormonas, citoquinas, factores estimuladores de colonias, antígenos de vacuna, anticuerpos, factores de coagulación, factores de angiogénesis, proteínas reguladoras, factores de transcripción, receptores, proteínas estructurales, agentes terapéuticos de ácidos nucleicos, tales como plásmidos, vectores, ARNs, y micro-ARN, y combinaciones de los mismos. La molécula biológicamente activa se puede elegir basándose en dónde se va a situar el injerto musculoesquelético en el sujeto o los requisitos fisiológicos del sujeto o ambos. Por ejemplo, si el injerto musculoesquelético se usa para reparar un tendón, la molécula biológicamente activa que se siembra sobre o en la ECM puede ser un factor de crecimiento tal como IGF-I, TGF- β , VEGF, bFGF, BMP o combinaciones de los mismos.

Opcionalmente, en el injerto de tejido de múltiples capas se puede incorporar un ácido hialurónico (HA) de alto peso molecular (por ejemplo, superior a aproximadamente 250 kDa) antes, durante o después de la sutura de las fibras en la primera capa y/o la segunda capa. Cuando se incorpora en el injerto de tejido de múltiples capas, el HA puede inhibir potencialmente la migración de células inflamatorias, inducir la migración de células no inflamatorias, y estimular la angiogénesis, que podría estimular la integración del injerto de tejido con los tejidos huésped subyacentes.

El HA de alto peso molecular se puede reticular dentro de la primera capa y/o la segunda capa para aliviar la difusión del HA desde la primera capa y/o segunda capa. El HA de alto peso molecular, reticulado se puede retener en la primera capa y/o segunda capa durante periodos de tiempo prolongados *in vitro*. Un ejemplo de un material de HA reticulado que se puede usar en la presente solicitud se prepara por sustitución de restos de tiramina en las cadenas de HA y a continuación uniendo las tiraminas para formar uniones de ditiramina entre cadenas de HA, reticulando o gelificando de forma eficaz el HA en la primera capa y/o la segunda capa. Los ejemplos de composición y química de HA reticulado con ditiramina se desvelan en los documentos de patente de Estados Unidos n.ºs 6.982.298 y 7.465.766 y en las Publicaciones de Solicitud de Estados Unidos n.ºs 2004/0147673 y 2005/0265959. La tasa de sustitución de tiramina en las moléculas de HA puede ser de aproximadamente un cinco por ciento basándose en los sitios de sustitución disponibles como se desvela en las publicaciones mencionadas anteriormente.

El TS-HA se puede impregnar en la primera capa y/o la segunda capa, y a continuación inmovilizar dentro de la primera capa y/o segunda capa mediante reticulación de los aductos de tiramina para formar uniones de ditiramina, produciendo de este modo una red macromolecular de HA reticulado. El TS-HA se puede impregnar en la primera capa y/o segunda capa antes o después de la sutura de la primera capa y/o segunda capa. El TS-HA se puede usar para unir dominios funcionales de fibronectina (FNfd) a la primera capa y/o segunda capa para estimular adicionalmente las capacidades de cicatrización, migración celular, y antiinflamatorias. Los FNfd poseen la capacidad de unirse a factores de crecimiento esenciales que influyen en el reclutamiento y la proliferación celular (por ejemplo, PDGF-BB y bFGF). Los FNfd pueden constituir, por ejemplo, el péptido de fibronectina "P-12" con una tirosina C-terminal para permitir que se reticule con TS-HA.

Opcionalmente, la gelatina sustituida con tiramina (TS-gelatina) se puede inmovilizar dentro y sobre la superficie de la ECM de la fascia mediante reticulación de los aductos de tiramina para formar puentes de ditiramina. La TS-gelatina puede provocar una respuesta de macrófagos de huésped y de este modo estimular la infiltración celular y la integración de armazón. (Véanse por ejemplo, los documentos de patente de Estados Unidos n.ºs 6.982.298 y 8.137.688).

Opcionalmente, un ácido hialurónico (HA) de alto peso molecular (por ejemplo, superior a aproximadamente 250 kDa) se puede incorporar en el injerto de tejido antes, durante, o después de la sutura de las fibras en la ECM. Cuando se incorpora en el injerto de tejido, el HA puede inhibir potencialmente la migración de células inflamatorias, inducir la migración de células no inflamatorias, y estimular la angiogénesis, que podría estimular la integración de la ECM con los tejidos huésped subyacentes.

El HA de alto peso molecular se puede reticular dentro de la ECM para aliviar la difusión del HA desde la ECM. El HA de alto peso molecular, reticulado se puede retener en la ECM durante periodos de tiempo prolongados *in vitro*.

Un ejemplo de un material de HA reticulado que se puede usar en la presente solicitud se prepara por sustitución de restos de tiramina en las cadenas de HA y a continuación uniendo las tiraminas para formar uniones de ditiramina entre cadenas de HA, reticulando o gelificando de forma eficaz el HA en la ECM. Los ejemplos de composición y química de HA reticulado con ditiramina se desvelan en los documentos de patente de Estados Unidos n.ºs 6.982.298 y 7.465.766 y en las Publicaciones de Solicitud de Estados Unidos n.ºs 2004/0147673 y 2005/0265959. La tasa de sustitución de tiramina en las moléculas de HA puede ser de aproximadamente un cinco por ciento basándose en los sitios de sustitución disponibles como se desvela en las publicaciones mencionadas anteriormente.

El TS-HA se puede impregnar en la TS ECM, y a continuación inmovilizar dentro de la ECM mediante reticulación de los aductos de tiramina para formar uniones de ditiramina, produciendo de este modo una red macromolecular de HA reticulado. El TS-HA se puede impregnar en la ECM antes o después de la sutura de la ECM. El TS-HA se puede usar para unir dominios funcionales de fibronectina (FNfd) a la primera ECM para estimular adicionalmente las capacidades de cicatrización, migración celular, y antiinflamatorias. Los FNfd poseen la capacidad de unirse a factores de crecimiento esenciales que influyen en el reclutamiento y la proliferación celular (por ejemplo, PDGF-BB y bFGF). Los FNfd pueden constituir, por ejemplo, el péptido de fibronectina "P-12" con una tirosina C-terminal para permitir que se reticule con TS-HA.

Un ejemplo de un injerto de tejido de múltiples capas de acuerdo con un aspecto de la solicitud se ilustra en la Fig. 1. El injerto de tejido 110 incluye la primera y segunda capas 120 y 121 de material biocompatible. Cada una de la primera capa 120 y la segunda capa 121 puede incluir un material de colágeno biorremodelable, por ejemplo, una capa de ECM, o un material sintético o natural sustancialmente remodelable o no remodelable. En la primera y segunda capas 120 y 121, en un patrón de refuerzo, se proporcionan medios de refuerzo 122.

El injerto de tejido 110 se ilustra con una forma de tira generalmente rectangular (por ejemplo, de aproximadamente 5 cm de longitud por aproximadamente 2 cm de ancho) aunque el injerto 110 puede tener otras formas, tales como una forma elíptica, una forma circular, una forma cuadrada, etc. (por ejemplo, Figs. 2-4). El injerto 110 incluye una superficie superior 124 y una superficie inferior sustancialmente paralela 126 separada de la superficie superior. Un primer lado 128 y un segundo lado 130 que conectan la superficie superior 124 a la superficie inferior 126. El primer y segundo lados 128, 130 por lo general se extienden en paralelo entre sí. El injerto 110 incluye adicionalmente una superficie delantera 132 y una superficie trasera 134 que conectan el primer lado 128 con el segundo lado 130. Las superficies delantera y trasera 132, 134 por lo general se extienden en paralelo entre sí. Cada una de las superficies 124-134 está formada por la primera capa 120 y la segunda capa 121.

El medio de refuerzo 122 puede incluir al menos una fibra colocada o proporcionada dentro de la primera capa 120 y/o la segunda capa 121, por ejemplo, mediante técnicas de convencionales sutura. Por sutura se hace referencia a que al menos una fibra del medio de refuerzo 122 está suturada en la primera capa 120 y/o segunda capa 121 de modo que cada sutura del medio de refuerzo se extiende entre y tanto a través de la superficie superior 124 como la superficie inferior 126 de la primera capa 120 y/o segunda capa 121 para sujetar firmemente el medio de refuerzo a la primera capa y/o segunda capa.

El medio de refuerzo 122 puede presentar cualquier configuración o patrón de refuerzo que aumente las propiedades de fijación del injerto 110. Una configuración de este tipo se ilustra en la Fig. 1 en la que la primera y segunda fibras 140, 142 se sutura en la primera capa 120 y segunda capa 121 en configuraciones geoméricamente concéntricas. Además o como alternativa, las líneas de sutura de las fibras se pueden colocar adicionalmente alejadas de los bordes del injerto 110 para retrasar, aliviar o prevenir el deslizamiento de las fibras 140, 142 dentro de la primera capa 120 y segunda capa 121. Aunque la Fig. 1 ilustra dos fibras en un patrón geoméricamente concéntrico 143, se entenderá que se pueden suturar más o menos fibras en la primera capa 120 y segunda capa 121 en un patrón geoméricamente concéntrico. Además, se observará que se pueden suturar fibras adicionales en la primera capa 120 y/o segunda capa 121 en otros patrones de refuerzo.

Como se muestra en la Fig. 1, la primera fibra 140 se puede extender sustancialmente en paralelo, y se puede separar en la parte interior desde, la periferia del injerto 110. A modo de ejemplo, la primera fibra 140 se puede extender sustancialmente en paralelo al primer y segundo lados 128, 130 y las superficies delantera y trasera 132, 134 del injerto 110 de modo que la primera fibra presente una configuración generalmente rectangular. La primera fibra 140 puede comprender una pluralidad de suturas interconectadas 141. Los extremos de la fibra 140 se pueden suturar juntos (no se muestra) para formar una estructura de sutura continua.

La segunda fibra 142 se puede extender sustancialmente en paralelo a la primera fibra 140 y se puede colocar radialmente en la parte interior de la primera fibra dentro del injerto 110. En esta configuración, la primera y segunda fibras 140, 142 forman una estructura concéntrica generalmente geométrica en una orientación periférica de doble paso. La segunda fibra 142 puede comprender una pluralidad de suturas interconectadas 145. La segunda fibra se puede separar sustancialmente de forma uniforme desde dentro de la primera fibra 140 mediante un hueco indicado por "s₁". El hueco s₁ puede tener, por ejemplo, del orden de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 3 mm (por ejemplo, aproximadamente 2 mm), aunque se entenderán otras configuraciones de separación. Se apreciará que aunque el hueco s₁ entre las fibras 140 y 142 es sustancialmente uniforme, el hueco s₁ puede variar dependiendo del patrón de refuerzo en el que se suturan las fibras 140 y 142. Los extremos de la segunda fibra 142, como la

primera fibra 140, se pueden suturar juntos (no se muestra) para formar una estructura de sutura continua.

La primera fibra 140 y la segunda fibra 142 se pueden suturar en el injerto de modo que el número de suturas por 2,54 centímetros sea, por ejemplo, de aproximadamente 10 suturas por 2,54 centímetros a aproximadamente 20 suturas por 2,54 centímetros (por ejemplo, aproximadamente 15 suturas por 2,54 centímetros). Por lo general, cuanto mayor sea el número de suturas por 2,54 centímetros, mayores son la resistencia del medio de refuerzo 122 y las propiedades de retención de la fijación del injerto de tejido 110. Sin embargo, en algunos ejemplos, puede ser deseable el uso de menos suturas por 2,54 centímetros para evitar penetraciones de aguja excesivas en la primera capa 120 y/o segunda capa 121, que pueden debilitar potencialmente el injerto de tejido 110.

Otros ejemplos de patrones o configuraciones de sutura de refuerzo concéntricos se ilustran en la Fig. 1 y en las Figs. 3A-3C. Las configuraciones en la Fig. 2 y en las Figs. 3A-3C son similares a la configuración de la Fig. 1, excepto porque en la Fig. 2 el injerto 110 es sustancialmente circular y por lo tanto el medio de refuerzo 122 se proporciona en el injerto en una configuración u orientación generalmente circular. La Fig. 2 ilustra un ejemplo de un injerto 110 que incluye generalmente el medio de refuerzo concéntrico 122 en una orientación periférica de doble paso. El medio de refuerzo 122 incluye una primera fibra 140 que comprende una pluralidad de suturas interconectadas 141 y una segunda fibra 142 que comprende una pluralidad de suturas interconectadas 145. La primera fibra 140 se puede extender sustancialmente en paralelo, y se puede separar desde dentro de, una superficie periférica 133 del injerto 110 de modo que la primera fibra tenga una configuración generalmente circular. La segunda fibra 142 se puede extender sustancialmente en paralelo a la primera fibra 140 y se puede colocar radialmente desde dentro de la primera fibra dentro del injerto 110. En esta configuración, la primera y segunda fibras 140, 142 forman una estructura generalmente concéntrica.

