

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 913**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 35/12</b>	(2015.01)
<b>A61L 27/40</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/54</b>	(2006.01)
<b>A61F 2/08</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2009 PCT/US2009/038570**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2009 WO09120966**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2009 E 09724439 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2271354**

54 Título: **Injerto de tejido reforzado**

30 Prioridad:

**27.03.2008 US 40066 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.11.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DERWIN, KATHLEEN;  
AURORA, AMIT;  
IANNOTTI, JOSEPH, P. y  
MCCARRON, JESSE, A.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 641 913 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**

La presente invención está dirigida a injertos de tejido y, en particular, está dirigida a un injerto de tejido reforzado.

5 **Antecedentes de la invención**

El tratamiento actual para los desgarros del manguito de los rotadores es suturar el tendón desgarrado de nuevo al hueso de la cabeza del húmero. Las suturas mantienen el tendón en contacto con el hueso, preferentemente con la suficiente longitud para que el tendón cicatrice en el hueso, y forman un puente que restablecerá la conexión tendón-hueso y restaurará la función normal. Las suturas que se usan poseen la suficiente resistencia a la tracción para retener el tendón y el hueso juntos durante el proceso de cicatrización. Sin embargo, el tendón es un tejido fibroso que puede desgarrarse por las suturas. Las suturas pueden alinearse con la estructura fascicular del tendón y desgarrarse a través de la misma con la suficiente fuerza de tracción deshaciendo la reparación quirúrgica antes de que la cicatrización del tendón al hueso esté completa. Las suturas también pueden desgarrarse a través del hueso con la fuerza suficiente, especialmente en sujetos ancianos que forman la mayor parte de los pacientes con desgarros del manguito de los rotadores y cuyos huesos tienden a ser más osteoporóticos.

**Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a un injerto de tejido reforzado biocompatible como se define en las reivindicaciones adjuntas a la presente descripción. El injerto de tejido incluye un parche de matriz extracelular (ECM) y un medio para reforzar el injerto para mitigar el desgarro del injerto y/o para mejorar la retención de fijación del injerto cuando se fija o se sujeta al tejido tratado. El medio de refuerzo incluye una fibra cosida en el parche ECM en un patrón de refuerzo. La fibra puede estar formada por un material biocompatible y tener un alto módulo de elasticidad y carga de rotura. Ejemplos de materiales biocompatibles que pueden usarse para formar la fibra incluyen seda, seda libre de sericina, fibroína de seda modificada, poliésteres, tales como el poli (ácido glicólico) (PGA), poli (ácido láctico) (PLA), ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), polietilenglicol (PEG), polihidroxialcanoatos (PHA), tereftalato de polietileno (PET), polietileno de uso médico, tal como polietileno (UHMWPE), mezclas de los mismos, y copolímeros de los mismos, así como otros materiales biocompatibles que se usan habitualmente en la formación de fibras biocompatibles para aplicaciones médicas *in vivo*.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un injerto de tejido biocompatible que incluye un parche de fascia y al menos una fibra cosida en el parche en un patrón de refuerzo para mitigar el desgarro y/o mejorar la retención de fijación del parche.

En el presente documento también se desvela un procedimiento para construir un injerto de tejido biocompatible que incluye proporcionar un parche de matriz extracelular y coser al menos una fibra en el parche en un patrón de refuerzo para mitigar el desgarro y/o mejorar la retención de fijación del parche.

En el presente documento también se desvela un procedimiento para reparar tejido en un sujeto que incluye administrar al tejido un injerto de tejido biodegradable. El injerto de tejido biocompatible incluye un parche de matriz extracelular y al menos una fibra cosida en el parche para mitigar el desgarro y/o mejorar la retención de fijación del parche.

**Breve descripción de los dibujos**

Las anteriores y otras características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la materia a la que se refiere la presente invención tras leer la siguiente descripción con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

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

la figura 2 es una vista desde arriba de un injerto de tejido que tiene un medio de refuerzo de acuerdo con otra realización de la presente invención;

la figura 3a es una vista desde arriba de un injerto de tejido que tiene un medio de refuerzo de acuerdo con otra realización más de la presente invención;

la figura 3b es una vista desde arriba de un injerto de tejido que tiene un medio de refuerzo de acuerdo con otra realización más de la presente invención;

la figura 3c es una vista desde arriba de un injerto de tejido que tiene un medio de refuerzo de acuerdo con otra realización más de la presente invención;

la figura 4a es una ilustración esquemática de un injerto de tejido que tiene un medio de refuerzo de acuerdo con otra realización más de la presente invención;

la figura 4b es una vista desde arriba de un injerto de tejido que tiene un medio de refuerzo de acuerdo con otra realización más de la presente invención;

la figura 5a es una ilustración esquemática de una fibra de un injerto de tejido de acuerdo con otra realización más de la presente invención;

la figura 5b es una gráfica que ilustra la resistencia de retención de sutura uniaxial de injertos de tejido no reforzados y reforzados;

5 la figura 6 es una gráfica que ilustra la resistencia de retención de sutura multidireccional de injertos de tejido no reforzados y reforzados;

la figura 7 es una gráfica que ilustra la resistencia de retención de sutura multidireccional de injertos de tejido no reforzados y reforzados antes y después de 21 días de incubación en 1x PBS (pH=7,4) a 37 °C;

10 la figura 8 es una gráfica que ilustra representaciones gráficas de carga-desplazamiento de injertos de tejido no reforzados e injertos de tejido reforzados usando diferentes diseños de costura y probados usando un ensayo de estallido con esfera multidireccional;

la figura 9 es una gráfica que ilustra representaciones gráficas de carga-desplazamiento de injertos de tejido no reforzados e injertos de tejido reforzados usando diferentes diseños de costura probados en tensión uniaxial con constricción lateral;

15 la figura 10 es una gráfica que ilustra la resistencia de retención de sutura uniaxial de injertos de tejido no reforzados y reforzados usando un diseño de costura periférica;

la figura 11 es una gráfica que ilustra la resistencia de retención de sutura multidireccional de injertos de tejido no reforzados y reforzados usando un diseño de costura periférica;

20 la figura 12 es una gráfica que ilustra la resistencia de retención de sutura uniaxial de injertos de tejidos no reforzados y reforzados usando un diseño de costura de trama cruzada rectangular;

la figura 13 es una gráfica que ilustra el alargamiento cíclico durante la carga de fatiga uniaxial de injertos de tejido no reforzados y reforzados usando un diseño de costura de trama cruzada rectangular;

la figura 14 es una ilustración esquemática de procedimientos de fijación ósea para injertos no reforzados y reforzados;

25 la figura 15 es una gráfica que ilustra la carga de rotura de injertos de tejido no reforzados y reforzados para diversos procedimientos de fijación ósea;

la figura 16 es una gráfica que ilustra la fluencia cíclica de injertos de tejido no reforzados y reforzados para diversos procedimientos de fijación ósea;

30 la figura 17 es una gráfica que ilustra la curva de carga-desplazamiento uniaxial de injertos de tejido reforzados para diversos procedimientos de fijación ósea;

la figura 18 es una gráfica que ilustra la resistencia de retención de sutura uniaxial de injertos de tejido no reforzados e injertos de tejido reforzados con fibras reabsorbibles y no reabsorbibles; y

la figura 19 es una gráfica que ilustra las curvas de carga-desplazamiento uniaxiales de injertos de tejido reforzados con fibras reabsorbibles y no reabsorbibles.

### 35 **Descripción detallada**

La presente invención está dirigida a injertos de tejido y, en particular, está dirigida a un injerto de tejido reforzado con fibra con propiedades de retención de fijación mejoradas. El injerto de tejido puede usarse para tratar un defecto de tejido de un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano), tal como un defecto musculoesquelético o en reparaciones de tendón a hueso (*por ejemplo*, lesión del manguito de los rotadores) o reparaciones de tejidos blandos, tal como la reparación de músculos lacerados, transferencias musculares o su uso en el refuerzo de tendones. El injerto de tejido también puede usarse como un material de puente en un sujeto en caso de que el hueco entre un tendón y el hueso asociado sea demasiado grande para repararse convencionalmente. El injerto de tejido puede incorporarse entre la superficie de contacto hueso-tendón y fijarse al hueso y el tendón para reparar un hueco o desgarró.

45 El injerto de tejido de acuerdo con la presente invención incluye un parche de matriz extracelular (ECM) y un medio de refuerzo como se define en las reivindicaciones adjuntas a la presente descripción. La ECM puede obtenerse de cualquier ECM de mamífero, tal como la fascia, y en particular, la fascia lata de seres humanos. La ECM puede obtenerse de otros materiales de tejido conjuntivo, tales como la dermis, siempre y cuando la ECM sea biocompatible con el sitio diana o la lesión de tejido tratada en el sujeto o ambos. La ECM también puede obtenerse, por ejemplo, de otros tejidos y/u otros materiales tales como colágeno, piel, hueso, cartílago articular, menisco, miocardio, periostio, arteria, vena, estómago, intestino grueso, intestino delgado, diafragma, tendón, ligamento, tejido neural, músculo estriado, músculo liso, vejiga, uréter, fascia de pared abdominal, y combinaciones de los mismos.

50 La ECM usada para formar el injerto de tejido puede obtenerse directamente de tejido de mamífero (tal como un autoinjerto, un aloinjerto o un xenoinjerto). Estos tejidos pueden obtenerse de los pacientes en el momento de la cirugía o de una fuente comercial, tal como una compañía de dispositivos médicos de banco de tejidos. Las ECM obtenidas de bancos de tejidos y otras fuentes comerciales pueden formarse usando técnicas de procesamiento patentadas o modificadas por técnicas de procesamiento adicionales antes de usarse. En un ejemplo, estas técnicas pueden usarse para eliminar células y otros agentes potencialmente infecciosos de la ECM.

55 El medio de refuerzo puede incluir cualquier estructura o material que se aplique a la ECM, que sea capaz de mitigar el desgarró del injerto cuando el injerto se fija al tejido tratado, y/o sea capaz de aumentar o mejorar las propiedades de retención de fijación del injerto de tejido más allá de lo que está presente en un parche de la ECM solo. Las propiedades de retención de fijación pueden adaptarse para aumentar la capacidad del injerto para permanecer sujeto a estructuras anatómicas, tales como hueso y tejidos blandos, cuando se usan para tratar un defecto del

tejido. El injerto puede sujetarse a estas estructuras anatómicas mediante, por ejemplo, tejedura, tornillos, grapas, suturas, clavijas, varillas, otros medios de fijación mecánicos o químicos o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el injerto puede sujetarse al tejido tratado a través de diferentes configuraciones de sutura, tales como un brazalete masivo, sutura con punto colchonero y sutura simple, y diferentes técnicas de fijación, tales como fijación de tornillos Synthes o de tornillos de biotodosis y anclajes de sutura con puntos tipo Krakow.