La Fig. 3A ilustra otro ejemplo del medio de refuerzo 122 que comprende dos patrones concéntricos 143. Cada patrón concéntrico 143 incluye una primera hebra 140 que comprende una pluralidad de suturas interconectadas 141 y una segunda hebra 142 que comprende una pluralidad de suturas interconectadas 145. Cada primera fibra 140 se puede extender sustancialmente en paralelo, y se puede separar desde dentro de, una superficie periférica 133 del injerto 110 de modo que cada primera fibra tenga una configuración generalmente circular. Cada segunda fibra 142 se puede extender sustancialmente en paralelo a la primera fibra 140 y se puede colocar radialmente desde dentro de la primera fibra dentro del injerto 110. En esta configuración, cada par de primera y segunda fibras 140, 142 forman una estructura generalmente concéntrica. Aunque se ilustra que los dos patrones concéntricos 143 son sustancialmente semicirculares, se entenderá que cada patrón concéntrico puede presentar construcciones alternativas tales como, por ejemplo, rectangular (por ejemplo, en una orientación de doble paso de dos rectángulos), elíptica, triangular o combinaciones de las mismas dentro del alcance de la presente invención.

La Fig. 3B ilustra otro ejemplo del medio de refuerzo 122 que comprende tres patrones concéntricos 143. Cada patrón concéntrico 143 comprende una primera hebra 140 que comprende una pluralidad de suturas interconectadas 141 y una segunda hebra 142 que comprende una pluralidad de suturas interconectadas 145. Cada primera fibra 140 se puede extender sustancialmente en paralelo, y se puede separar desde dentro de, una superficie periférica 133 del injerto 110 de modo que cada primera fibra tenga una configuración generalmente circular. Cada segunda fibra 142 se puede extender sustancialmente en paralelo a la primera fibra 140 y se puede colocar radialmente desde dentro de la primera fibra dentro del injerto 110. En esta configuración, cada par de primera y segunda fibras 140, 142 forman una estructura generalmente concéntrica. Se entenderá que cada patrón concéntrico puede presentar cualquier estructura tal como, por ejemplo, rectangular (por ejemplo, en una orientación de doble paso de tres rectángulos), elíptica, triangular, semicircular, circular o combinaciones de las mismas dentro del alcance de la presente invención.

La Fig. 3C ilustra también otro ejemplo de un medio de refuerzo 122 que incluye una pluralidad de primeras hebras 140, que comprende una pluralidad de suturas interconectadas 141 pero sin o libre de de segundas hebras concéntricas 142. En particular, las primeras hebras 140 pueden comprender cuatro primeras hebras separadas sustancialmente paralelas y elípticas. Aunque se ilustra que las cuatro primeras hebras 140 son sustancialmente elípticas, se entenderá que cada primera hebra puede presentar construcciones alternativas tales como, por ejemplo, rectangular (por ejemplo, en una orientación de un solo paso de cuatro rectángulos), semicircular, circular, triangular o combinaciones de las mismas dentro del alcance de la presente invención. También se entenderá que una o más de las primeras hebras podrían tener un patrón geoméricamente concéntrico con una segunda hebra dentro del alcance de la presente invención.

La Fig. 4A es una ilustración esquemática de un injerto de tejido 110 que incluye una primera capa 120, segunda capa 121, y un medio de refuerzo 122 de acuerdo con otro ejemplo del injerto. El medio de refuerzo 122 incluye una pluralidad de primeras fibras 140 y una pluralidad de segundas fibras 142 suturadas en un patrón cuadrulado a través del injerto 110 y entre el primer y segundo lados 128, 130 y las superficies delantera y trasera 132, 134. Aunque la Fig. 4A ilustra seis primeras fibras 140 y ocho segundas fibras 142, se entiende que se pueden usar más o menos de cada fibra de acuerdo con la presente invención. Las primeras fibras 140 se pueden extender en una primera dirección, indicada por "d₁", a través de la superficie superior 124 del injerto 110 desde el primer lado 128 al segundo lado 130. Cada una de las primeras fibras 140 se puede extender en paralelo entre sí y se pueden separar por un hueco indicado por "s₁". El hueco s₁ puede ser, por ejemplo, del orden de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 3 mm, aunque se entenderán otras configuraciones de separación. El hueco s₁ debe ser uniforme

o puede variar entre las primeras fibras 140.

Las segundas fibras 142 se pueden extender en una segunda dirección, indicada por "d₂", a través de la superficie superior 124 del injerto 110 desde la superficie anterior 132 a la superficie posterior 134. Las direcciones "d₁" y "d₂" en las que la primera y segunda fibras 140, 142 se extienden se pueden configurar de modo que las primeras fibras y las segundas fibras se orienten de forma perpendicular entre sí. Cada una de las segundas fibras 142 se puede extender en paralelo entre sí se pueden separar por un hueco indicado por "s₂". El hueco s₂ puede ser, por ejemplo, del orden de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 3 mm, aunque el hueco puede tener otras configuraciones de separación. El hueco s₂ puede ser uniforme o puede variar entre las segundas fibras 142. Las segundas fibras 142 se colocan de una manera suprayacente con respecto a las primeras fibras 140 de modo que las primeras fibras se colocan entre la superficie superior 124 del injerto 110 y las segundas fibras. Sin embargo, como alternativa las segundas fibras 142, se podrían colocar entre la superficie superior 124 del injerto 110 y las primeras fibras 140.

La Fig. 4B ilustra que el medio de refuerzo 122 comprende una pluralidad de primeras fibras 140 y una pluralidad de segundas fibras 142 suturadas en un patrón cuadrículado a través del injerto 110 y entre el primer y segundo lados 128, 130 y la superficie anterior y posterior 132, 134. Aunque la Fig. 4B ilustra cuatro primeras fibras 140 y cuatro segundas fibras 142, se entiende que se pueden usar más o menos de cada fibra de acuerdo con la presente invención. Cada una de las primeras fibras 140 se extiende desde el primer lado 128 al segundo lado 130 del injerto 110. Cada una de las segundas fibras 142 se extiende desde la superficie anterior 132 a la superficie posterior 134 de la capa 120. Los extremos de las primeras fibras 140 y los extremos de las segundas fibras 142, respectivamente, se puede sudar juntos (no se muestra) para formar una estructura de sutura continua.

Las segundas fibras 142 se colocan de una manera suprayacente con respecto a las primeras fibras 140 de modo que las primeras fibras se colocan entre la superficie superior 124 del injerto 110 y las segundas fibras. Sin embargo, como alternativa las segundas fibras 142, se podrían colocar entre la superficie superior 124 del injerto 110 y las primeras fibras 140. Aunque se ilustra que la primera y segunda fibras 140, 142 tienen una forma sustancialmente rectangular (por ejemplo, una orientación cuadrículada rectangular), se entenderá que la primera fibra y/o la segunda fibra pueden presentar construcciones alternativas tales como elíptica, semicircular, circular, triangular o combinaciones de las mismas dentro del alcance de la presente invención.

Las Figs. 5-8 ilustran diversas construcciones de injerto de tejido 200, 300, 400, 500 que tienen múltiples capas de acuerdo con otro aspecto de la presente invención. En la Fig. 5, el injerto de tejido 200 incluye la primera y segunda capas 210, 220 de material biocompatible. Cada una de la primera capa 210 y la segunda capa 220 puede incluir un material de colágeno biorremodelable (por ejemplo, una capa de ECM) o un material sintético o natural sustancialmente remodelable o no remodelable. En la primera y segunda capas 210, 220, en un patrón de refuerzo, se proporciona el medio de refuerzo 122 como se ha descrito anteriormente. Como se muestra en la Fig. 5, el medio de refuerzo 122 comprende una pluralidad de primeras fibras 140 y una pluralidad de segundas fibras 142 suturadas en un patrón cuadrículado a lo largo y a través de ambas capas 210, 220 para aliviar el desgarro de la primera y/o segunda capas, mejorar la retención de la fijación de la primera y/o segunda capas, y/o limitar el estiramiento cíclico de la primera y/o segunda capas y mantener sustancialmente estas propiedades después de degradación enzimática parcial del injerto mientras que una o más de sus capas se remodela.

En la Fig. 6, el injerto de tejido 300 incluye la primera y segunda capas 310, 320. La primera capa 310 puede constituir un material de colágeno biorremodelable (por ejemplo, una capa de ECM). La segunda capa 320 se forma a partir de al menos dos porciones 322, 324 de material cada una de las cuales es diferente al material de la primera capa 310. Cada porción 322, 324 de material puede constituir un material de colágeno biorremodelable (por ejemplo, una capa de ECM) o un material sintético o natural remodelable o no remodelable. Las porciones 322, 324 de material pueden formar de forma colectiva una segunda capa 320 que tiene el mismo tamaño que la primera capa 310 o un tamaño diferente. Las porciones 322, 324 de material de la segunda capa 320 pueden estar enfrentadas entre sí o se pueden separar entre sí sobre la primera capa 310. Como se muestra en la Fig. 6, las porciones 322, 324 de material se enfrentan entre sí y se les da un tamaño de modo que la primera y segunda capas 310, 320 tengan el mismo tamaño y forma. En la primera y segunda capas 310, 320, en un patrón de refuerzo, se proporciona el medio de refuerzo 122 como se ha descrito anteriormente. Como se muestra en la Fig. 6, el medio de refuerzo 122 comprende una pluralidad de primeras fibras 140 y una pluralidad de segundas fibras 142 suturadas en un patrón cuadrículado a lo largo y a través de ambas capas 310, 320 para aliviar el desgarro de la primera y/o segunda capas, mejorar la retención de la fijación de la primera y/o segunda capas, y/o limitar el estiramiento cíclico de la primera y/o segunda capas y mantener sustancialmente estas propiedades después de degradación enzimática parcial del injerto mientras que una o más de sus capas se remodela.

En la Fig. 7, el injerto de tejido 400 incluye la primera, segunda y tercera capas 410, 420, 430. Cada una de la primera capa 410, la segunda capa 420, y la tercera capa 430 pueden constituir un material de colágeno biorremodelable (por ejemplo, una capa de ECM) o un material sintético o natural remodelable o no remodelable. En un ejemplo, la segunda capa 420 comprende una capa sintética intercalada entre las capas de ECM 410, 430. La tercera capa 420 se puede dimensionar y colocar para que se extienda solamente a lo largo de un extremo del injerto 400 suprayacente a la primera capa 410 o la segunda capa 420. En otras palabras, la tercera capa 430 solo cubre parcialmente la primera capa 410 o la segunda capa 420, dejando expuesto de ese modo el resto de la primera capa o la segunda capa. En la primera, segunda y tercera capas 410, 420, 430, en un patrón de refuerzo, se

proporciona el medio de refuerzo 122 como se ha descrito anteriormente. Como se muestra en la Fig. 7, el medio de refuerzo 122 comprende una pluralidad de primeras fibras 140 y una pluralidad de segundas fibras 142 suturadas en un patrón cuadrículado a lo largo y a través de las tres capas 410, 420, 430 para aliviar el desgarramiento de la primera, segunda y/o tercera capas, mejorar la retención de la fijación de la primera, segunda y/o tercera capas, y/o limitar el estiramiento cíclico de la primera, segunda y/o tercera capas y mantener sustancialmente estas propiedades después de degradación enzimática parcial del injerto mientras que una o más de sus capas se remodela.

En la Fig. 8, el injerto de tejido 500 incluye la primera, segunda y tercera capas 510, 520, 530. Cada una de la primera capa 510, la segunda capa 520, y la tercera capa 530 puede ser un material de colágeno biorremodelable (por ejemplo, una capa de ECM) o una capa sintética o natural sustancialmente remodelable o no remodelable. En un ejemplo, la segunda capa 520 comprende una capa sintética intercalada entre las capas de ECM 510, 530. Sin embargo, a diferencia del injerto 400 de la Fig. 7, la tercera capa 520 del injerto 500 de la Fig. 8 se dimensiona y se coloca para que se extienda a lo largo de toda la primera capa 510 o la segunda capa 520. En la primera, segunda y tercera capas 510, 520, 530, en un patrón de refuerzo, se proporciona el medio de refuerzo 122 como se ha descrito anteriormente. Como se muestra en la Fig. 8, el medio de refuerzo 122 comprende una pluralidad de primeras fibras 140 y una pluralidad de segundas fibras 142 suturadas en un patrón cuadrículado a lo largo y a través de las tres capas 510, 520, 530 para aliviar el desgarramiento de la primera, segunda y/o tercera capas, mejorar la retención de la fijación de la primera, segunda y/o tercera capas, y/o limitar el estiramiento cíclico de la primera, segunda y/o tercera capas y mantener sustancialmente estas propiedades después de degradación enzimática parcial del injerto mientras que una o más de sus capas se remodela.

En la Figs. 5-8, las capas que forman los injertos de tejido 200, 300, 400 o 500 se pueden unir o asegurar entre sí antes de incorporar el medio de refuerzo 122 en las capas. Por ejemplo, las capas se pueden laminar, pensar a vacío, unir mediante liofilización (es decir, unir usando el proceso de liofilización), calentamiento, reticulación parcial, etc., antes de incorporar el medio de refuerzo 122 en las capas. En un caso de este tipo, el medio de refuerzo 122 no solamente mejor a la retención de la fijación en los injertos 200, 300, 400 o 500 sino que también ayuda a minimizar el movimiento relativo entre capas de los injertos. Como alternativa, las capas se pueden colocar simplemente de forma suprayacente entre sí antes de incorporar el medio de refuerzo 122 en las capas. Además, algunas capas o porciones de capas de cada injerto de tejido 200, 300, 400 o 500 se pueden asegurar en conjunto antes de incorporar el medio de refuerzo 122 mientras que otras porciones o capas del injerto de tejido permanecen sin asegurar a otras capas o porciones de acuerdo con la presente invención.

En los casos en los que los injertos el injertos 200, 300, 400 o 500 incluyen capas sintéticas, las capas sintéticas ayudan a fortalecer y reforzar el injerto y facilitar la incorporación del medio de refuerzo 122 en el injerto. Las personas que tienen una experiencia habitual observan que han que se ilustran injertos formados a partir de solamente de dos y tres capas, los injertos se pueden formar a partir de cualquier número de capas de material de colágeno biorremodelable o material sintético o natural sustancialmente remodelable o no remodelable y que tiene el medio de refuerzo incorporado en los mismos de acuerdo con la presente invención.

El injerto de tejido de la presente invención se puede usar en ingeniería tisular y reparación musculoesquelética, tal como reparación del manguito de los rotadores, pero no se limita a aplicaciones musculoesqueléticas. El injerto se puede administrar a un sujeto para aumentar de forma mecánica y biológica la reparación. Como se ha analizado anteriormente, el injerto de tejido se puede usar como una superposición (es decir, sobre o en la superficie de contacto de la reparación), una interposición (es decir, para rellenar un espacio entre un tejido y su unión), o una disposición subyacente (es decir, por debajo o en la superficie de contacto de la reparación). Se observará que los procedimientos y materiales similares a los que se describen en el presente documento también se podrían adaptar a otras reparaciones de tendón con respecto a hueso, reparaciones de tejido blando, tales como la reparación de músculos lacerados, transferencias de músculo, unión de un defecto de músculo grande, o uso en refuerzo de tendones. Estas aplicaciones requieren conexiones seguras entre el injerto 110, 200, 300, 400 o 500 y el sitio anatómico. Se pueden usar técnicas de fijación a tejido blando usando procedimientos de sutura nuevos o convencionales, o la técnica de tejido Pulvertaft (M. Post, J Shoulder Elbow Surg 1995; 4: 1-9) de acuerdo con la presente invención.

Las técnicas de fijación a hueso usan procedimientos de sutura convencionales o nuevos, anclajes, tornillos, placas, adhesivos, grapas o fijaciones se pueden usar de acuerdo con la presente solicitud. El injerto 110, 200, 300, 400 o 500 también puede servir como una plataforma de suministro para la futura investigación de cualquier número de estrategias biológicas con el objetivo de aumentar la reparación esquelética muscular (por ejemplo, cicatrización del manguito de los rotadores). Además, el injerto 110, 200, 300, 400 o 500 podría ser eficaz para otras necesidades en el campo de la reestructura quirúrgica incluyendo reparaciones de tejido blando, tales como la reparación de músculos lacerados, transferencias de músculo, reestructura de la pared abdominal, reparación de hernia, reparación de liberaciones del síndrome compartimental, refuerzo de tendón, o como un material de unión en un sujeto, tal como cuando el hueco entre un tendón y el hueso asociado sea demasiado grande para su reparación de forma convencional o en procedimientos de pared abdominal con pérdida de dominio tisular.

El injerto 110, 200, 300, 400, 500 también puede servir como una plataforma para la futura investigación de cualquier número de estrategias de injerto con el objetivo de aumentar la reparación esquelética muscular, por ejemplo, cicatrización del manguito de los rotadores. Además, el injerto 110, 200, 300, 400, 500 podría ser eficaz para otras

necesidades en el campo de la reestructura quirúrgica, incluyendo reestructura de ligamentos, reparación de la pared abdominal, y reestructura de tendones en el entorno de fracaso en la reparación postquirúrgica, traumatismo, y defectos segmentarios.

5 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de los principios y práctica de la presente invención. Numerosas organizaciones adicionales dentro del alcance y el espíritu de la invención serán evidentes para los expertos en la materia.

Ejemplo 1

10 Este ejemplo muestra que la sutura de dermis y malla sintética en conjunto usando fibra de refuerzo a aumenta las propiedades mecánicas de la estructura y alivia el desgarro y/o mejorar la retención de la fijación de las capas en comparación con el uso de cualquier material solo o ambos materiales sin suturarlos en conjunto.

En este ejemplo, se investigaron cuatro grupos:

- 1. Dermis (dermis acelular nativa)
- 2. Malla (malla UHMWPE sintética para dermis)
- 3. Dermis en capas frente a malla (pero sin suturar)
- 15 4. Dermis en capas frente a malla y suturada sin conjunto usando trenzas de polímero 6PLA/2PGA.

Para verificar la eficacia de la sutura como un procedimiento para reforzar las dos capas y mejorar las propiedades mecánicas de la estructura mediante alivio del desgarro y/o mejorar en la retención de la fijación de las capas se usaron ensayos de retención de sutura uniaxial.

20 Todos los injertos de dermis humana incluían dermis alogénica o xenogénica. Todas las trenzas de 6PLA/2PGA usadas para reforzar las capas se obtuvieron en Concordia Fibers, Coventry, RI.

Ensayo de retención de sutura uniaxial

En cada grupo se usó un tamaño de muestra (n = 3-4). Cada muestra de ensayo consistía en tiras de 1,5 cm de ancho x 4,5 cm de largo de dermis y/o malla. Las capas de dermis y malla se suturaron usando una trenza de polímero 6PLA/2PGA (diámetro: 400 um).

25 Todas las muestras de ensayo se hidrataron durante 30 minutos en solución salina a 37 °C. Un bucle de sutura sencilla individual de n.º 2 de FiberWire se aplicó usando una aguja de corte inverso, 7,5 mm desde un borde con un ancho de 1,5 cm; para asegurar la uniformidad en la colocación de las suturas se usó un molde. El bucle de sutura se fijó en un gancho montado en el cabezal de un sistema superior de mesa MTS 5543 usando una celda de carga de 453,6 g. El otro extremo de la tira se sujetó con abrazaderas con una profundidad de 7,5 mm montadas en la base de MTS. La muestra de ensayo se estiró a 30 mm/min y se registró el modo de fallo. La carga de retención de la sutura se definió como la carga máxima alcanzada por la muestra de ensayo.

30 Los resultados de este ensayo se ilustran en la Fig. 9, la Fig. 10 y en la Tabla 1. La Fig. 9 (curvas de carga-desplazamiento promedio) muestra que, en comparación con los otros tres grupos, la sutura de las capas de dermis y malla sintética en conjunto aumentaba la rigidez de los dedos de los pies, hacía que las curvas de carga-desplazamiento fueran más lineales (aumento de proporción de dedo del pie : rigidez lineal) y aumentaba de forma significativa la carga de retención de sutura.

Tabla 1 - Sumario de resultados de ensayos de retención de sutura de capas de dermis, malla sintética, dermis y malla sin suturar y capas de dermis y malla suturadas en conjunto usando trenzas de polímero 6PLA/2PGA. Las letras iguales indican una diferencia significativa (P < 0,05) entre grupos.

	Dermis (n = 3)	Malla (n = 4)	Dermis + Malla Sin Suturar (n = 3)	(Dermis + Malla) Suturada (n = 3)
Rigidez del Dedo del pie (N/mm)	0,6 ± 0,1 ^{a,b}	0,3 ± 0,01 ^{a,c,d}	0,7 ± 0,04 ^{c,e}	1,7 ± 0,1 ^{b,d,e}
Rigidez Lineal (N/mm)	8,3 ± 2,1 ^a	9,3 ± 1,5	12,4 ± 3,0	13,7 ± 0,1 ^a
Proporción de Rigidez del Dedo del pie:Lineal (%)	7 ± 0,8 ^{a,b}	3 ± 0,5 ^{a,c,d}	6 ± 1,2 ^{c,e}	12 ± 1,0 ^{b,c,e}
Carga de Retención de Sutura (N)	63,9 ± 13,3 ^{a,b,c}	94,3 ± 6,3 ^{a,d,e}	140,9 ± 12,9 ^{b,d,f}	218,2 ± 14,3 ^{c,e,f}

Estos datos demuestran que la sutura de dermis y malla sintética en conjunto usando fibra de refuerzo mejora las propiedades mecánicas de la estructura y mejora la retención de la fijación de la sutura de las capas en comparación con el uso de ya sea del material solo o ambos materiales sin suturarlos en conjunto.

Ejemplo 2

5 En este ejemplo, la capa biodegradable se sutura a una capa de malla sintética con un patrón de sutura conocido por impartir una carga de retención de sutura a la estructura que es mayor que la carga de retención de sutura de la dermis sola, la malla sola, o dermis y malla que no se suturan en conjunto (Ejemplo 1). La capa biodegradable podría ser, por ejemplo, ECM obtenida a partir de dermis alogénica o xenogénica humana, la malla sintética se podría fabricar a partir de polipropileno y la fibra de sutura podría ser una trenza de PLLA/PGA obtenida en Concordia Fibers, Coventry, RI. En otras realizaciones, la malla sintética y la fibra de sutura se podrían obtener a partir de otros biomateriales sintéticos con diferentes perfiles de biodegradación (tales como UHMWPE, ePTFE, PLGA y PLLA) o biomateriales naturales (tales como seda y colágeno).

15 Las estructuras en capas de malla biodegradable y sintética suturadas se hidratan durante 30 minutos en solución salina a 37 °C. Un bucle de sutura sencilla individual de n.º 2 de FiberWire se aplica a cada estructura de 7,5 mm desde un extremo usando una aguja de corte inverso. A continuación, las muestras se incuban en 21 U/ml de solución de tipo I de colagenasa a 37 °C durante 6 horas. Los ensayos de retención de la sutura uniaxial se realizan usando un sistema superior de mesa MTS 5543 usando una celda de carga de 453,6 g, en la que la carga de retención de la sutura se define como la carga máxima alcanzada por la muestra de ensayo.

20 Las propiedades de retención de la sutura de la estructura en capas de malla biodegradable y sintética suturadas no disminuyen después de la digestión con colagenasa mientras que las propiedades de retención de la sutura de la capa biodegradable con sutura pero no de la capa sintética disminuyen ligeramente y las propiedades de retención de la sutura de la capa biodegradable sola disminuyen sustancialmente. Este ejemplo demuestra cómo la sutura de la capa biodegradable con fibra sola o en combinación con una malla sintética de forma potencial puede mantener y/o minimizar sustancialmente la disminución de las propiedades de retención de la sutura de la estructura mientras que la ECM se remodela.

25 Las Figs. 11A-15 ilustran injertos de tejido de múltiples capas 700 de acuerdo con otro aspecto más de la presente invención. Los injertos de tejido 700 incluyen la primera y segunda capas 120 y 121 de material biocompatible. Cada una de la primera capa 120 y la segunda capa 121 puede incluir un material de colágeno biorremodelable, por ejemplo, una capa de ECM, o un material sintético o natural remodelable o no remodelable. En la primera y segunda capas 120 y 121, en un patrón de refuerzo, se proporciona el medio de refuerzo 122a. El medio de refuerzo 122a de cada injerto de tejido 700 es similar al medio de refuerzo 122 excepto por que el medio de refuerzo 122a incluye una o más porciones terminales libres que se extienden a través y más allá de la periferia del injerto de tejido y se usan para asegurar el injerto al tejido huésped.

35 El injerto 700 incluye una superficie superior 124 y una superficie inferior sustancialmente paralela 126 separada de la superficie superior. Un primer lado 128 y un segundo lado 130 conectan la superficie superior 124 a la superficie inferior 126. El primer y segundo lados 128, 130 por lo general se extienden en paralelo entre sí. El injerto 700 incluye adicionalmente una superficie delantera 132 y una superficie trasera 134 que conectan el primer lado 128 con el segundo lado 130. Las superficies delantera y trasera 132, 134 se extienden por lo general en paralelo entre sí. Dado que hay múltiples capas 120, 121 en cada injerto 700, las superficies periféricas 128-134 del injerto incluyen porciones tanto de la primera capa 120 como de la segunda capa 121.

40 El medio de refuerzo 122a puede incluir al menos una fibra colocada o proporcionada dentro de la primera capa 120 y/o la segunda capa 121, por ejemplo, mediante técnicas de sutura convencional. Por sutura se hace referencia a que al menos una fibra del medio de refuerzo 122a se sutura en la primera capa 120 de modo que cada sutura del medio de refuerzo se extiende a través de la superficie superior 124 del injerto 700 y una superficie inferior 127 de la primera capa 120 se coloca entre las capas 120, 121 para sujetar firmemente el medio de refuerzo a la primera capa. Aunque las figuras ilustran el medio de refuerzo 122a que se extiende solamente a través de la primera capa 120, se observará que el medio de refuerzo se puede extender como alternativa o adicionalmente a través de la segunda capa 121 del injerto 700 en cualquiera de las realizaciones de múltiples capas de las Figs. 11A-16 de acuerdo con la presente invención.