El medio de refuerzo incluye un hilo o unas hebras de fibra(s) que se cosen en un patrón de refuerzo en el parche de ECM. La fibra cosida en un patrón de refuerzo puede aumentar las propiedades de fijación del injerto de tejido, lo que dará como resultado un injerto de tejido que tiene propiedades mecánicas mejoradas para la implantación y reparación de defectos anatómicos en un sujeto. El patrón de refuerzo puede incluir cualquier patrón de costura que mitigue el desgarro y/o mejore las propiedades de retención de fijación del injerto de tejido cuando se administra a un sujeto que se está tratando. Por ejemplo, el patrón de costura puede incluir uno o más patrones de costura en general concéntricos, periféricos o de trama cruzada.

La fibra puede mejorar la retención de fijación del injerto de tejido una vez cosida en el injerto. La fibra puede estar formada por un material biocompatible que sea bioreabsorbible, biodegradable o no reabsorbible. El término bioreabsorbible se usa en el presente documento para significar que el material se degrada en unos componentes que pueden reabsorberse por el cuerpo y que pueden ser, además, biodegradables. Los materiales biodegradables son capaces de degradarse mediante procesos biológicos activos, tales como la escisión enzimática.

Un ejemplo de un material biocompatible que puede usarse para formar la fibra es la seda. La seda puede incluir, por ejemplo, fibroína de seda libre de sericina o fibroína de seda modificada con una secuencia peptídica que secuestra factores de crecimiento *in vivo*, tal como se desvela en la patente de Estados Unidos nº. 6.902.932. Las fibras también pueden estar formadas por polímeros biodegradables incluyendo poli (ácido glicólico) (PGA), poli (ácido láctico) (PLA), poli (ácido láctico co-glicólico) (PLGA), 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 cubierta de fibras de PLA reforzadas. El PGA y el PLA pueden obtenerse, por ejemplo, de Concordia Fibers en Coventry, RI. Otros ejemplos de polímeros biocompatibles que pueden usarse 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 alto (UHMWPE). Se apreciará que la fibra biocompatible puede estar formada por otros materiales biocompatibles, tales como otros materiales biocompatibles que se usan habitualmente en la formación de fibras biocompatibles para aplicaciones médicas *in vivo*.

Independientemente del material usado para la fibra del medio de refuerzo, la fibra debe mostrar un alto módulo de elasticidad y una carga de rotura adaptada para cumplir el criterio de diseño específico correspondiente con los requisitos de resistencia *in vivo* del tejido tratado. Por ejemplo, los parches reforzados usados para el tratamiento de lesiones grandes y masivas de los manguitos de los rotadores debe mostrar unas cargas de rotura de más de aproximadamente 250 Newton (N) en un momento de la implantación, y de más de aproximadamente 150 N después de aproximadamente una semana de la implantación *in vivo*. Como alternativa, puede ser necesario que los parches de refuerzo usados para el tratamiento de tejidos que experimentan menores cargas naturales muestren cargas de rotura de aproximadamente 30 N a aproximadamente 50 N. Se entenderá, sin embargo, que las fibras, su diseño de costura (es decir, el patrón de refuerzo), o la ECM específica puedan adaptarse para producir cargas de rotura del parche de ECM reforzado con fibra en proporción a cualquier tejido tratado dentro del cuerpo.

En un aspecto de la invención, las fibras y/o la ECM pueden modificarse mecánica, química o biológicamente para mejorar la adherencia entre las fibras y la ECM para sujetar aún más las fibras a la ECM. Esta modificación puede producirse antes o después de que las fibras se incorporen en la ECM. Esta modificación puede realizarse sobre una parte de o sustancialmente en todas las fibras cosidas o la ECM o ambas. Durante la carga del injerto de tejido, las fibras pueden comenzar a desplazarse en relación con la ECM y, en última instancia, pueden deslizarse completamente fuera de la ECM y convertirse en los componentes de soporte de carga principales de la construcción de tejido reforzada. Por lo tanto, resulta deseable mitigar o evitar el deslizamiento de las fibras con el fin de garantizar que las cargas útiles se soporten por todo el injerto y no solo por las fibras. Las características de adherencia de las fibras pueden mejorarse mediante ablación a través de luz ultravioleta (UV) o infrarroja (IR), reticulación UV o reticulación química, ataque por plasma, ataque por iones, recubrimiento de las fibras con microesferas, aplicación de bioadhesivos o combinaciones de los mismos. Estos tratamientos pueden, asimismo, realizarse en la ECM.

En otro aspecto de la invención, la ECM puede procesarse para llegar a descélularizarse. Una vez descélularizada, pueden sembrarse células en la ECM descélularizada que mejoran el potencial terapéutico del injerto de tejido. Por ejemplo, la ECM puede sembrarse con una pluralidad de células progenitoras que llegan a dispersarse en la ECM. En la técnica se conocen ejemplos de células progenitoras y pueden incluir células progenitoras derivadas de la médula ósea, células madre hematopoyéticas, células progenitoras endoteliales, células madre mesenquimales, células progenitoras adultas multipotentes (MAPC), células madre embrionarias, células estromales, células madre, condrocitos, osteoblastos y tenocitos. Las células progenitoras pueden ser autólogas, alogénicas, xenogénicas o una combinación de las mismas. Las células progenitoras también pueden modificarse genéticamente. Las células modificadas genéticamente pueden incluir células que se transfectan 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 ECM puede incluir, adicional u opcionalmente, al menos una molécula biológicamente activa dispersada o sembrada en la misma. Puede seleccionarse cualquier molécula biológicamente activa deseada para impregnar en la ECM. Por ejemplo, la molécula biológicamente activa puede incluir enzimas, hormonas, citoquinas, factores estimuladores de colonias, antígenos de vacunas, anticuerpos, factores de coagulación, factores de angiogénesis, proteínas reguladoras, factores de transcripción, receptores y proteínas estructurales. La molécula biológicamente activa puede elegirse en función de dónde vaya a localizarse el injerto musculoesquelético en el sujeto o las necesidades fisiológicas 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- $\beta$ , VEGF, bFGF, BMP o combinaciones de los mismos.

Opcionalmente, puede incorporarse un ácido hialurónico (HA) de alto peso molecular (por ejemplo, superior a aproximadamente 250 kDa) en el injerto de tejido antes, durante o después de coser 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 promover la angiogénesis, lo que promovería la integración de la ECM con los tejidos del huésped subyacentes.

El HA de alto peso molecular puede reticularse dentro de la ECM para mitigar la difusión del HA desde la ECM. El HA de alto peso molecular reticulado puede retenerse en la ECM durante períodos prolongados *in vitro*. Un ejemplo de un material de HA reticulado que puede usarse en esta aplicación se prepara sustituyendo fracciones de tiramina sobre las cadenas de HA y, a continuación, enlazando tiraminas para formar enlaces de ditiramina entre las cadenas de HA, reticulando o gelificando con eficacia el HA en la ECM. En la patente de Estados Unidos n.º 6.982.298 y en las publicaciones de solicitud de Estados Unidos números 2004/0147673, 2005/0265959 y 2006/0084759 se desvelan ejemplos de la composición y la química del HA reticulado mediante ditiramina. La tasa de sustitución de tiramina en las moléculas de HA puede ser de aproximadamente un cinco por ciento en función de los sitios de sustitución disponibles como se desvela en las publicaciones mencionadas anteriormente.

El TS-HA puede impregnarse en la ECM y, a continuación, inmovilizarse dentro de la ECM mediante la reticulación de los aductos de tiramina para formar enlaces de ditiramina, produciendo de este modo una red macromolecular de HA reticulado. El TS-HA puede impregnarse en la ECM antes o después de coser la ECM.

El TS-HA puede usarse para unir dominios funcionales de fibronectina (FNfDs) a la ECM con el fin de promover aún más la curación, migración celular y capacidades antiinflamatorias. Los FNfDs 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 FNfDs pueden, por ejemplo, constituir el péptido de fibronectina "P - 12" con una tirosina C-terminal para permitir que se reticule a TS-HA.

En la figura 1 se ilustra un ejemplo de un injerto de tejido de acuerdo con la presente invención. El injerto 10 de tejido incluye un parche o tira de ECM reforzada que puede usarse para aumentar una reparación del tendón o del músculo al hueso en, por ejemplo, una lesión del manguito de los rotadores. El injerto 10 de tejido incluye un parche 20 de ECM y un medio 22 para reforzar el parche.

El parche 20 que se ilustra tiene una forma de tira en general rectangular (por ejemplo, de aproximadamente 5 cm de largo por aproximadamente 2 cm de ancho), aunque el parche puede tener otras formas, tales como una forma elíptica, una forma circular, una forma cuadrada, etc. (por ejemplo, figuras 2, 3, 4). El parche 20 incluye una superficie 24 superior y una superficie 26 inferior sustancialmente paralela separada de la superficie superior. Un primer lado 28 y un segundo lado 30 conectan la superficie 24 superior a la superficie 26 inferior. Los lados 28, 30 primero y segundo se extienden en general paralelos entre sí. El parche 20 incluye además una superficie 32 delantera y una superficie 34 trasera que conectan el primer lado 28 al segundo lado 30. Las superficies 32, 34 delantera y trasera se extienden en general paralelas entre sí.

El medio 22 de refuerzo incluye al menos una fibra dispuesta o proporcionada dentro del parche 20 mediante, por ejemplo, técnicas de costura convencionales. Por costura se entiende que al menos una fibra del medio 22 de refuerzo se cose en el parche 20 de tal manera que cada punto del medio de refuerzo se extiende entre y a través tanto de la superficie 24 superior como de la superficie 26 inferior del parche 20 para sujetar firmemente el medio de refuerzo al parche.

El medio 22 de refuerzo muestra una configuración o patrón de refuerzo que aumenta las propiedades de fijación del parche 20. Una configuración de este tipo se ilustra en la figura 1, en la que las fibras 40, 42 primera y segunda se cosen en el parche 20 en configuraciones geométricamente concéntricas. Además o como alternativa, las líneas de puntos de las fibras pueden colocarse más alejadas de los bordes del parche 20 para retrasar, mitigar o evitar el deslizamiento de las fibras 40, 42 dentro del parche 20. Aunque la figura 1 ilustra dos fibras en un patrón geométricamente concéntrico, se entenderá que pueden coserse más o menos fibras en el parche en un patrón geométricamente concéntrico. Además, se apreciará que pueden coserse fibras adicionales en el parche 20 de ECM en otros patrones de refuerzo.

5 Como se muestra en la figura 1, la primera fibra 40 puede extenderse sustancialmente paralela a, y separarse hacia dentro desde, la periferia del parche 20. A modo de ejemplo, la primera fibra 40 puede extenderse sustancialmente paralela a los lados 28, 30 primero y segundo y las superficies 32, 34 delantera y trasera del parche 20, de tal manera que la primera fibra 40 muestra una configuración en general rectangular. La primera fibra 40 puede comprender una pluralidad de puntos 41 interconectados. Los extremos de la fibra 40 pueden coserse juntos (no mostrados) para formar una construcción de costura continua.