45 El medio de refuerzo 122a, que constituye una primera fibra 140 formada a partir de suturas 145, está integrada en la primera capa 120 de modo que las porciones terminales libres 125, 129 de la primera fibra se extienden más allá de una o más superficies periféricas 128-134 del injerto 700. En la Fig. 11A, dos porciones 125 de la primera fibra 140 se extienden a través de las superficies superior e inferior 124, 127 y más allá de la superficie posterior 134 del injerto 700 alejado de la primera capa 120. De forma análoga, dos porciones 129 de la primera fibra 140 se extienden a través de las superficies superior e inferior 124, 127 y más allá de la superficie anterior 132 del injerto 700 alejado de la primera capa. Como se muestra, uno de cada par de la porción del extremo libre 125, 129 sale del injerto 700 a través de la superficie superior 124 mientras que el otro de cada par de la porción del extremo libre se extiende entre las capas 120, 121 y sale del injerto adyacente a la respectiva superficie 132, 134. A partir de ese momento, las porciones 125, 129 se extienden más allá de la respectiva superficie 132, 134 y se usan para asegurar

el injerto 700 al tejido o tejidos huésped usando técnicas de fijación convencionales. Sin embargo, se observará que más o menos (incluyendo cero) porciones 125, 129 de la fibra 140 se pueden extender más allá de la respectiva superficie 132, 134 del injerto 700 (no se muestra).

5 En la Fig. 11 B, un par de primeras fibras separadas 140 se extiende en la longitud de la primera capa 120 y la segunda capa 121. Cada fibra 140 se extiende a través de la superficie superior 124 del injerto 700 y la superficie inferior 127 de la primera capa 120. Para cada fibra 140, uno de cada par de la porción del extremo libre 125, 129 sale del injerto 700 a través de la superficie superior 124 mientras que el otro de cada par de la porción del extremo libre se extiende entre las capas 120, 121 y sale del injerto adyacente a la respectiva superficie 132, 134. Las porciones 125, 129 de cada primera fibra 140 a partir de ese momento se extienden a más allá de las respectivas superficies 132, 134. Sin embargo, se observará que más o menos (incluyendo cero) porciones 125, 129 de cada fibra 140 se pueden extender a través del respectivo lado 128, 130 del injerto 700 (no se muestra).

10 Haciendo referencia a las Figs. 12A y 12B, el injerto 700 puede incluir adicionalmente una o más segundas fibras 142 que se extienden transversalmente y hacen intersección con una primera fibra 140 (Fig. 12A) o múltiples primeras fibras 140 (Fig. 12B). Las segundas fibras 142 se pueden extender perpendicularmente a la primera o primeras fibras 140 o se pueden extender con un ángulo agudo u obtuso con respecto a la primera o primeras fibras. En cualquier caso, las segundas fibras 142 se extienden a través de la superficie superior 124 del injerto 700 y la superficie inferior 127 de la primera capa 120. Cada segunda fibra 142 incluye una o más porciones terminales libres 147 que se extienden más allá del segundo lado 130 del injerto 700 y una o más porciones terminales libres 149 que se extienden más allá del primer lado 128 del injerto. Para cada segunda fibra 142, uno de cada par de la porción del extremo libre 125, 129 sale del injerto 700 a través de la superficie superior 124 mientras que el otro de cada par de la porción del extremo libre se extiende entre las capas 120, 121 y sale del injerto adyacente al respectivo lado 128, 130. Se observará que más o menos (incluyendo cero) porciones 145, 147 de cada segunda fibra 142 se pueden extender a través del respectivo lado 128, 130 del injerto 700 (no se muestra).

25 Haciendo referencia a las Figs. 13 y 14, el medio de refuerzo 122a incluye una pluralidad de segundas fibras 142 mientras que la primera o primeras fibras 140 se omiten. Las segundas fibras 142 se extienden a través de la superficie superior 124 del injerto 700 y la superficie inferior 127 de la primera capa 120. Cada segunda fibra 142 incluye porciones 147 que se extienden más allá del segundo lado 130 y porciones 149 que se extienden más allá del primer lado 128. En la Fig. 14, las segundas hebras 142 se extienden transversalmente a través del injerto de tejido 700 de modo que las porciones 145, 147 de cada segunda hebra se extienden más allá de las superficies periféricas del injerto de tejido que no se enfrentan entre sí, por ejemplo, las superficies periféricas son adyacentes entre sí. En otras palabras, las porciones 147, 149 de las segundas hebras 142 no se extienden únicamente más allá del primer y segundo lados opuestos 128, 130. En su lugar, las primeras porciones 147 de las segundas hebras 142 se extienden a través de las superficies superior e inferior 124, 127 y salen del parche 120 tanto en la superficie anterior 132 como en el segundo lado 130 y se extienden más allá de la superficie anterior y el segundo lado. De forma análoga, las segundas porciones 149 de las segundas hebras 142 se extienden a través de las superficies superior e inferior 124, 127 y salen del parche 120 tanto en la superficie posterior 134 como en el primer lado 128 y se extienden más allá de la superficie posterior y el primer lado. Se observará que más o menos (incluyendo cero) porciones 147, 149 de cada segunda fibra 142 se pueden extender más allá de las respectivas superficies 130, 132 y 128, 134 del injerto 700 (no se muestra).

40 Aunque en las Figs. 11A-14 se ilustra que los injertos 700 son rectangulares o cuadrados, se observará que como alternativa, el injerto podría ser, por ejemplo, circular como se muestra en la Fig. 15. En tal caso, el injerto 700 tiene una superficie periférica arqueada 133. Cada primera fibra 140 se extiende a través de las superficies superior e inferior 124, 127 y más allá de la superficie periférica 133 en múltiples posiciones. Las primeras fibras 140 se puede extender a través de o hacer intersección en el centro del injerto circular 700 o se pueden separar del centro del injerto circular (no se muestra). Las porciones 125 de cada primera fibra 140 se extienden más allá de un lado de la superficie 133 con respecto al centro del injerto 700 mientras que las porciones 129 de cada primera fibra se extienden más allá un lado diferente de la superficie con respecto al centro. Se observará que más o menos (incluyendo cero) porciones 125, 129 de cada primera fibra 140 se pueden extender más allá de diferentes lados o porciones de la superficie 133 del injerto 700 (no se muestra).

50 La configuración del medio de refuerzo 122a para el injerto de múltiples capas 700 no se limita a las que se muestran en las Figs. 11A-15. Por ejemplo, el injerto 700 puede tener el medio de refuerzo 122a que presenta las configuraciones concéntricas y/o cuadrículadas que se muestran en las Figs. 1-4B mientras que incluyen una o más porciones terminales libres que se extienden más allá de la periferia del injerto de tejido. El medio de refuerzo 122a se puede extender a través de cualquier combinación o número de capas en las configuraciones de múltiples capas de las Figs. 5-8. En todos los casos, el medio de refuerzo 122a también incluye al menos un extremo libre que se extiende más allá de al menos una superficie periférica del injerto 700.

60 Otro ejemplo de un injerto de tejido 800 de acuerdo con otra realización de la presente invención se ilustra en la Figs. 16A-16B. El injerto de tejido 800 incluye un parche de ECM 120 y el medio 122 para reforzar el parche. En el injerto 800 de la Fig. 16A el medio de refuerzo 122 incluye tanto un patrón concéntrico 143 de primeras fibras 140 como segundas fibras que se extienden linealmente 142 con una o más porciones terminales libres 147, 149 que se extienden a través y más allá de la periferia del injerto. Las segundas fibras que se extienden linealmente 142

atraviesan el patrón concéntrico 143 de primeras fibras 140 aunque, como alternativa, una o más de las segundas fibras se pueden separar totalmente del patrón concéntrico (no se muestra). Las porciones 147, 149 de las segundas fibras 142 se pueden extender a través de ir más allá de cualquier combinación de las superficies periféricas 124-134 del injerto 800.

5 La Fig. 16B ilustra otro ejemplo de medio de refuerzo 122 que comprende dos patrones sustancialmente concéntricos 143 formados por un par de segundas fibras 142. De forma más específica, cada segunda fibra 142 forma dos formas sustancialmente rectangulares que se superponen entre sí mientras que ambos extremos de la fibra se extienden linealmente a lo largo del parche hacia el segundo lado 130. Tanto las porciones 147 como las porciones 149 de cada segunda fibra 142 se extienden a través de la superficie superior 124 y la superficie inferior 127 y más allá de la misma superficie periférica 132, aunque las porciones se pueden extender a través de cualquier combinación de las superficies periféricas 124-134 del parche 120. Aunque se ilustran dos patrones 143, se observará que en el parche 120 se pueden proporcionar más o menos patrones. Los injertos de acuerdo con la presente invención.

15 Los injertos 800 en las Figs. 16A-16B son ejemplos ilustrativos y no exhaustivos de injertos de tejido que pueden incluir el medio de refuerzo 122 que se extiende de forma concéntrica y lineal con extremos libres que se extienden a través de ir más allá de las superficies periféricas del injerto de acuerdo con la presente invención. De forma más específica, se pueden proporcionar injertos de tejido que incluyen los patrones concéntricos 143 de las Figs. 1-3B y/o el patrón cuadrículado que se extiende de forma lineal de las Figs. 4A-4B.

Ejemplo 3

20 En este ejemplo, la capa de tejido se refuerza con fibra de una manera que fortalece y endurece la capa de tejido y también se usa para su unión a tejidos huésped.

La capa de tejido podría ser, por ejemplo, una tira de 0,5 x 6 cm de ECM obtenida a partir de fascia lata humana (Musculoskeletal Transplant Foundation, Edison, NJ) y la fibra podría ser una trenza de UHMWPE (ForceFiber, TeleFlex Medical OEM, Kenosha, WI) suturada en un solo paso a través de la capa de tejido (Fig. 17).

25 En este estudio se usaron dos pares de hombros de cadáver humano (edad media, 55 ± 9 años) (Anatomy Gifts Registry, Glen Burnie, MD y ScienceCare, Aurora, CO). En cada hombro, el supraespinoso se liberó bruscamente del húmero proximal y se reparó principalmente hasta su inserción con anclajes. Para cada par de hombros, una reparación se asignó de forma aleatoria para su aumento con una tira de fascia reforzada (Fig. 18A) y la otra reparación se aumentó con la fibra de refuerzo sola (Figura 18B). Las tiras o fibra solas se pasaron a través de la reparación del tendón aproximadamente 1 cm medial a la línea de sutura de reparación en una configuración de colchón y fijada al húmero lateralmente con un anclaje óseo. Las reparaciones se sometieron a una carga mecánica de 5-180 N a 0,25 Hz durante 500 ciclos. Las reparaciones se sometieron a ensayo en aire, a temperatura ambiente, y se mantuvieron húmedas por pulverización intermitente con solución salina. Para monitorizar la formación de huecos a través de la reparación durante la carga cíclica se usaron marcadores ópticos. El aumento de la reparación con cualquiera de la fibra de refuerzo sola o la tira de tejido reforzado redujo la formación de huecos cíclicos en comparación con las reparaciones sin aumento (Fig. 19). El aumento de la reparación con la tira de tejido reforzado redujo la formación de huecos cíclicos en mayor medida que el aumento con la fibra de refuerzo sola (Fig. 19).

30 Usando un modelo de cadáver humano de reparación del manguito de los rotadores, este ejemplo demuestra cómo el aumento de reparación reduce la formación de huecos cíclicos y que el aumento con una tira de tejido reforzado es mecánicamente más ventajoso que el aumento solo con la fibra de refuerzo. Por lo tanto, usando la tira de tejido reforzado, tanto el tejido como la fibra tienen un papel biomecánico en el aumento de la reparación. La Fig. 20 compara la formación de huecos promedio para configuraciones alternativas tanto para la tira de tejido reforzado como para la fibra de refuerzo sola.

35 Aunque los resultados en el presente ejemplo se limitan a ensayos realizados en un injerto de tejido de una capa, se espera que la construcción de injertos de tejido con múltiples capas, como se describe en el presente documento, también proporcionará resultados ventajosos de reducción de la formación de huecos cíclicos.

Ejemplo 4

40 En este ejemplo, la capa de tejido se refuerza con fibra de una manera que limita el estiramiento cíclico de la capa de tejido después de la degradación enzimática parcial del tejido. La capa de tejido podría incluir incluyen, por ejemplo, un parche de 5 x 5 cm de ECM obtenida a partir de dermis humana (DermaMatrix, Musculoskeletal Transplant Foundation, Edison, NJ) y la fibra podría ser una trenza del n.º 1 de PLA/PGA (envoltura de 6PLA con núcleo de 2PGA, Concordia Medical, Coventry, RI) suturada en un patrón cuadrículado a través de la capa de tejido. En otras realizaciones, la capa de tejido podría incluir un material de aloinjerto obtenido a partir de otros tejidos, un material de xenoinjerto, una malla sintética o múltiples capas de combinaciones de los mismos, y la fibra de sutura se podría obtener a partir de otros biomateriales sintéticos con diferentes perfiles de biodegradación (tales como PP, UHMWPE, ePTFE, PLGA y PLLA) o biomateriales naturales (tales como seda y colágeno).

En este ejemplo, se usó un modelo de degradación enzimática acelerada *in vitro* (degradación del injerto en solución de colagenasa (21 U/ml) a 37 °C durante ocho horas) para simular la degradación *in vivo* de un injerto de ECM. Los parches de dermis nativos y reforzados se sometieron a ensayo de forma mecánica antes ("momento cero") y después de la degradación enzimática (n = 6/grupo/afección) en un entorno de ensayo de estallido de pelota personalizado con el parche fijado al elemento fijo usando ocho bucles periféricos de sutura de colchón con el n.º 2 de FiberWire. Los parches se cargaron previamente a 10 N y a continuación se cargaron de forma cíclica con 10 N-80 N (la carga fisiológica esperada en un parche de pared abdominal de 5 x 5 cm) durante 1000 ciclos. Para cada ciclo se midió en la elongación de la pretensión (PE), elongación cíclica (CE) y CE acumulativa (CCE = PE + CE). Todos los datos se analizaron mediante ANOVA de 2 vías y ensayos de Tukey *post hoc*; se consideró que p < 0,05 era significativo.

En el momento cero, los parches de dermis nativos y reforzados experimentaron una elongación (o estiramiento) similar (~21 mm, p = 0,98) y significativa (p < 0 05) en la elongación de la carga cíclica después de 1000 ciclos (Fig. 21 y Tabla 2). La degradación enzimática dio como resultado una tasa y una cantidad de elongación significativamente superiores (28,4 ± 2,1 mm) en el grupo de dermis nativa en comparación con el grupo reforzado (25,0 ± 1,5 mm, p < 0,001). Un parche en el grupo de dermis nativa degradada de forma enzimática fracasó durante la carga cíclica (en el ciclo 971).

Tabla 2. Elongación acumulativa de parches de dermis nativos o reforzados con fibra después de tensión previa y carga cíclica (10-80 N, 1000 ciclos). Las diferencias significativas se indican con letras iguales. *Un parche en el grupo de dermis nativa degradada de forma enzimática fracasó durante la carga cíclica (en el ciclo 971).

Elongación (mm)	Momento Cero (0 h) (n = 6)		Colagenasa (8 h) (n = 6)	
	Dermis Nativa	Dermis Reforzada con fibra	Dermis Nativa	Dermis Reforzada con fibra
Pretensión a 10 N	9,1 ± 0,8	8,9 ± 1,0	11,9 ± 1,3	11,3 ± 1,1
Ciclo 1	16,6 ± 1,8	16,4 ± 1,0	19,0 ± 1,9	19,1 ± 61,1
Ciclo 10	17,5 ± 1,9	17,5 ± 1,1	21,1 ± 2,2	20,8 ± 1,2
Ciclo 100	19,0 ± 2,0	19,3 ± 1,2	24,5 ± 2,2	23,1 ± 1,3
Ciclo 1000	20,8 ± 2,1 ^a	21,2 ± 1,2 ^b	28,4 ± 2,1 ^{*a,c}	25,1 ± 1,5 ^{b,c}

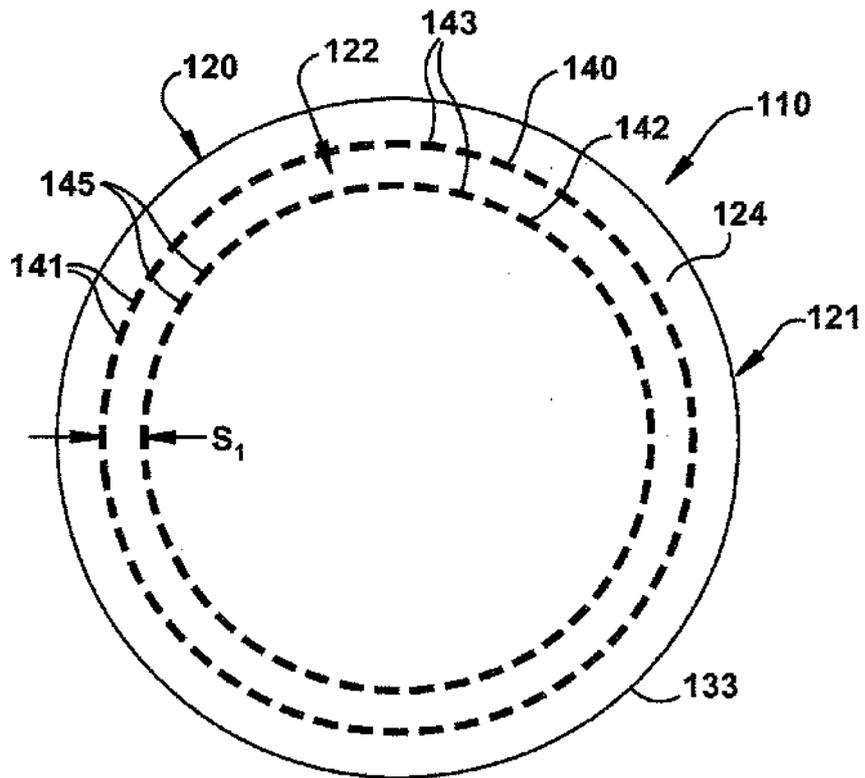
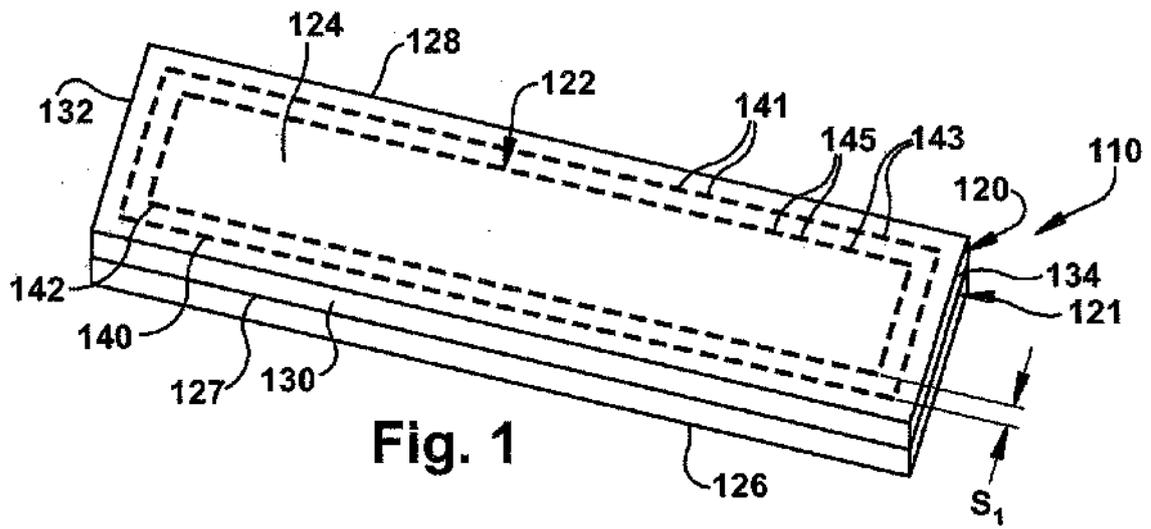
Usando un modelo *in vitro* de degradación enzimática de injertos de ECM, este ejemplo demuestra que los parches de ver mis reforzados con fibra de PLLA/PGA limitaban el estiramiento cíclico de los injertos después de la degradación enzimática parcial. Por lo tanto, se espera que la presencia de fibra de refuerzo limite el estiramiento del injerto de ECM después del implante quirúrgico tal como en preparaciones de la pared abdominal y de hernia, y que potencialmente mejore los resultados de reparación evitando el abultamiento de la reparación y la nueva formación de hernias.

Aunque los resultados en el presente ejemplo se limitan a ensayos realizados en un injerto de tejido de una capa, se espera que la construcción de injertos de tejido con múltiples capas, como se describe en el presente documento, también proporcionará comportamiento de estiramiento cíclico limitado, ventajoso después de la degradación enzimática parcial del tejido.

REIVINDICACIONES

1. Un injerto de tejido biocompatible que comprende:
 - una primera capa de un material de colágeno biorremodelable;
 - una segunda capa de material remodelable o sustancialmente remodelable sintético o natural biocompatible unida a la primera capa; y
 - al menos una fibra suturada en un patrón de refuerzo en la primera capa y/o segunda capa para mitigar el desgarro del injerto, aumentar la retención de la fijación del injerto, y/o limitar el estiramiento cíclico del injerto, y mantener sustancialmente estas propiedades después de la degradación enzimática parcial del injerto mientras que una o más de sus capas se remodela,
 - teniendo la al menos una fibra al menos un extremo libre que se extiende más allá de una superficie periférica del injerto de tejido para asegurar el injerto de tejido a un tejido huésped.
2. El injerto de tejido de la reivindicación 1, en el que la al menos una fibra se extiende con un ángulo no perpendicular a la superficie periférica del injerto.
3. El injerto de tejido de la reivindicación 1, en el que la al menos una fibra se extiende más allá de superficies periféricas opuestas del injerto.
4. El injerto de tejido de la reivindicación 1, en el que la al menos una fibra comprende una primera fibra que se extiende más allá de un primer par de superficies periféricas opuestas y una segunda fibra que se extiende más allá de un segundo par de superficies periféricas opuestas diferentes del primer par.
5. El injerto de tejido de la reivindicación 1, en el que la fibra comprende un material biocompatible que es biorreabsorbible, biodegradable, o no reabsorbible.
6. El injerto de tejido de la reivindicación 1, en el que al menos una de la primera capa, la segunda capa, y la fibra está modificada para aumentar la adhesión entre las capas y la fibra.
7. El injerto de tejido de la reivindicación 1, en el que la al menos una fibra está suturada en al menos una de la primera capa o la segunda capa en una configuración cuadriculada, un patrón concéntrico, patrones concéntricos múltiples, o un patrón lineal.
8. El injerto de tejido de la reivindicación 1, en el que al menos una de la primera capa y la segunda capa está descelularizada.
9. El injerto de tejido de la reivindicación 1, en el que al menos una de la primera capa y la segunda capa comprende adicionalmente al menos una célula diferenciada o precursora; o en el que al menos una de la primera capa y la segunda capa comprende adicionalmente al menos una molécula biológicamente activa seleccionada entre el grupo que consiste en fármacos, agentes esclerosantes, enzimas, hormonas, citoquinas, factores estimuladores de colonias, antígenos de vacuna, anticuerpos, factores de coagulación, factores de angiogénesis, proteínas reguladoras, factores de transcripción, receptores, proteínas estructurales, agentes terapéuticos de ácidos nucleicos, y combinaciones de los mismos.
10. El injerto de tejido de la reivindicación 1, con la primera capa comprendiendo una matriz extracelular y la al menos una fibra reforzando la matriz extracelular; la segunda capa comprendiendo opcionalmente matriz extracelular, o en el que, opcionalmente, la matriz extracelular está descelularizada.
11. El injerto de tejido de la reivindicación 1, en el que la segunda capa comprende un material sintético remodelable sustancialmente biocompatible; en el que, opcionalmente, la segunda capa comprende una malla de material sintético.
12. El injerto de tejido de la reivindicación 1, en el que la fibra comprende un material natural o sintético.
13. El injerto de tejido de la reivindicación 1, en el que la primera capa comprende un material de colágeno obtenido a partir de mamífero o a base de plantas.
14. El injerto de tejido de la reivindicación 1, en el que la al menos una fibra es radio-opaca para permitir una evaluación de la ubicación, integridad, y/o deformación del tejido en un sistema vivo.
15. Un procedimiento de construcción de un injerto de tejido biocompatible que comprende:
 - proporcionar un injerto de tejido que incluya una primera capa de un material de colágeno biorremodelable y una segunda capa de material remodelable o sustancialmente remodelable sintético o natural biocompatible; y
 - suturar al menos una fibra en al menos una de las capas en un patrón de refuerzo para mitigar el desgarro del injerto, aumentar la retención de la fijación del injerto, y/o limitar el estiramiento cíclico del injerto y mantener sustancialmente estas propiedades después de la degradación enzimática parcial del injerto mientras que una o

más de sus capas se remodela, teniendo la al menos una fibra un extremo libre que se extiende más allá de una superficie periférica del injerto y que es eficaz para asegurar el injerto a un tejido huésped.