10 La segunda fibra 42 puede extenderse sustancialmente paralela a la primera fibra 40 y estar dispuesta radialmente hacia dentro de la primera fibra 40 dentro del parche 20. En esta configuración, las fibras 40, 42 primera y segunda forman, en general, una construcción geoméricamente concéntrica en una orientación de doble paso periférica. La segunda fibra 42 puede comprender una pluralidad de puntos 43 interconectados. La segunda fibra puede separarse de manera sustancialmente uniforme hacia dentro de la primera fibra 40 por un hueco indicado por "s<sub>1</sub>". El hueco s<sub>1</sub> puede ser, por ejemplo, del orden de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 3 mm (*por ejemplo*, aproximadamente 2 mm), aunque se conciben otras configuraciones de espaciamento. Se apreciará que, aunque el hueco s<sub>1</sub> entre las fibras 40 y 42 es sustancialmente uniforme, el hueco s<sub>1</sub> puede variar dependiendo del patrón de refuerzo en el que se cosen las fibras 40 y 42. Los extremos de la segunda fibra 42, como la primera fibra 40, pueden coserse juntos (no mostrados) para formar una construcción de costura continua.

20 La primera fibra 40 y la segunda fibra 42 pueden coserse en la ECM de manera que el número de puntos por pulgada (2,54 cm) sea, por ejemplo, de aproximadamente 10 puntos por pulgada (2,54 cm) a aproximadamente 20 puntos por pulgada (2,54 cm) (*por ejemplo*, aproximadamente 15 puntos por pulgada (2,54 cm)). En general, cuantos más puntos por pulgada (2,54 cm), mayor es la resistencia del medio 22 de refuerzo y las propiedades de retención de fijación del injerto 10 de tejido. En algunos ejemplos, sin embargo, puede ser deseable usar menos puntos por pulgada (2,54 cm) para evitar excesivas penetraciones de aguja en la ECM 20, que podrían debilitar potencialmente el injerto 10 de tejido.

25 Otros ejemplos de patrones o configuraciones de costura de refuerzo concéntricos se ilustran en la figura 2 y las figuras 3A-3C. Las configuraciones de la figura 2 y las figuras 3A-3C son similares a la configuración de la figura 1, excepto que, en la figura 2, el parche 20 es sustancialmente circular y, por lo tanto, el medio 22 de refuerzo se proporciona en el parche en una configuración u orientación en general circular. La figura 2 ilustra un ejemplo de un parche 20 que incluye un medio 22 de refuerzo en general concéntrico en una orientación de doble paso periférica. El medio 22 de refuerzo incluye una primera fibra 40 que comprende una pluralidad de puntos 41 interconectados y una segunda fibra 42 que comprende una pluralidad de puntos 43 interconectados. La primera fibra 40 puede extenderse sustancialmente en paralelo a, y separarse hacia dentro de, una superficie 33 periférica del parche 20, de tal manera que la primera fibra tiene una configuración en general circular. La segunda fibra 42 puede extenderse sustancialmente en paralelo a la primera fibra 40 y estar dispuesta radialmente hacia dentro de la primera fibra dentro del parche 20. En esta configuración, las fibras 40, 42 primera y segunda forman una construcción en general concéntrica.

35 La figura 3A ilustra otro ejemplo del medio 22 de refuerzo que comprende dos patrones 43 concéntricos. Cada patrón 43 concéntrico incluye una primera hebra 40 que comprende una pluralidad de puntos 41 interconectados y una segunda hebra 42 que comprende una pluralidad de puntos 43 interconectados. Cada primera fibra 40 puede extenderse sustancialmente en paralelo a, y separarse hacia dentro de, una superficie 33 periférica del parche 20, de tal manera que cada primera fibra tiene una configuración en general circular. Cada segunda fibra 42 puede extenderse sustancialmente en paralelo a la primera fibra 40 y estar dispuesta radialmente hacia dentro de la primera fibra dentro del parche 20. En esta configuración, cada par de fibras 40, 42 primera y segunda forma una construcción en general concéntrica. Aunque los dos patrones 43 concéntricos se ilustran como sustancialmente semicirculares, se comprenderá que cada patrón concéntrico puede mostrar 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 espíritu de la presente invención.

40 La figura 3B ilustra otro ejemplo del medio 22 de refuerzo que comprenden tres patrones 43 concéntricos. Cada patrón 43 concéntrico comprende una primera hebra 40 que comprende una pluralidad de puntos 41 interconectados y una segunda hebra 42 que comprende una pluralidad de puntos 43 interconectados. Cada primera fibra 40 puede extenderse sustancialmente en paralelo a, y separarse hacia dentro de, una superficie 33 periférica del parche 20, de tal manera que cada primera fibra tiene una configuración en general circular. Cada segunda fibra 42 puede extenderse sustancialmente en paralelo a la primera fibra 40 y estar dispuesta radialmente hacia dentro de la primera fibra dentro del parche 20. En esta configuración, cada par de fibras 40, 42 primera y segunda forma una construcción en general concéntrica. Se entenderá que cada patrón concéntrico puede mostrar cualquier construcción 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 espíritu de la presente invención.

50 La figura 3C ilustra otro ejemplo más de un medio 22 de refuerzo que incluye una pluralidad de primeras hebras 40 que comprenden una pluralidad de puntos 41 interconectados pero sin o libres de las segundas hebras 42 concéntricas. En particular, las primeras hebras 40 pueden comprender cuatro primeras hebras discretas sustancialmente paralelas y elípticas. Aunque las cuatro primeras hebras 40 se ilustran como sustancialmente elípticas, se entenderá que cada una de las primeras hebras pueden mostrar construcciones alternativas, tales

como, por ejemplo, rectangular (*por ejemplo*, en una orientación de paso único de cuatro rectángulos), semicircular, circular, triangular o combinaciones de las mismas dentro del espíritu 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 espíritu de la presente invención.

5 La figura 4A es una ilustración esquemática de un injerto 10 de tejido que incluye un parche 20 de ECM y un medio 22 de refuerzo de acuerdo con otro ejemplo de la invención. El medio 22 de refuerzo incluye una pluralidad de primeras fibras 40 y una pluralidad de segundas fibras 42 cosidas en un patrón de trama cruzada a través del parche 20 y entre los lados 28, 30 primero y segundo y las superficies 32, 34 delantera y trasera. Aunque la figura 4A ilustra seis primeras fibras 40 y ocho segundas fibras 42, se entiende que pueden utilizarse más o menos de cada fibra de acuerdo con la presente invención. Las primeras fibras 40 pueden extenderse en una primera dirección, indicada por "d<sub>1</sub>", a través de la superficie 24 superior del parche 20 desde el primer lado 28 al segundo lado 30. Cada una de las primeras fibras 40 pueden extenderse en paralelo entre sí y separarse por un hueco indicado por "s<sub>1</sub>". El hueco s<sub>1</sub> puede ser, por ejemplo, del orden de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 3 mm, aunque se conciben otras configuraciones de espaciamento. El hueco s<sub>1</sub> puede ser uniforme o puede variar entre las primeras fibras 40.

15 Las segundas fibras 42 pueden extenderse en una segunda dirección, indicada por "d<sub>2</sub>", a través de la superficie 24 superior del parche 20 desde la superficie 32 delantera a la superficie 34 trasera. Las direcciones "d<sub>1</sub>" y "d<sub>2</sub>" en las que pueden extenderse las fibras 40, 42 primera y segunda pueden configurarse de tal manera que las primeras fibras y las segundas fibras se orienten perpendicularmente entre sí. Cada una de las segundas fibras 42 pueden extenderse en paralelo entre sí y separarse por un hueco indicado por "s<sub>2</sub>". El hueco s<sub>2</sub> puede ser, por ejemplo, del orden de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 3 mm, aunque el hueco puede tener otras configuraciones de espaciamento. El hueco s<sub>2</sub> puede ser uniforme o puede variar entre las segundas fibras 42. Las segundas fibras 42 están dispuestas de manera superpuesta con respecto a las primeras fibras 40, de tal manera que las primeras fibras están dispuestas entre la superficie 24 superior del parche 20 y las segundas fibras. Las segundas fibras 42, sin embargo, podrían estar dispuestas, como alternativa, entre la superficie 24 superior del parche 20 y las primeras fibras 40.

La figura 4B ilustra que el medio 22 de refuerzo comprende una pluralidad de primeras fibras 40 y una pluralidad de segundas fibras 42 cosidas en un patrón de trama cruzada a través del parche 20 y entre los lados 28, 30 primero y segundo y la superficie 32, 34 delantera y trasera. Aunque la figura 4B ilustra cuatro primeras fibras 40 y cuatro segundas fibras 42, se entiende que pueden utilizarse más o menos de cada fibra de acuerdo con la presente invención. Cada una de las primeras fibras 40 se extiende desde el primer lado 28 al segundo lado 30 del parche 20. Cada una de las segundas fibras 42 se extiende desde la superficie 32 delantera a la superficie 34 trasera del parche 20. Los extremos de las primeras fibras 40 y los extremos de las segundas fibras 42, respectivamente, pueden coserse juntos (no mostrados) para formar una construcción de costura continua.

30 Las segundas fibras 42 están dispuestas de manera superpuesta con respecto a las primeras fibras 40, de tal manera que las primeras fibras están dispuestas entre la superficie 24 superior del parche 20 y las segundas fibras. Las segundas fibras 42, sin embargo, podrían estar dispuestas, como alternativa, entre la superficie 24 superior del parche 20 y las primeras fibras 40. Aunque las fibras 40, 42 primera y segunda se ilustran con una forma sustancialmente rectangular (*por ejemplo*, una orientación de trama cruzada rectangular), se entenderá que la primera fibra 40 y/o la segunda fibra 42 pueden mostrar construcciones alternativas, tales como elíptica, semicircular, circular, triangular o combinaciones de las mismas dentro del ámbito de la presente invención.

35 El injerto de tejido de la presente invención puede usarse en la ingeniería de tejidos y la reparación musculoesquelética, tal como la reparación del manguito de los rotadores, pero no se limita a las aplicaciones musculoesqueléticas. El injerto puede administrarse a un sujeto para aumentar mecánica y biológicamente la reparación colocándolo sobre una reparación de tendón-hueso o injertando interposicionalmente un defecto de tendón del manguito de los rotadores. Se apreciará que los procedimientos y materiales similares a los descritos en el presente documento también podrían adaptarse a otras reparaciones de tendón-hueso, reparaciones de tejidos blandos, tales como la reparación de músculos lacerados, transferencias musculares, que abarcan un defecto muscular grande, o su uso en el refuerzo de tendones. Estas aplicaciones requieren conexiones seguras entre el injerto 10 y el sitio anatómico. Pueden usarse técnicas de fijación a los tejidos blandos usando procedimientos de sutura convencionales o novedosos, o la técnica de ligamento de Pulvertaft (M. Post, J Shoulder Elbow Surg 1995; 4: 1-9), de acuerdo con la presente invención. Pueden usarse técnicas de fijación al hueso usando procedimientos convencionales o novedosos de sutura, anclajes, tornillos, o placas de acuerdo con la presente invención.