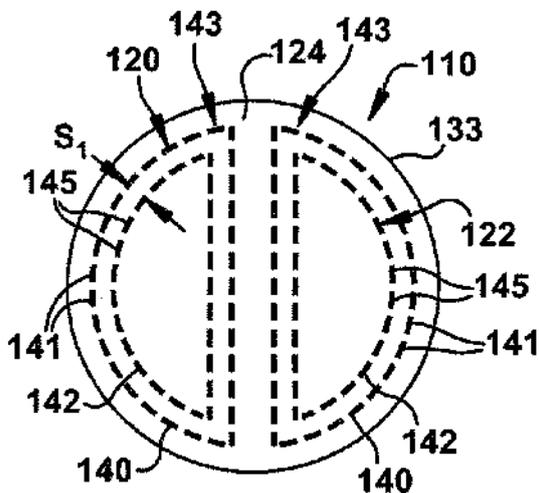


Fig. 3A

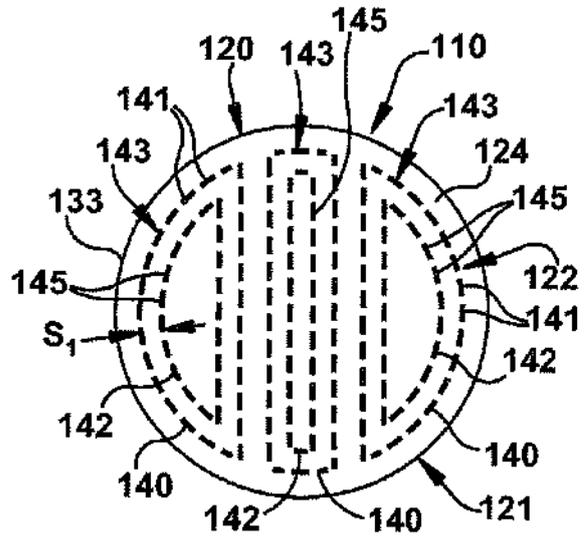


Fig. 3B

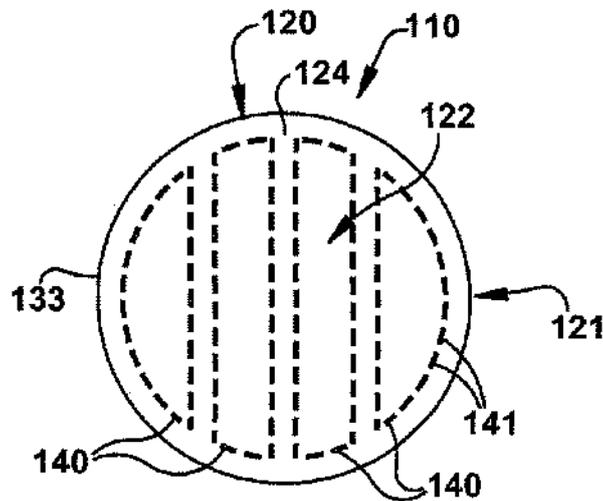
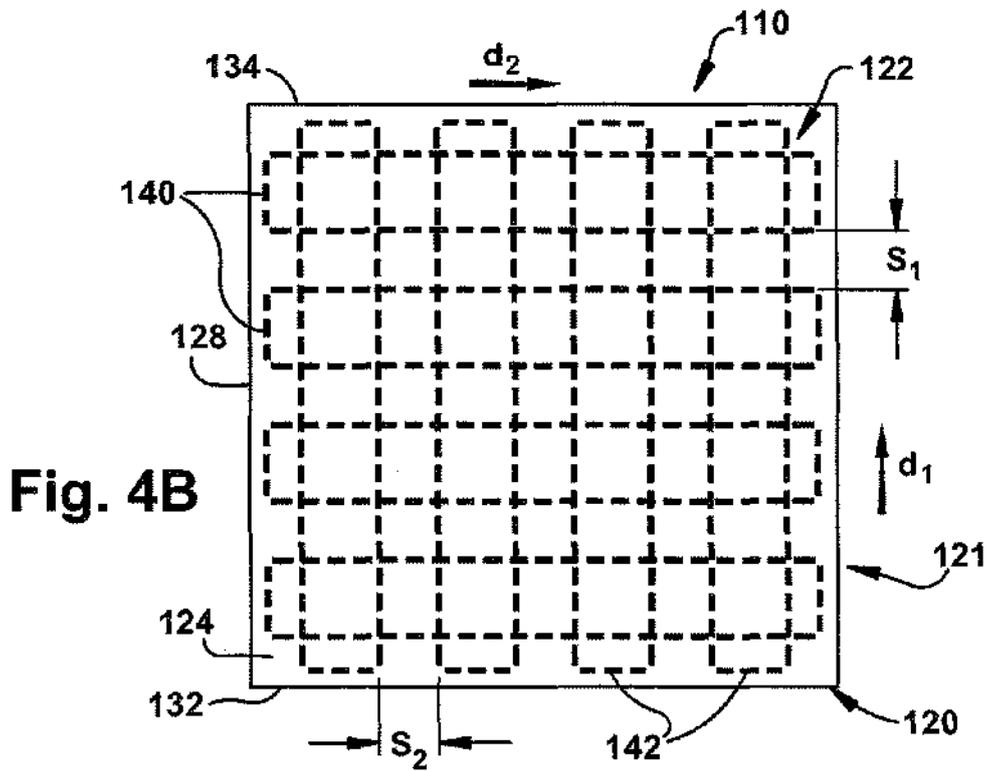
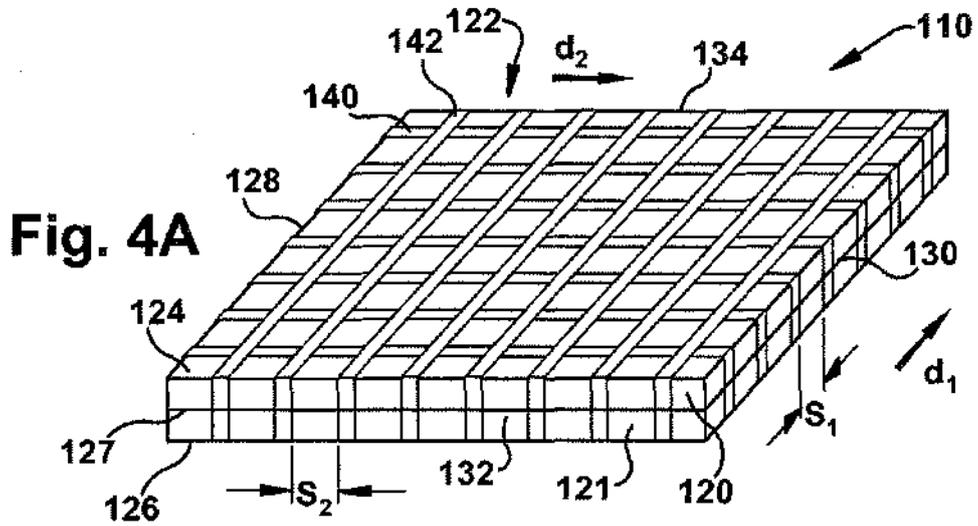


Fig. 3C



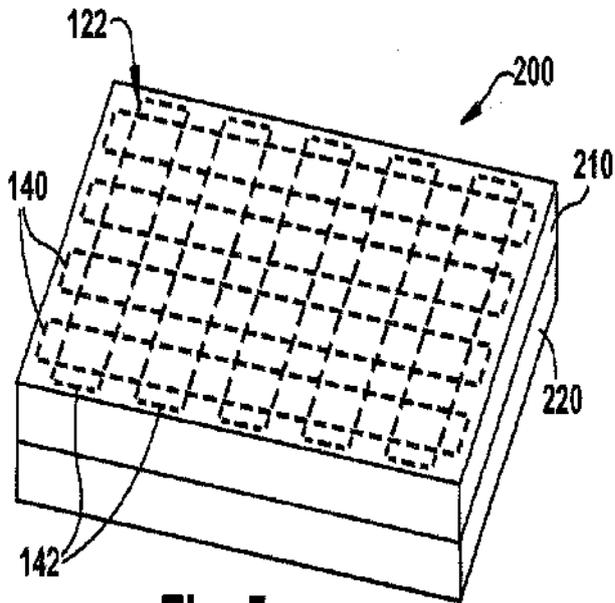


Fig. 5

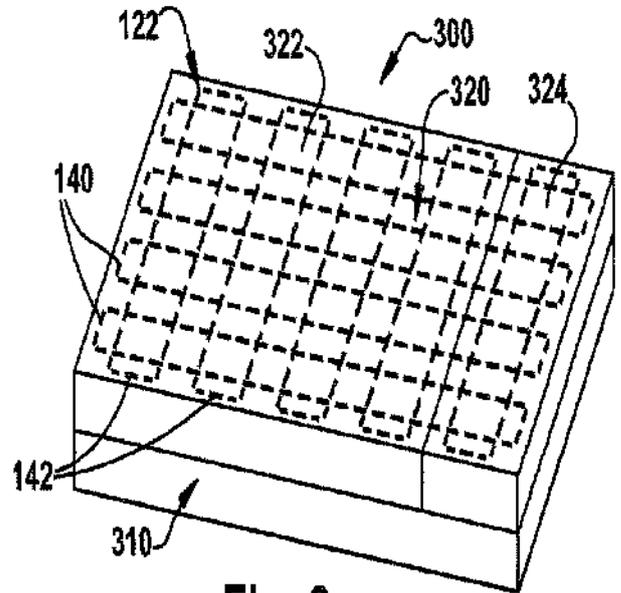


Fig. 6

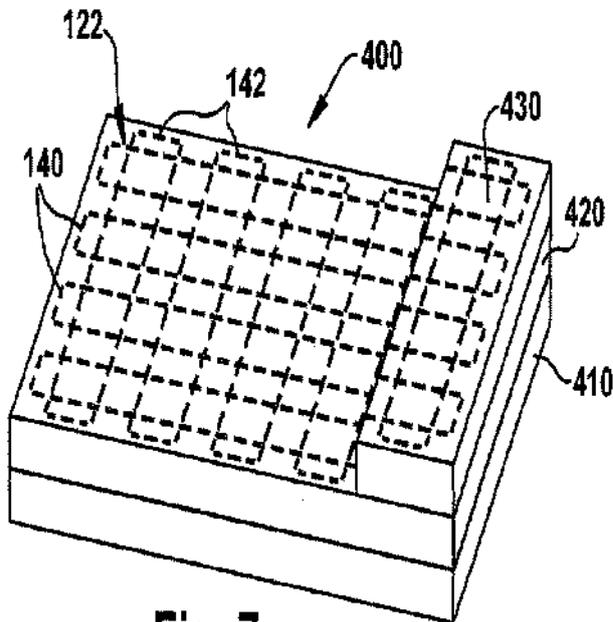


Fig. 7

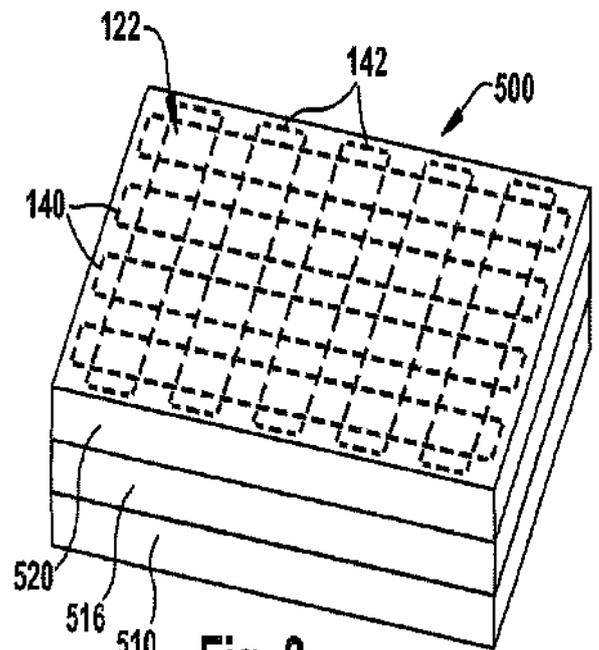


Fig. 8

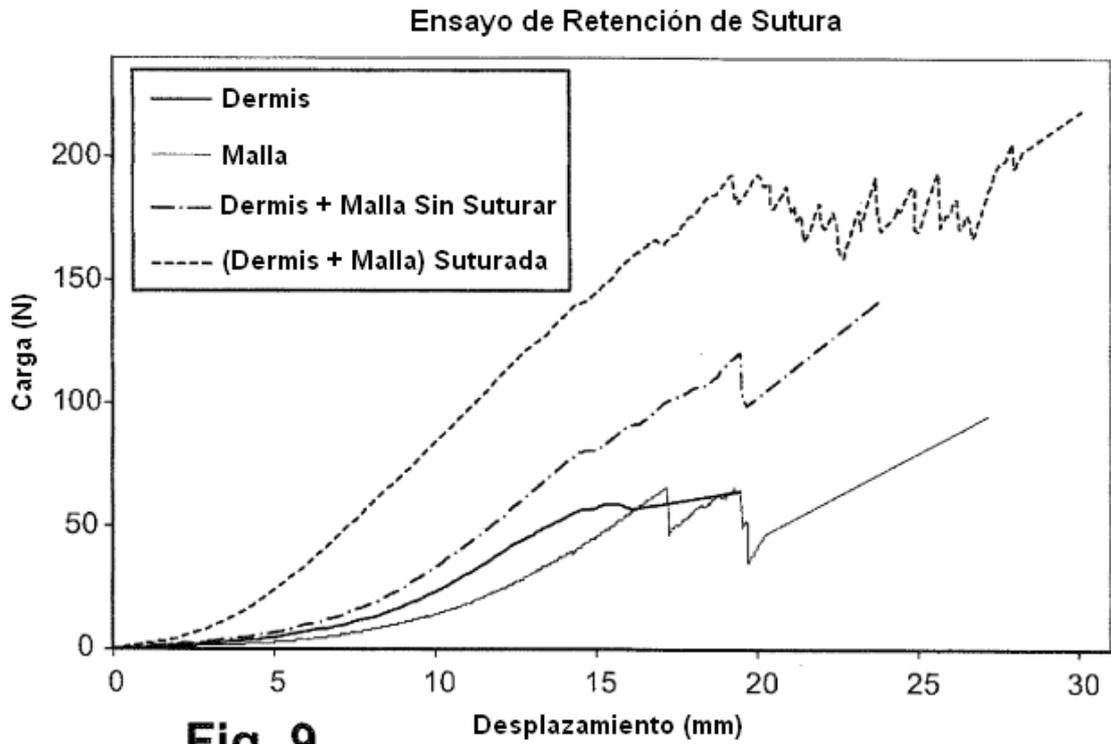


Fig. 9

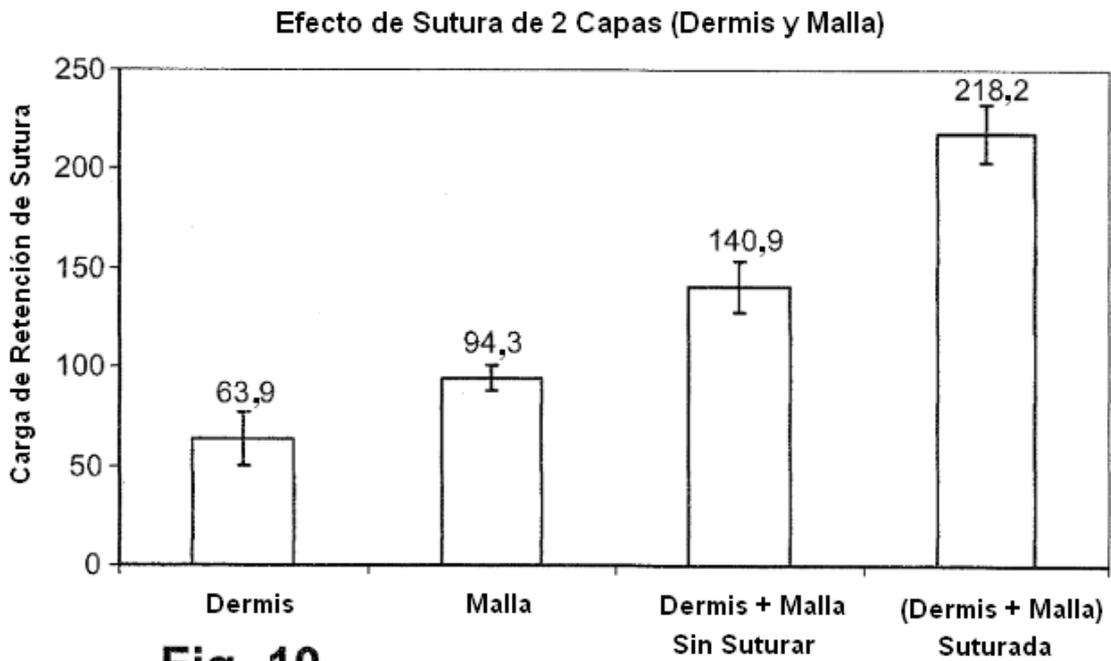


Fig. 10

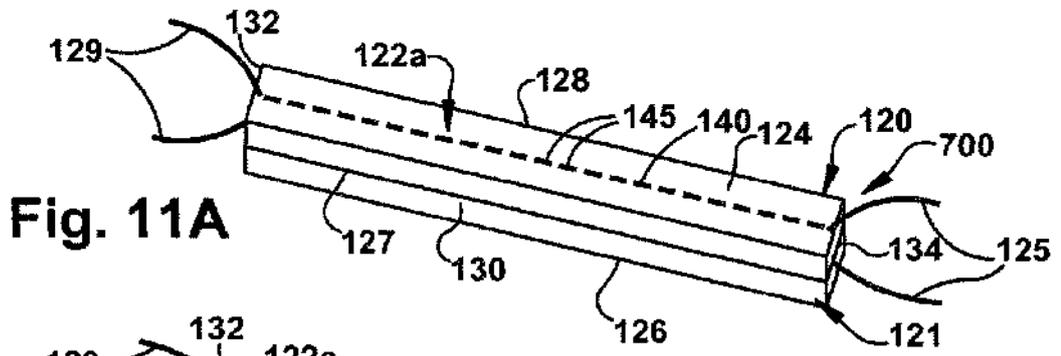


Fig. 11A

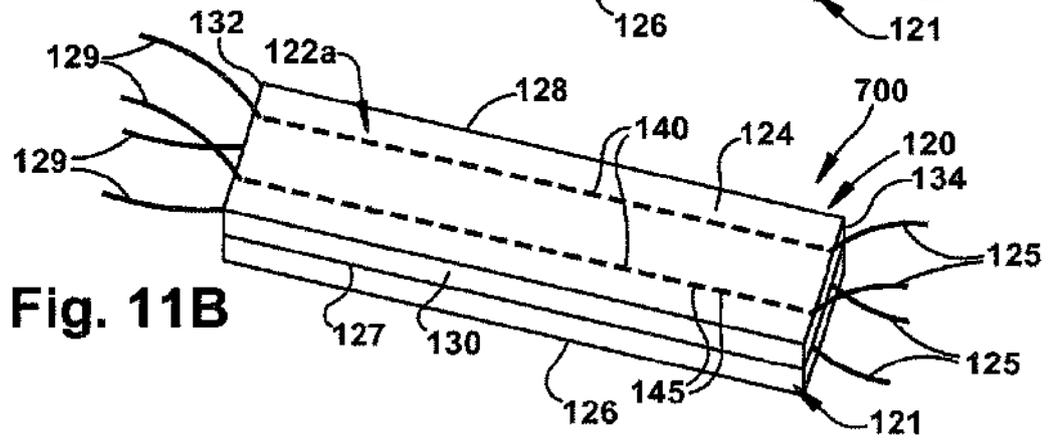


Fig. 11B

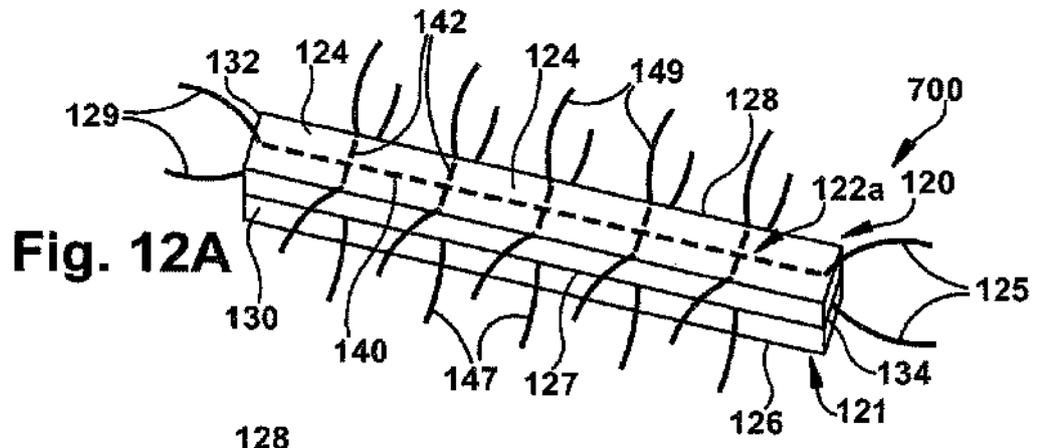


Fig. 12A