45 El injerto 10 también puede servir como una plataforma de entrega para la investigación futura de cualquier número de estrategias biológicas dirigidas a mejorar la reparación musculoesquelética, *por ejemplo*, la cicatrización del manguito de los rotadores. Además, el injerto 10 podría ser eficaz para otras necesidades en el campo de la reconstrucción quirúrgica, incluyendo la reconstrucción de ligamentos, la reconstrucción de intestino y de vejiga, la reparación de la pared abdominal, y la reconstrucción de tendones en el marco de los fracasos de la reparación post-quirúrgica, traumas y defectos segmentarios. Los siguientes ejemplos son ilustrativos de los principios y la práctica de la presente invención. Numerosas realizaciones adicionales dentro del ámbito de la invención que se define por las reivindicaciones adjuntas a la presente descripción resultarán evidentes para los expertos en la materia.

**Ejemplo 1**

En este ejemplo, se investigaron dos grupos: Grupo I-Control-fascia (no reforzada) nativa y Grupo II-Experimental-fascia reforzada. La fascia se reforzó usando unas trenzas de polímero biodegradable como material de refuerzo. Las trenzas de polímero usadas estaban fabricadas de ácido poliláctico (PLA) y ácido poliglicólico (PGA). PLA y PGA son los polímeros más ampliamente investigados en el campo de la ingeniería de tejidos. Aunque el PGA se degrada más rápidamente que el PLA, el presente ejemplo usa trenzas de polímero que tienen PGA como núcleo y una combinación de PLA/PGA como cubierta (figura 5A). Se usaron dos ensayos para verificar la eficacia de la costura como un procedimiento de refuerzo con las trenzas de polímero, en concreto, un ensayo de tracción uniaxial y un ensayo de estallido con esfera modificado usando una carga multidireccional.

5 Todos los aloinjertos humanos de fascia lata se obtuvieron de la Fundación de trasplantes musculoesqueléticos de Edison, Nueva Jersey (edades de los donantes: 18-55 años). Todas las trenzas de PGA y PLA usadas para reforzar la fascia se obtuvieron de Concordia Fibers, Coventry, RI.

**Ensayo de retención de sutura uniaxial**

15 Un tamaño de muestra de (n=10) parches no reforzados se usaron como control. Cada uno consistía en unas tiras de 2 cm de ancho x 5 cm de largo de ECM hidratadas durante 20 minutos en solución salina y mantenidas a temperatura ambiente. Los parches no reforzados se probaron o bien con una sutura con punto colchonero (n=5) o con una sutura Mason Allen (n=5) colocada a 5 mm de distancia del borde de 2 cm de ancho. Se creó una plantilla para garantizar la uniformidad en la colocación de las suturas. Las dos suturas se ataron sobre una barra tubular montada en el cabezal transversal de un sistema de tablero MTS 5543.

20 Un tamaño de muestra de (n=7) fascia reforzada se usó para probar la capacidad de costura con dos tipos de trenza de PLA/PGA para mejorar la resistencia de retención de sutura sobre fascia no reforzada. Este tamaño de muestra se seleccionó debido a la naturaleza preliminar del estudio. Cada parche reforzado consistía en una fascia de 2 cm de ancho x 5 cm de largo reforzada con una trenza de polímero que tenía una cubierta de 4PLA y 4PGA con (n=2) y sin (n=5) un núcleo 2PGA. Los parches de refuerzo se probaron con dos suturas simples colocadas a 5 mm de distancia del borde de 2 cm de ancho. La carga de retención de sutura se definió como la carga máxima alcanzada por el espécimen.

30 Los resultados de este ensayo se ilustran en la figura 5b. La figura 5b muestra que la costura como procedimiento de refuerzo tiene la capacidad de aumentar la resistencia de retención de sutura de la fascia. Además, la presencia de un núcleo de PGA en la trenza de polímero influye positivamente en el refuerzo aumentando la resistencia de retención de sutura del tejido. Las cargas de retención de sutura obtenidas con las trenzas de polímero que no tenían un núcleo de PGA (84 N) fueron aproximadamente la mitad de las cargas de retención de sutura alcanzadas con las trenzas de polímero que tenían un núcleo de PGA (146 N).

**Ensayo de estallido con esfera**

35 Dependiendo del tamaño, la localización, y la cronicidad del desgarro *in vivo*, el injerto puede someterse a fuerzas de tracción biaxiales. Por lo tanto, se usaron experimentos que usan un ensayo de estallido con esfera modificado, inspirado en la norma ASTM D3787 de ensayo de estallido con esfera usado para determinar la resistencia al estallido de tejidos y productos de punto bajo fuerzas multi-axiales, para cuantificar la resistencia de retención de sutura. En particular, discos de 4 cm de diámetro de la fascia sin reforzar y reforzada se hidrataron durante 20 minutos en solución salina a temperatura ambiente. A continuación, las muestras hidratadas se suturaron a un anillo de acero inoxidable (5 cm de diámetro exterior) en una configuración de sutura simple con incrementos de 1 cm usando Fiberwire n.º 2 (Arthrex Corporation, Naples, FL). A continuación, el constructo de fascia-acero se montó en un accesorio especialmente diseñado, que, a continuación, se montó en la base del sistema MTS 1321. Una esfera de acero inoxidable pulido que tenía un diámetro de 2,54 cm se unió al cabezal transversal del sistema MTS y se empujó a través del espécimen a una velocidad de desviación constante de 6 mm/min. La carga de retención de sutura se observó como la carga máxima alcanzada por el espécimen antes de una caída del 10 % o más en la carga pico.

50 Los resultados del ensayo de estallido con esfera se ilustran en la figura 6. La figura 6 muestra que, incluso con el ensayo de estallido con esfera, que es más riguroso que el ensayo uniaxial porque somete al espécimen a una carga multi-direccional, el constructo de fascia reforzada tiene una resistencia de retención de sutura aproximadamente 3 o 4 veces mayor que la fascia no reforzada. La figura 6 también ilustra que la cantidad de PGA en la trenza de polímero influye directamente en la resistencia de retención de sutura. Este resultado se esperaba, ya que el PGA tiene una mayor resistencia a la tracción en comparación con el PLA.

**Ejemplo 2****Estudio de degradación *in vitro***

55 Los discos de fascia que tenían un diámetro de 4 cm se cosieron a lo largo de la periferia usando trenzas de polímero de PLA, PGA, y PE (n=6 por grupo). Se asignaron tres especímenes por grupo a un ensayo de tiempo cero

y tres se sometieron a degradación *in vitro*. Durante la degradación *in vitro*, las muestras se pusieron en vasos de precipitados individuales que contenían 100 ml de 1xPBS (pH=7,4) y se sumergieron en un baño de agua mantenido a 37 °C.

5 La solución de 1xPBS se comprobó cada día para detectar cualquier signo de contaminación y la solución se cambió cada dos días con el fin de mantener un pH constante de 7,4 durante todo el estudio. Al final de los 21 días, se retiraron las muestras y se suturaron a un anillo de acero inoxidable en una configuración de sutura simple a intervalos de 1 cm. Las cargas de retención de sutura de los dos grupos, a tiempo cero y 21 días, se cuantificaron usando el ensayo de estallido con esfera modificado. El ensayo de rotura incluía 10 ciclos en forma de preacondicionamiento de 5-15 N en 0,25 Hz seguido de una carga de rotura a 30 mm/min.

10 La carga de retención de sutura de la fascia cosida con las tres trenzas de polímero en los dos puntos de tiempo, tiempo cero y 21 días, se muestra en la figura 7. La figura 7 muestra que las cargas de retención de sutura para la fascia cosida con las tres trenzas de polímero son significativamente mayores que para la fascia nativa, tanto en el tiempo cero como los 21 días. La carga de retención de la sutura de la fascia cosida no fue significativamente diferente dentro de un grupo como una función del tiempo, o entre grupos en cualquiera de los puntos de tiempo.  
15 Los datos muestran que la fascia cosida aumenta significativamente la carga de retención de sutura de la fascia y el aumento se mantiene durante al menos 21 días en condiciones *in vivo* simuladas.

### Ejemplo 3

#### Configuraciones de diseño

20 Se cosieron piezas de fascia de 4 x 4 cm usando una sutura de seda comercial 2-0 (Harvard Apparatus, Holliston, MA) que usa cinco configuraciones de costura: 1) doble paso periférico; 2) doble paso de 2 rectángulos; 3) doble paso de 3 rectángulos; 4) doble paso de 4 rectángulos; y 5) trama cruzada rectangular. Las muestras se probaron usando el ensayo de estallido con esfera modificado descrito anteriormente y un pseudoensayo de constricción lateral. Para el pseudoensayo de constricción lateral, la muestra se contrajo en un anillo de acero inoxidable usando configuraciones de sutura simples y se desvió en una tensión uniaxial de rotura a 30 mm/min.

25 Los resultados se ilustran en las figuras 8-9. Usando ambos procedimientos de ensayo, el patrón de costura de trama cruzada rectangular tenía las cargas de retención de sutura más altas en comparación con otras configuraciones de costura investigadas. Estos datos muestran que el patrón de costura de trama cruzada rectangular hará que el rendimiento mecánico de la fascia sea adecuado para reparaciones del tendón del manguito de los rotadores de grandes a masivas.

### 30 Ejemplo 4

Una trenza de polímero que tenía una cubierta 6PLA con un núcleo 2PGA (Concordia Medical, Coventry, RI) se cosió en tiras y parches de fascia lata humana de ECM. Para modelar *in vivo* una carga fisiológica, las cargas de retención de sutura se cuantificaron usando tres ensayos diferentes: de tracción unidireccional (figura 10), de estallido con esfera modificado (figura 11), y de tensión con constricción lateral (figuras 12-13). Para todos los  
35 ensayos, la carga se aplicó a las muestras usando suturas simples Fiberwire #2 (Arthrex Corporation, Naples, FL).

Los especímenes se sometieron a ensayos de rotura usando los tres tipos de ensayos. Los ensayos de rotura incluían 10 ciclos de pre-acondicionamiento de 5-15N a 0,25Hz seguido de una desviación de velocidad constante de rotura a 30 mm/min. Además, las muestras se sometieron a ensayos de fatiga cíclica (5-150 N, 5000 ciclos a 0,25 Hz en un baño de solución salina) usando la tensión con el ensayo de constricción lateral.

40 Los resultados indican que reforzar la fascia lata de ECM con un polímero biodegradable aumenta significativamente su resistencia de retención de sutura a cargas fisiológicamente relevantes (>100 N) (figuras 10-12). Además, el parche reforzado puede resistir la carga de fatiga cíclica con cargas fisiológicamente relevantes (5-150 N) hasta 5000 ciclos (figura 13). Por lo tanto, una fascia reforzada puede proporcionar un armazón natural, fuerte, y mecánicamente robusto para superar defectos tendinosos o musculares.

### 45 Ejemplo 5

#### Procedimiento de fijación ósea

Se cosieron piezas de fascia de 16x1,5 cm usando una configuración de doble paso periférica que usa trenzas de polímero de 6PGA y 6PLA. La fascia reforzada se reparó para Sawbones usando las siguientes técnicas de fijación:  
50 1) sutura Krakow con sujeción (modelos de anclaje de sutura) (figura 14A, n=2); 2) fijación de tornillo y arandela (figura 14B, n=2); y tornillo de interferencia de biotenodosis (figura 14C, n=2). Las muestras se probaron 100 ciclos, 5-50 N a 0,25 Hz y, a continuación, se cargaron para romperse a 30 mm/min.