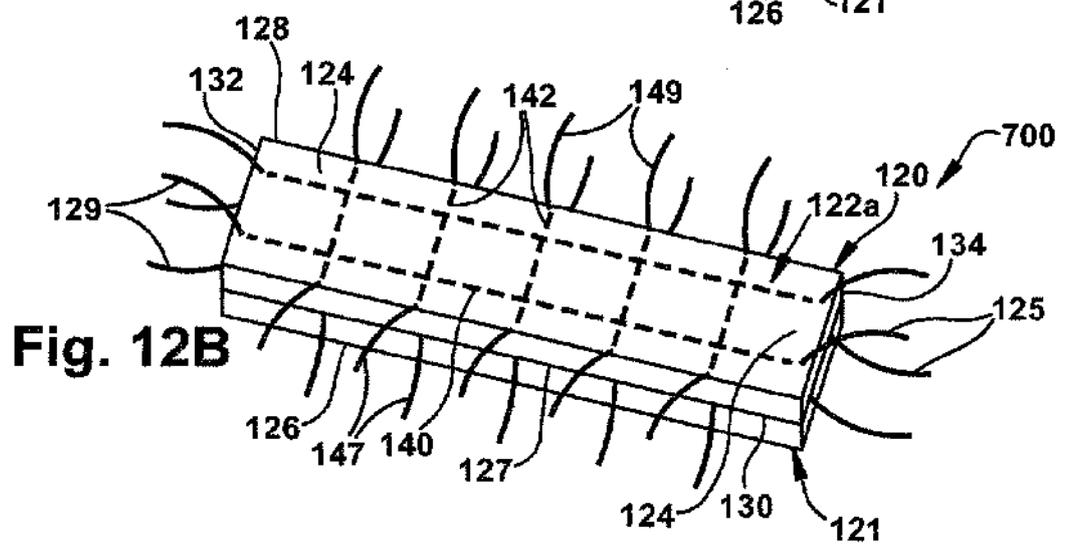


Fig. 12B

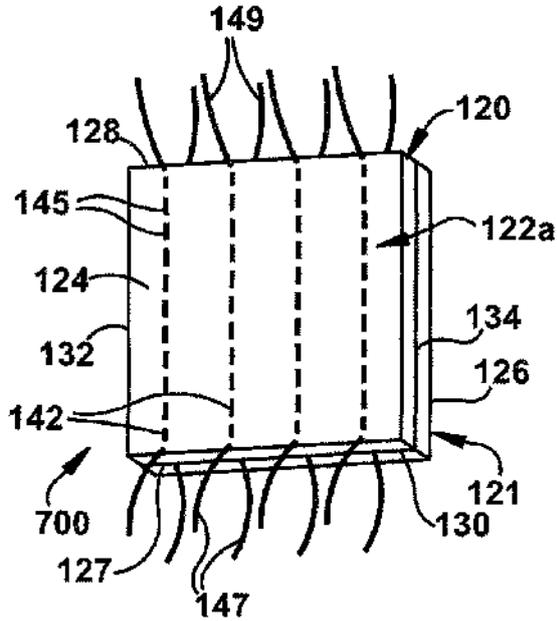


Fig. 13

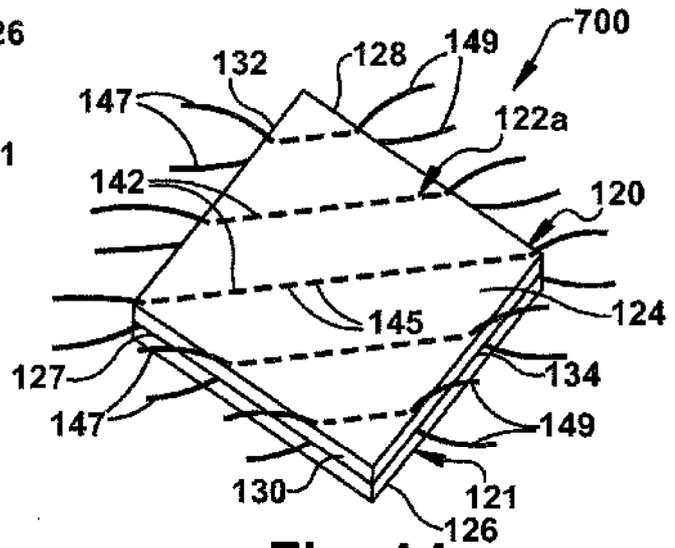


Fig. 14

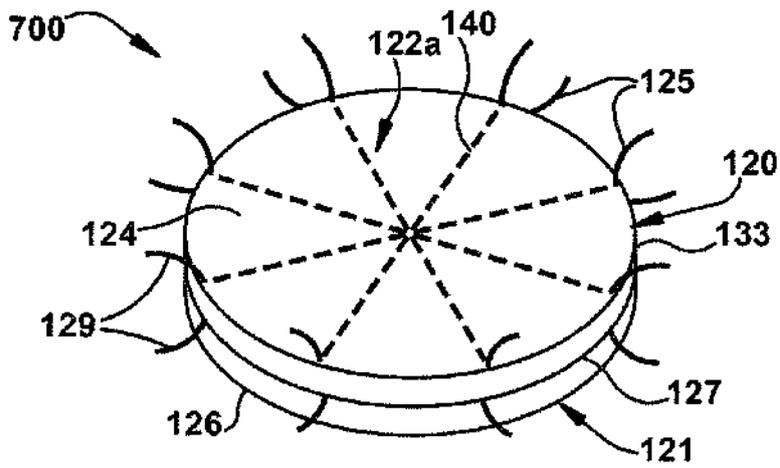


Fig. 15

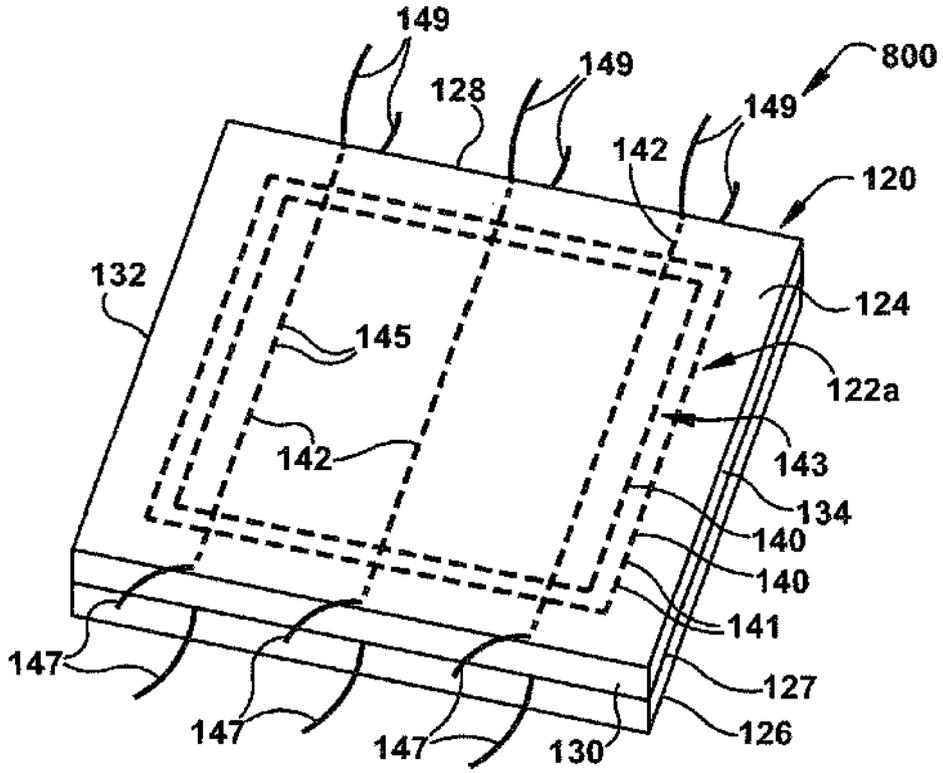


Fig. 16A

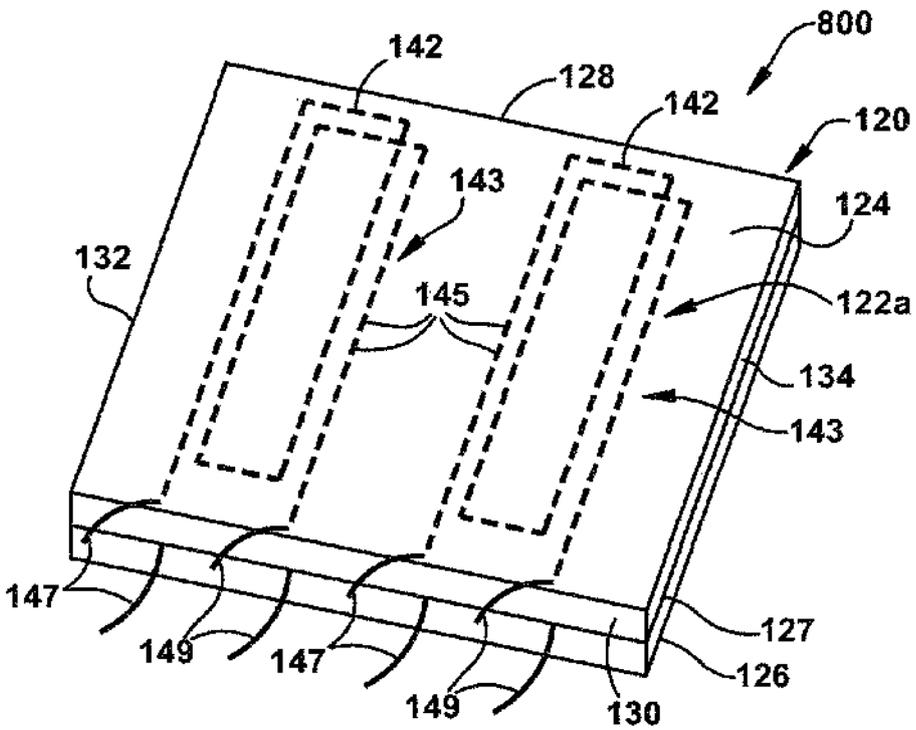


Fig. 16B

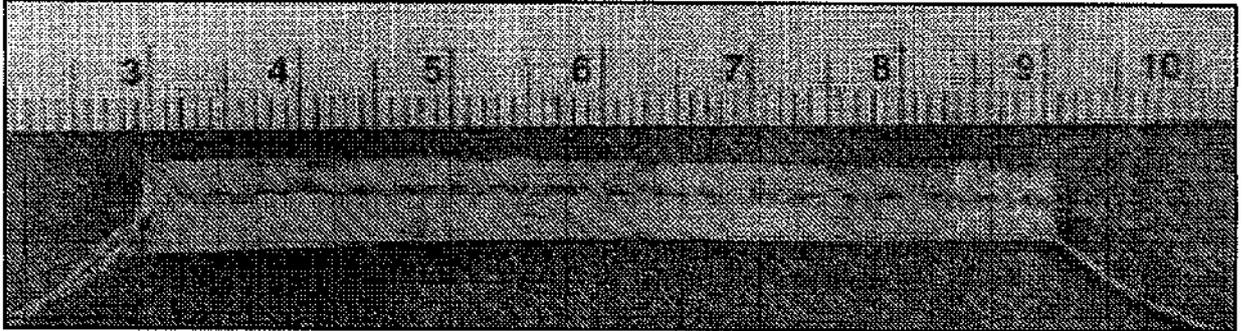


Fig. 17



Fig. 18A



Fig. 18B

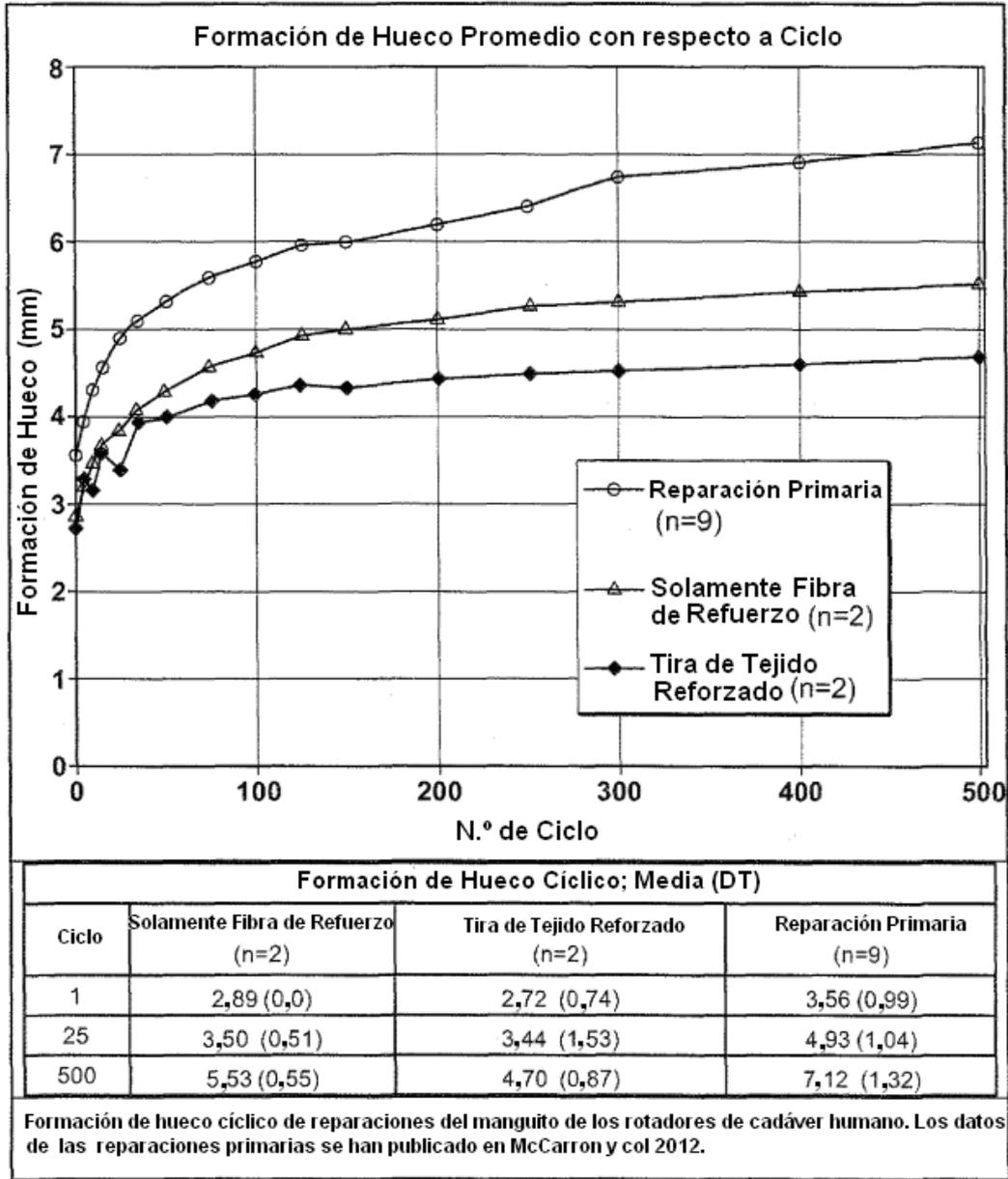


Fig. 19

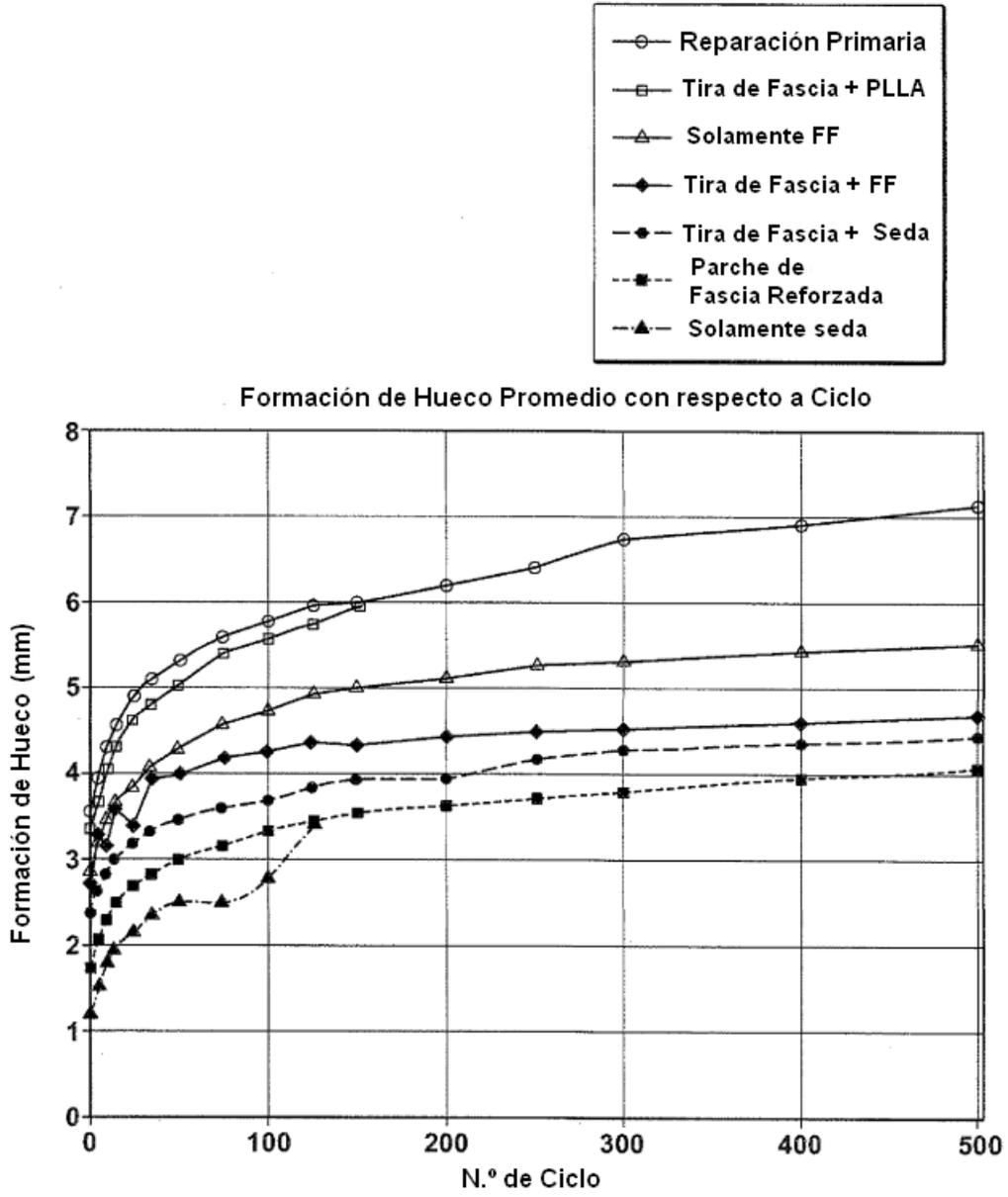


Fig. 20