Los resultados se resumen en las figuras 15-17. La carga de rotura es mayor en la fascia reforzada que en la fascia nativa con todos los procedimientos de fijación ósea (figura 15), y la carga de rotura no es diferente entre los procedimientos de fijación o los tipos de fibras probados (figura 15). La fijación de sutura Krakow permite más

fluencia cíclica que los otros procedimientos (figura 16). Las curvas de carga-desplazamiento representativas para la parte de rotura del ensayo para las muestras reforzadas con fibra de PGA se muestran en la figura 17. La fijación de tornillo de biotodosis demostró ser el más rígido de los tres procedimientos durante la parte de rotura del ensayo (figura 17).

## 5 Ejemplo 6

### **Ensayo de retención de sutura con fibras no reabsorbibles**

Los estudios se realizaron para comparar la carga de retención de sutura de la fascia reforzada con poliésteres no reabsorbibles, sutura trenzada de tereftalato de polietileno (PET) de tamaños 2-0 y 3-0 (Ashaway Twin Mfg. Co., RI) y sutura trenzada de UHMWPE ForceFiber™ (Teleflex Medical, MA). Las cargas de retención de sutura se cuantificaron usando el ensayo de retención de sutura uniaxial y se compararon con fascia reforzada con sutura PLA trenzada personalizada de tamaño 2-0 (Concordia Fibers, RI).

Cada tira de 2x5 cm fue provista de una línea de puntos interior colocada a 5 mm de distancia desde el borde del tejido y una línea de puntos exterior colocada a 3 mm del borde del tejido. Se creó una plantilla para garantizar la uniformidad en la colocación de las suturas.

La carga de retención de sutura, definida como la carga máxima alcanzada por el espécimen, se cuantificó usando una tracción estándar para el ensayo de rotura con una sutura simple. El espécimen se precargó a 2 N y, a continuación, se desvió hasta romperse a una velocidad de 30 mm/min.

Los resultados de este ensayo se ilustran en la figura 18. La figura 18 muestra que la costura como procedimiento de refuerzo tiene la capacidad de aumentar la resistencia de retención de sutura de la fascia (compárese con la fascia no reforzada mostrada en la figura 10). A pesar de que se han usado diferentes trenzas de polímero, la tabla indica claramente un aumento de las propiedades de retención de sutura, con independencia de la trenza de polímero usada como material de refuerzo. Además, la resistencia de retención de sutura de la fascia reforzada con FORCE FIBER en ambos tamaños fue significativamente mayor en comparación con la fascia reforzada con materiales de sutura trenzados de PET y trenzados de PLA. No se encontró diferencia significativa, sin embargo, en la resistencia de retención de sutura entre la fascia reforzada FORCE FIBER de 2-0 ( $174 \pm 39$  N) y 3-0 ( $173 \pm 20$  N). Además, la fascia reforzada de PET 2-0 ( $129 \pm 8$  N) tenía una carga de retención de sutura significativamente mayor en comparación con la fascia reforzada de PET 3-0 ( $87 \pm 5$  N) y la fascia reforzada de PLA ( $106 \pm 9$  N).

### **Ensayo de desplazamiento de sutura**

La figura 19 ofrece las representaciones gráficas de carga-desplazamiento promedio (LD) de las tiras de 2 x 5 cm de fascia reforzada con sutura trenzada de PET de 2-0 y 3-0 de tamaño (Ashaway Twin Mfg. Co., RI) y la sutura trenzada de UHMWPE FORCE FIBER (Teleflex Medical, MA). La representación gráfica LD también se generó para la fascia reforzada con 6PLA.

Los representaciones gráficas LD para fascia reforzada con diferentes materiales de sutura con esencialmente los mismos hasta 5 mm de desplazamiento. La inspección visual sugiere que, inicialmente, tanto las fibras como la matriz de fascia se cargan a medida que las fibras se deslizan a través de la matriz de fascia. Después de aproximadamente 5 mm de desplazamiento, sin embargo, las fibras se deslizan completamente fuera de la matriz de fascia y se convierten en los componentes de soporte de carga principales del constructo de fascia reforzada.

El deslizamiento completo de fibras desde la matriz de fascia corresponde a la colocación inicial de las líneas de puntos a 5-10 mm del borde del parche de fascia. Después de que la fibra se ha deslizado completamente desde la fascia, la carga máxima alcanzada por el constructo de fascia reforzada depende de la resistencia final a la tracción y la resistencia a la rotura del nudo de las fibras respectivas usadas para reforzar la fascia.

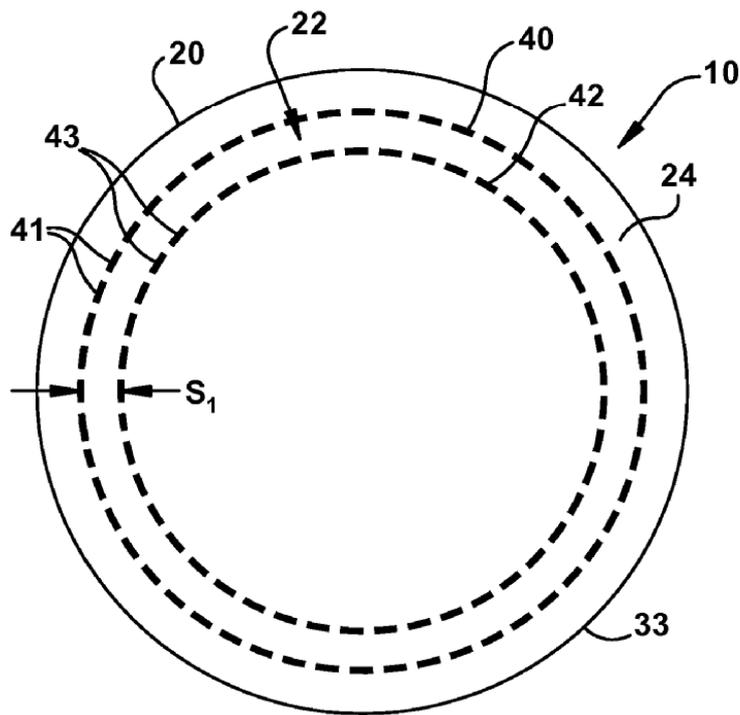
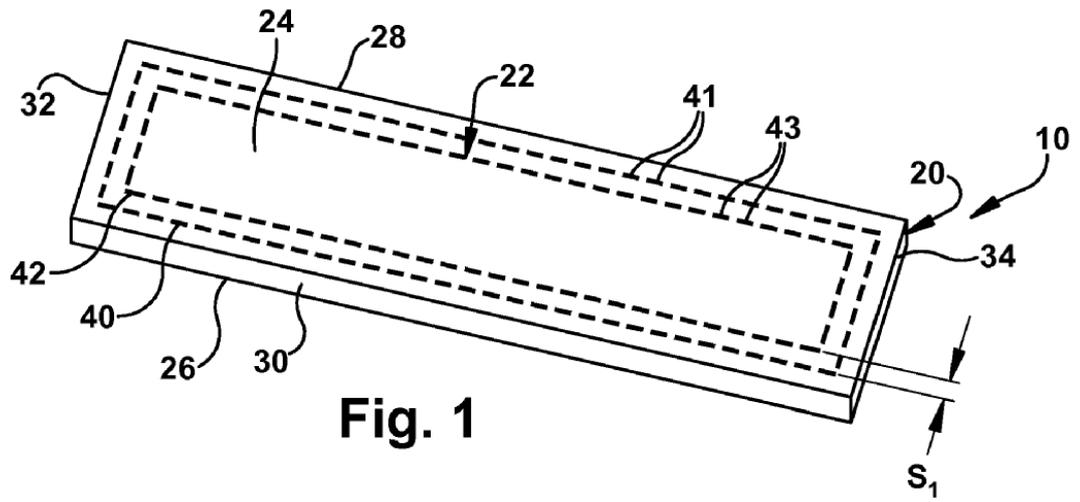
Para las muestras de PET, el deslizamiento de la fibra en la superficie de contacto de fibra-fascia se siguió de la rotura del lazo de fibra cosida a desplazamientos mayores de 5 mm. Las muestras de FORCE FIBER fallaron cuando la línea de puntos interior se deshizo en la dirección de la carga junto con la tracción a lo largo de las líneas de puntos y la rotura de los lazos cosidos.

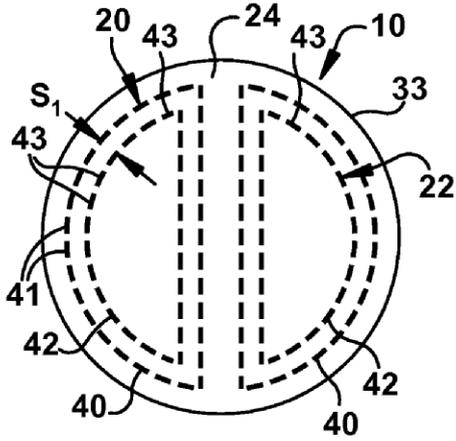
Puede concluirse a partir de las representaciones gráficas LD que la fascia reforzada FORCE FIBER 2-0 es más rígida que la fascia reforzada con otros materiales de sutura. Las grandes barras de error vistas en la figura 19 para la fascia reforzada FORCE FIBER 2-0 se deben al comportamiento divergente de uno de los cuatro especímenes analizados.

50

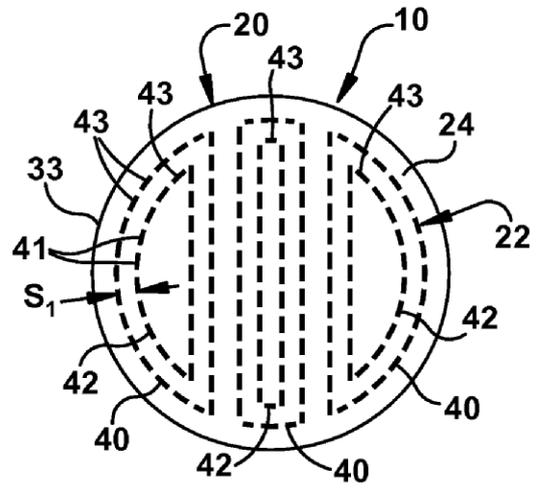
**REIVINDICACIONES**

1. Un injerto de tejido biocompatible para reparar tejido en un sujeto que comprende:  
un parche de matriz extracelular; y un medio para reforzar el parche para mitigar el desgarro y/o mejorar la retención de fijación del parche, en el que el medio de refuerzo comprende al menos una fibra cosida en el parche en un patrón de refuerzo.
2. Un injerto de tejido biocompatible de la reivindicación 1, en el que el parche de matriz extracelular es un parche de fascia.
3. El injerto de tejido de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el medio de refuerzo comprende fibras cosidas en el parche en un patrón concéntrico.
4. El injerto de tejido de la reivindicación 3, en el que el medio de refuerzo comprende múltiples patrones concéntricos de fibras cosidas en el parche.
5. El injerto de tejido de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el medio de refuerzo comprende fibras cosidas en el parche en una configuración de trama cruzada.
6. El injerto de tejido de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la fibra se selecciona del grupo que consiste en seda, seda libre de sericina, fibroínas de seda modificadas, poliésteres como el ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA), ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), polietilenglicol (PEG), polihidroxialcanoatos (PHA), tereftalato de polietileno (PET), polietileno (PE), polietileno de ultra alto peso molecular (UHMWPE), mezclas de los mismos, y copolímeros de los mismos.
7. El injerto de tejido de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que al menos uno del parche y la fibra se modifica para mejorar la adherencia entre el parche y la fibra.
8. El injerto de tejido de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el parche está descelularizado.
9. El injerto de tejido de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el parche comprende, además, al menos una célula progenitora.
10. El injerto de tejido de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el parche comprende, además, al menos una molécula biológicamente activa seleccionada del grupo que consiste en enzimas, hormonas, citoquinas, factores estimulantes de colonias, antígenos de vacunas, anticuerpos, factores de coagulación, factores de angiogénesis, proteínas reguladoras, factores de transcripción, receptores y proteínas estructurales y combinaciones de los mismos.

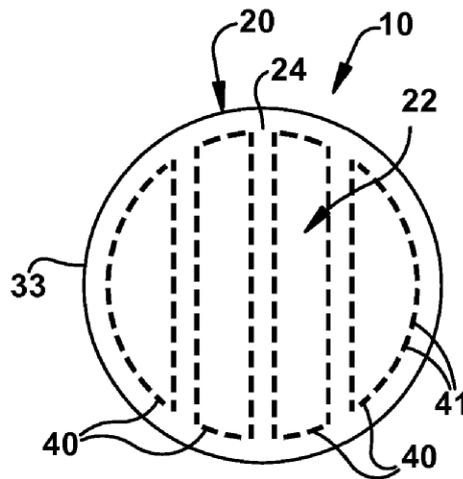




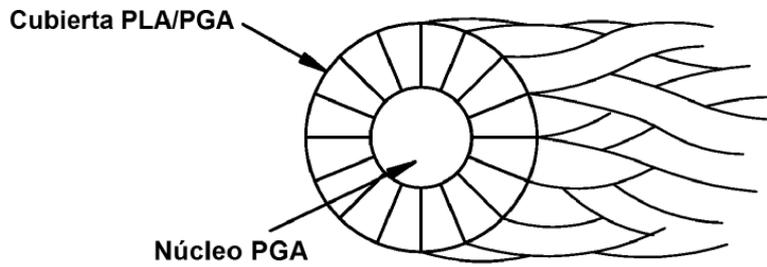
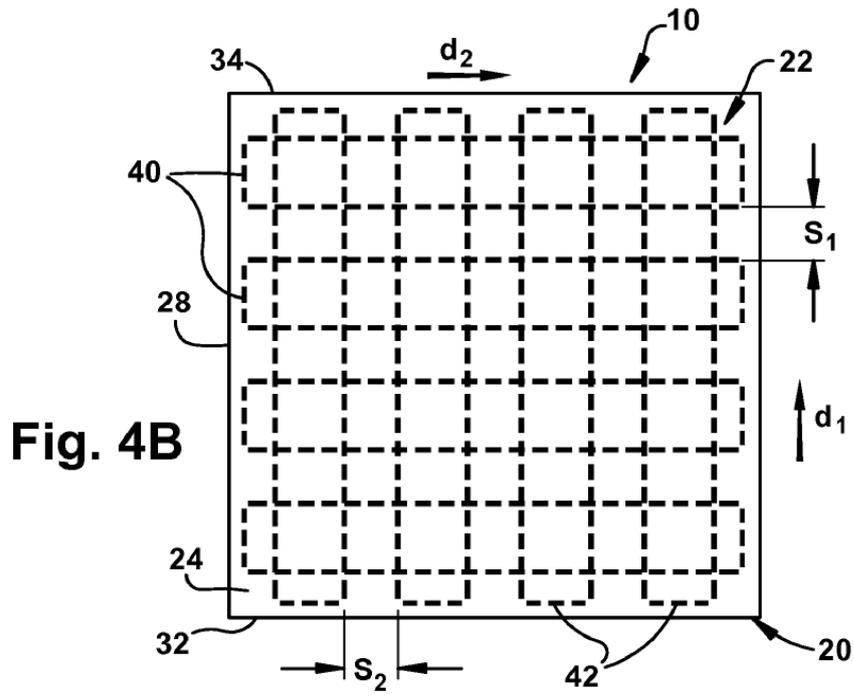
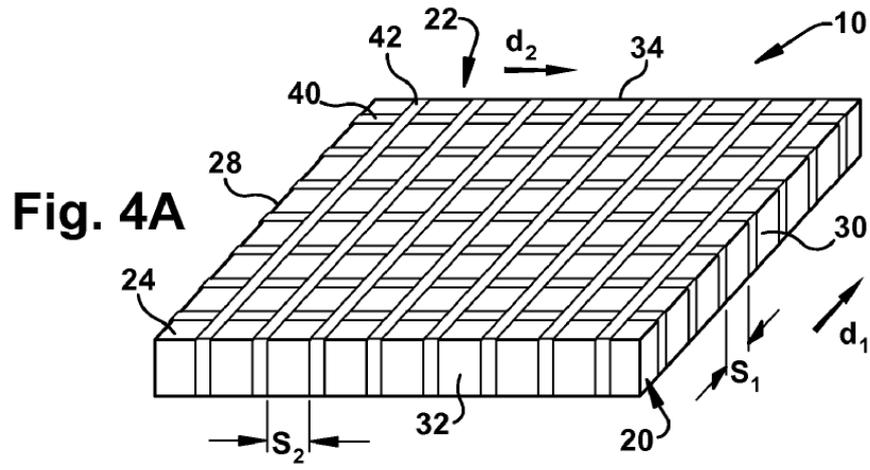
**Fig. 3A**



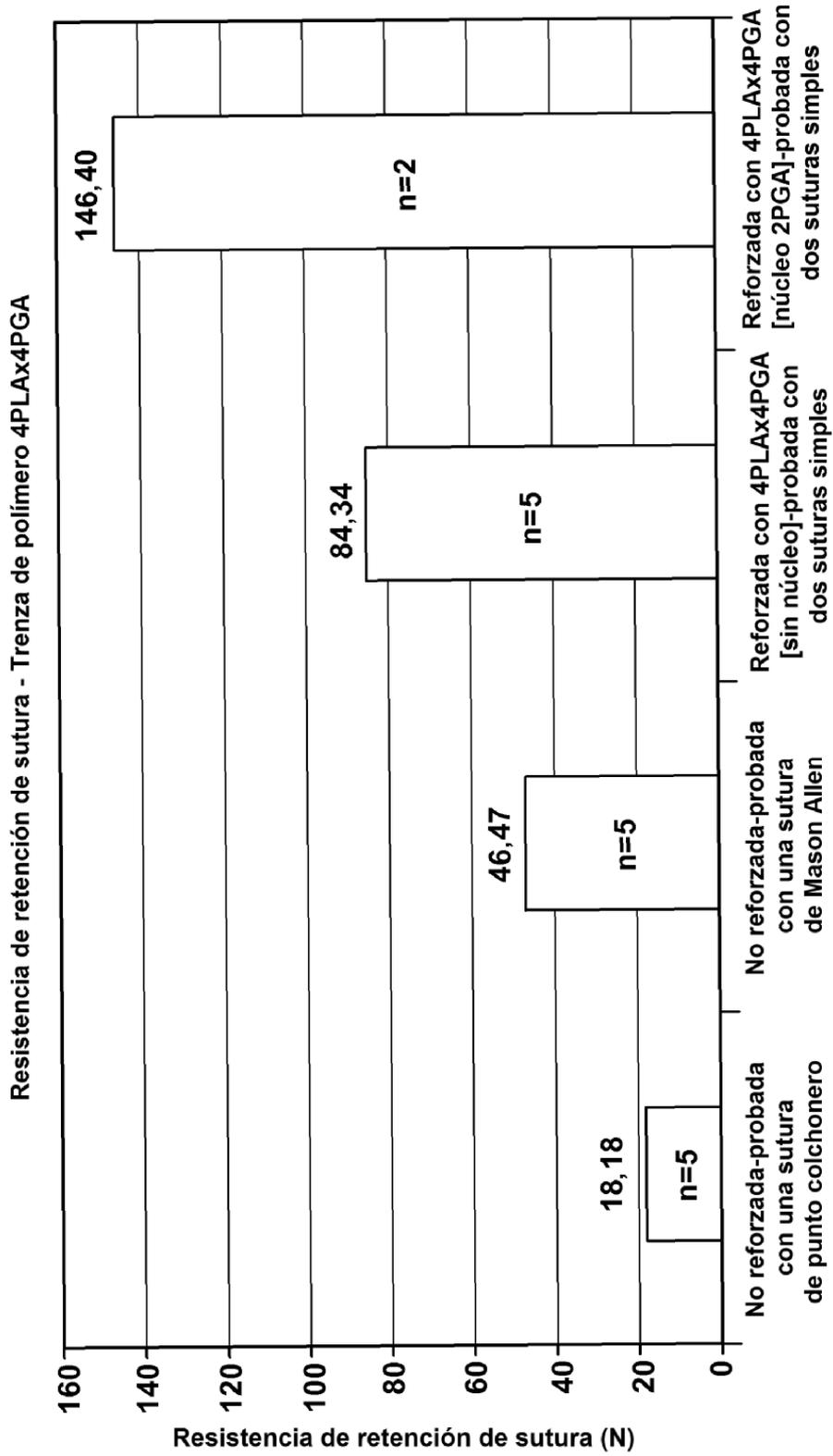
**Fig. 3B**



**Fig. 3C**



**Fig. 5A**



**Fig. 5B**

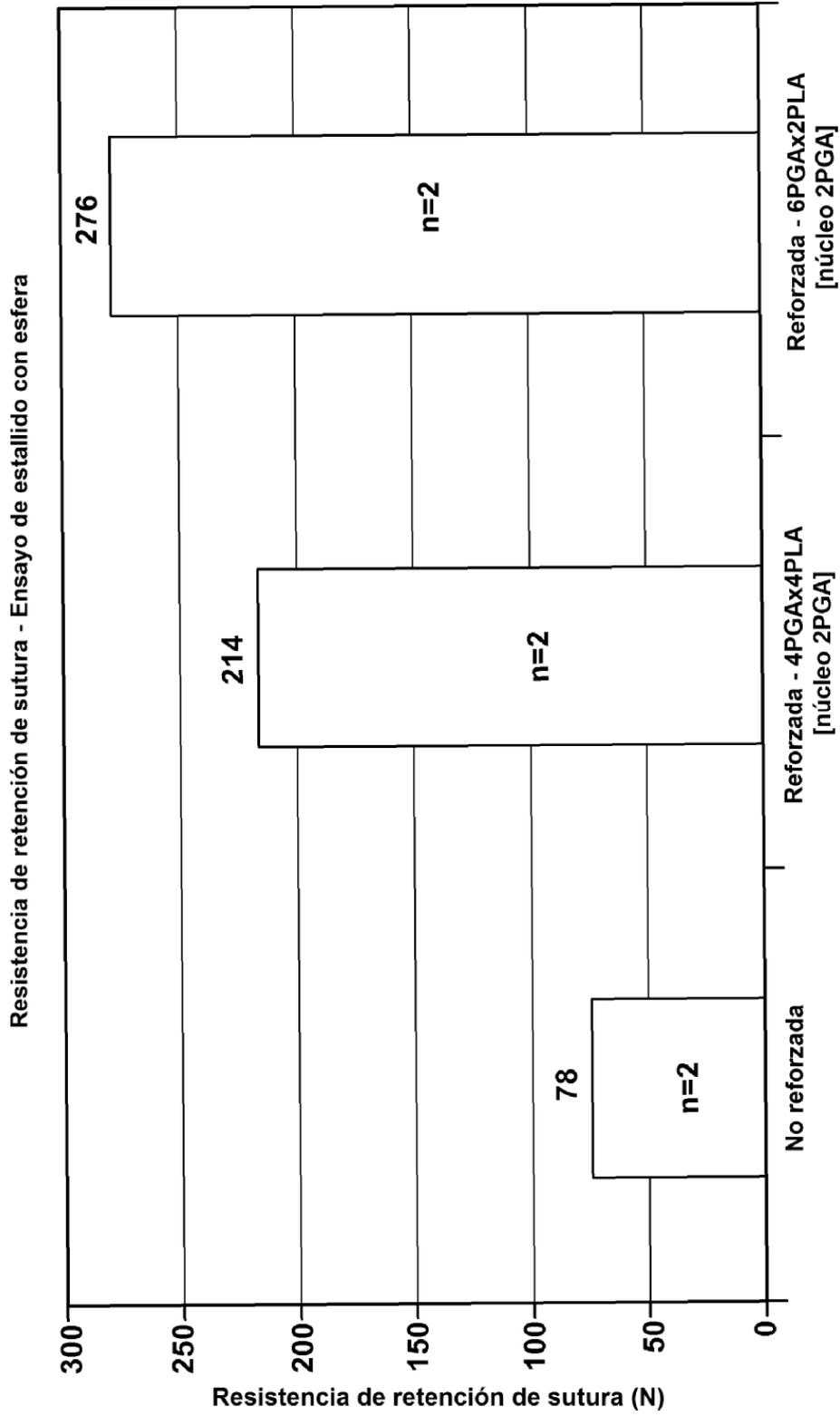
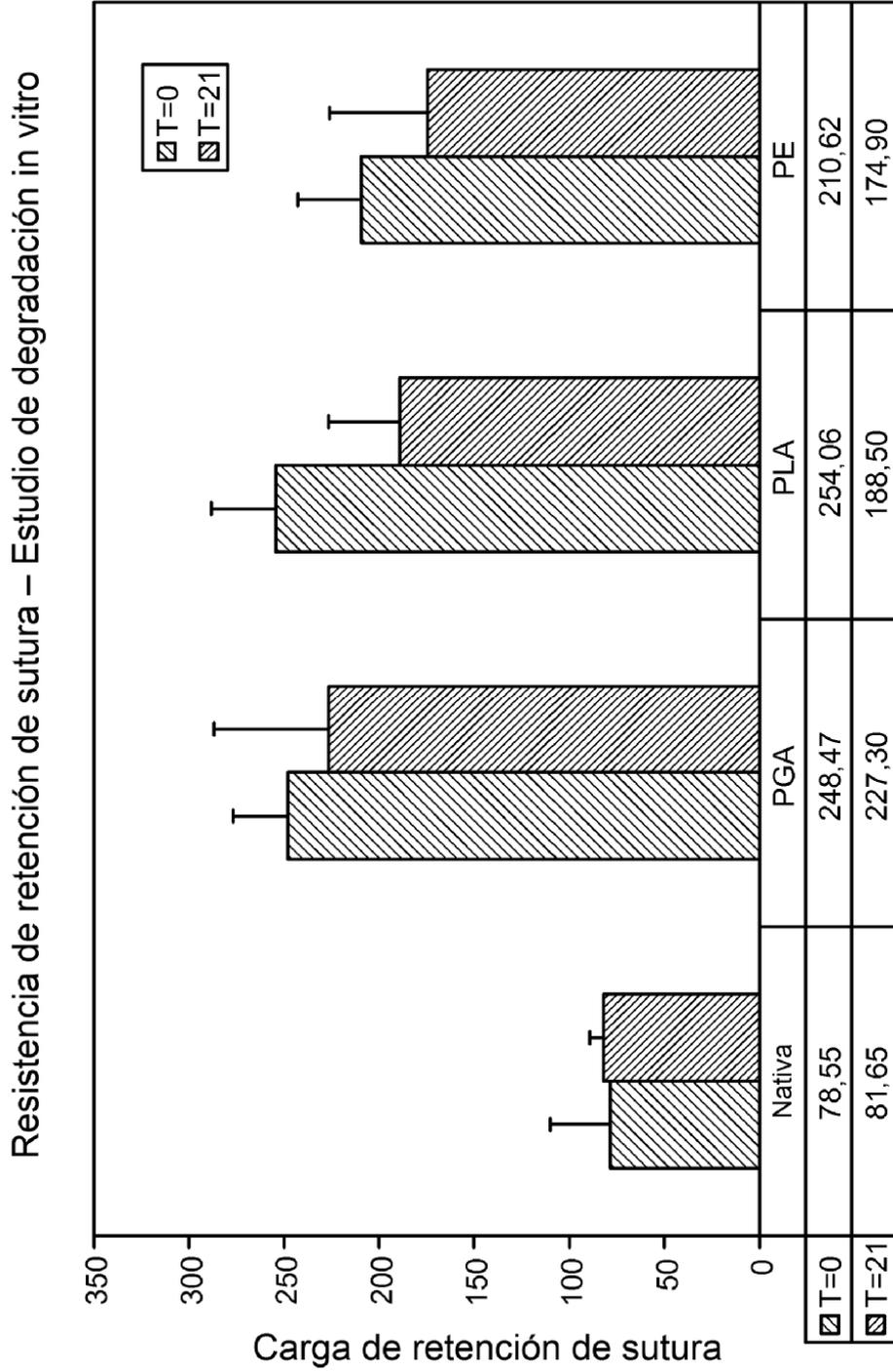


Fig. 6



**Fig. 7**

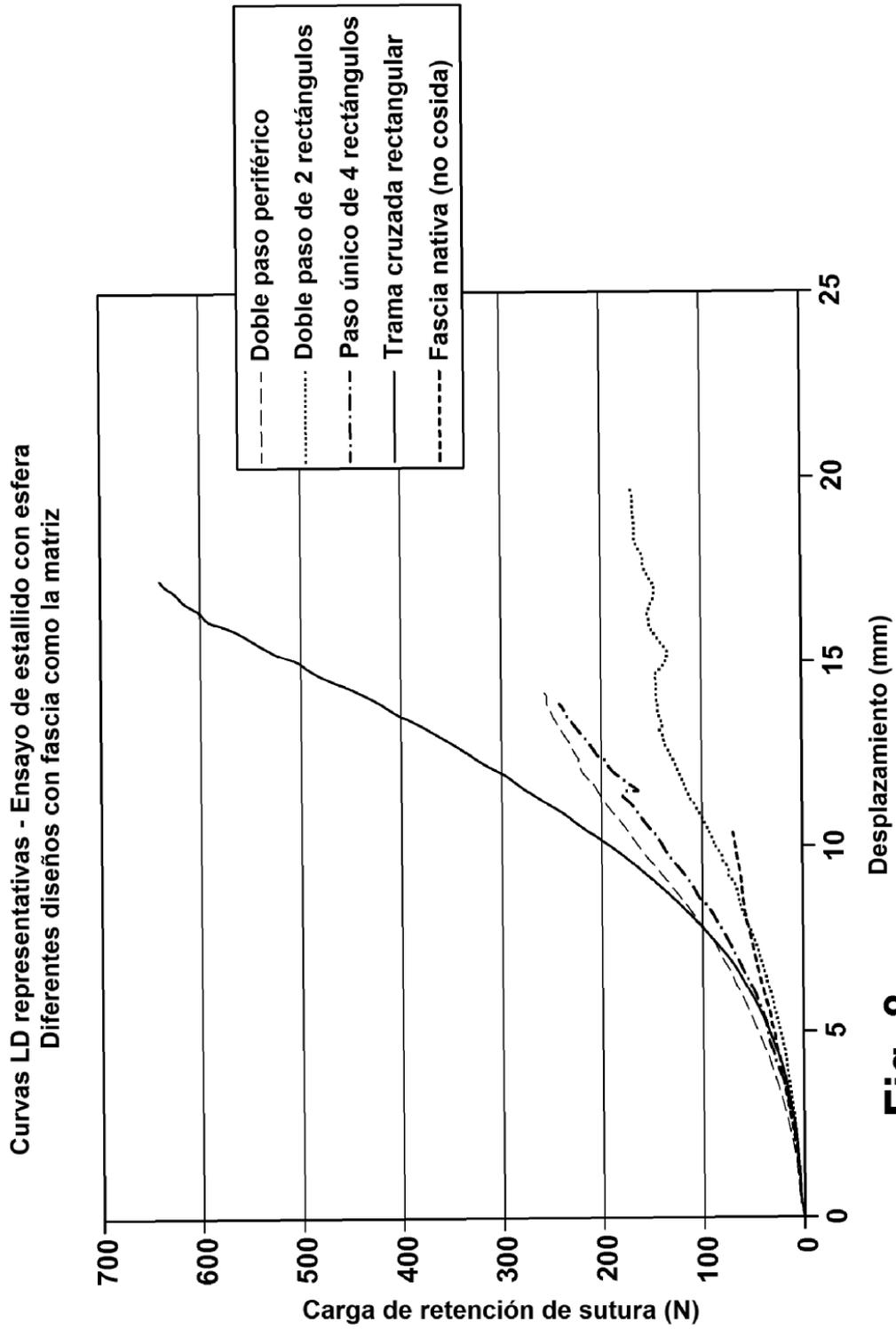
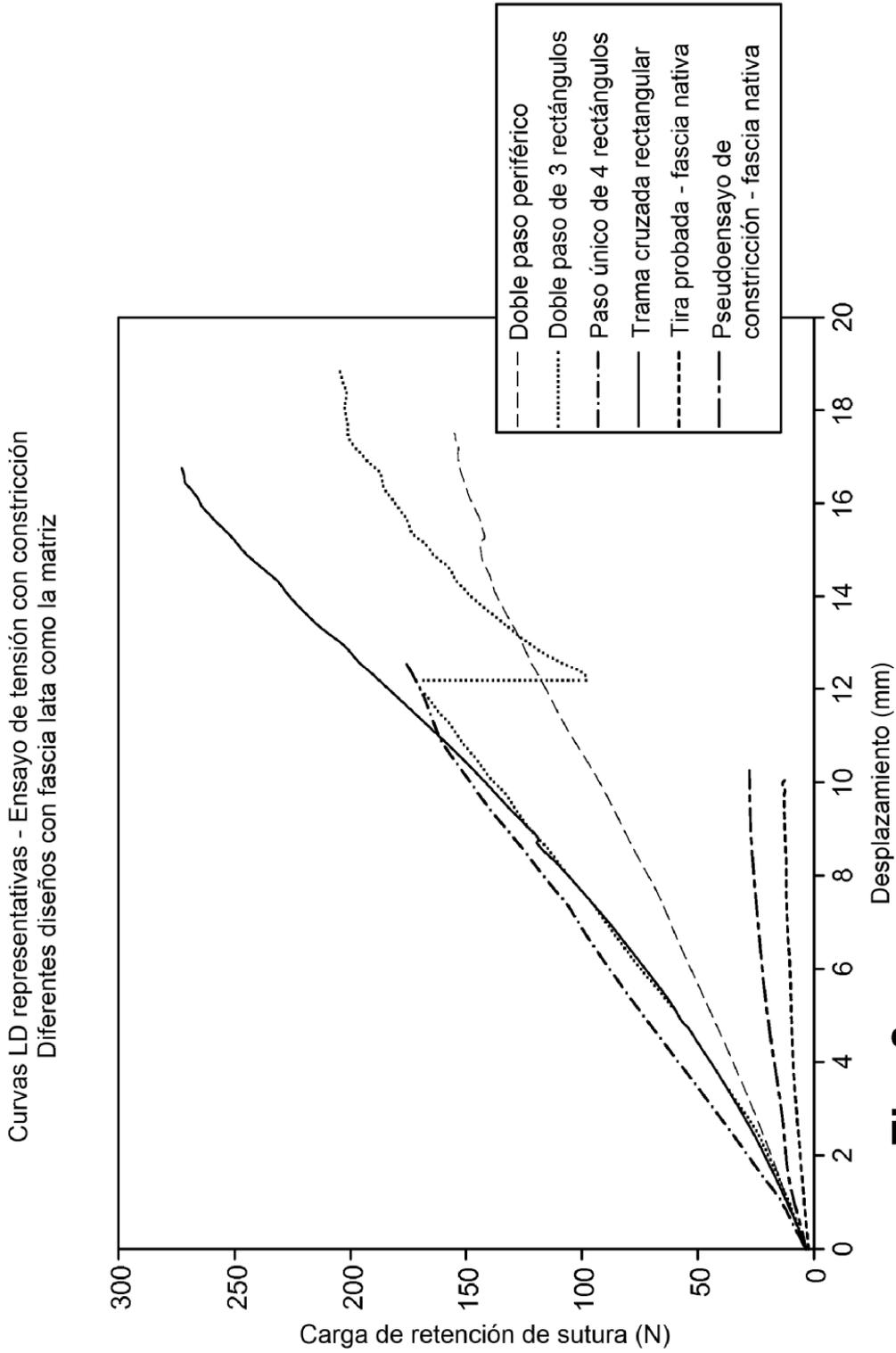
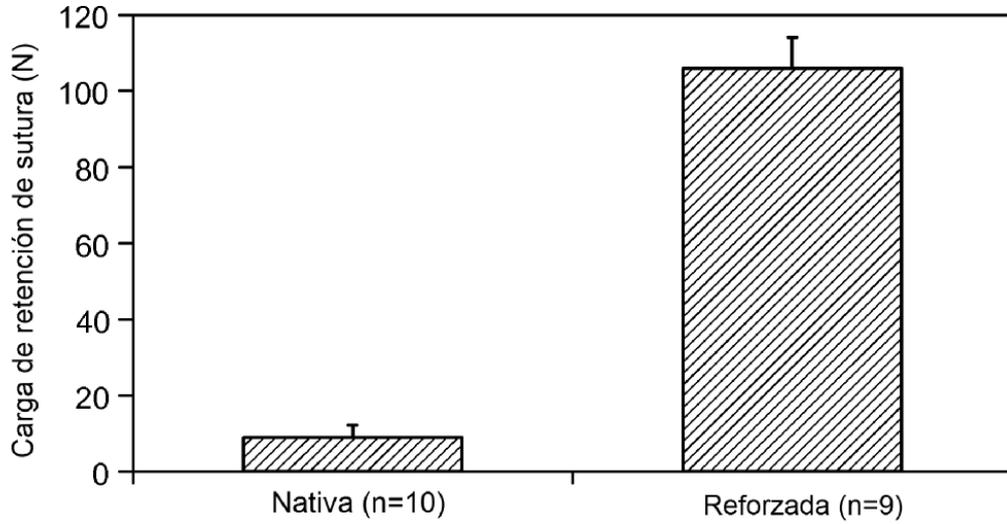


Fig. 8



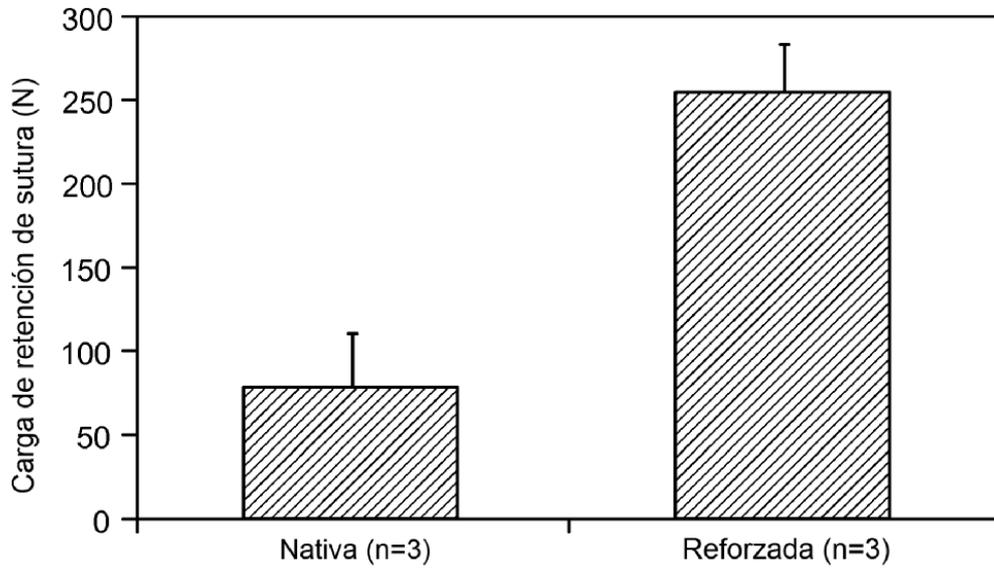
**Fig. 9**

Tira de fascia – Diseño periférico (5 x 2) cm  
Tracción de rotura – Una sutura simple



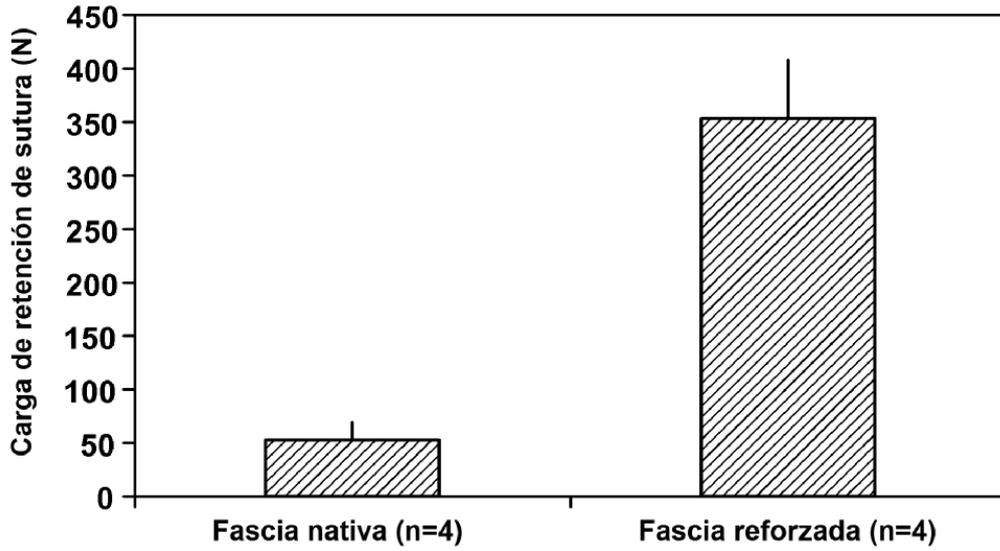
**Fig. 10**

Disco de fascia – Diseño periférico (diámetro de 4 cm)  
Ensayo de estallido con esfera



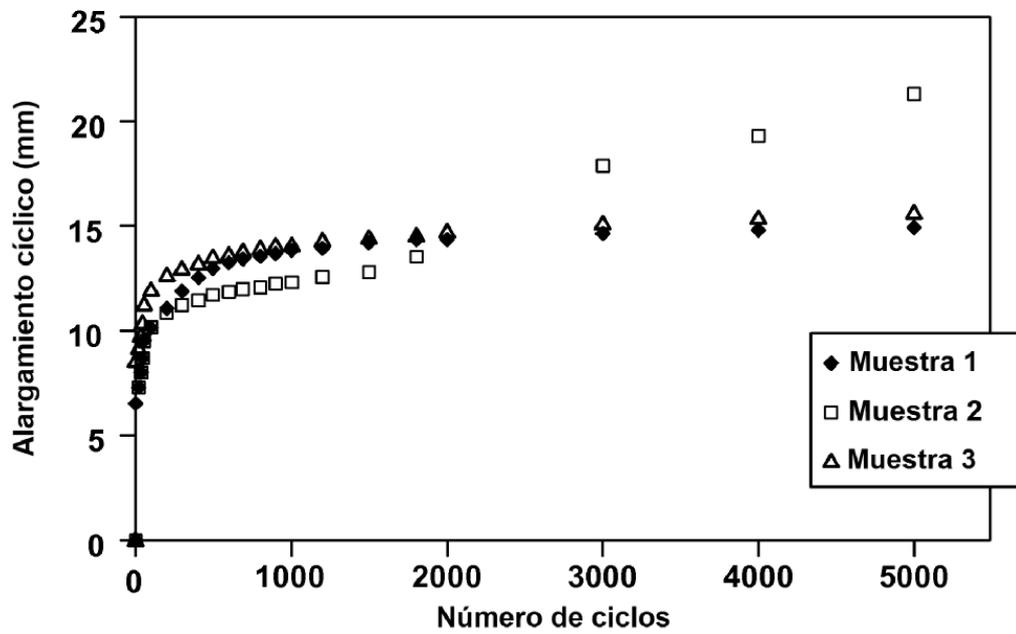
**Fig. 11**

**Parque de fascia – Diseño de malla (4 x 4 cm)**  
**Ensayo de tensión con constricción lateral – Tracción de rotura**

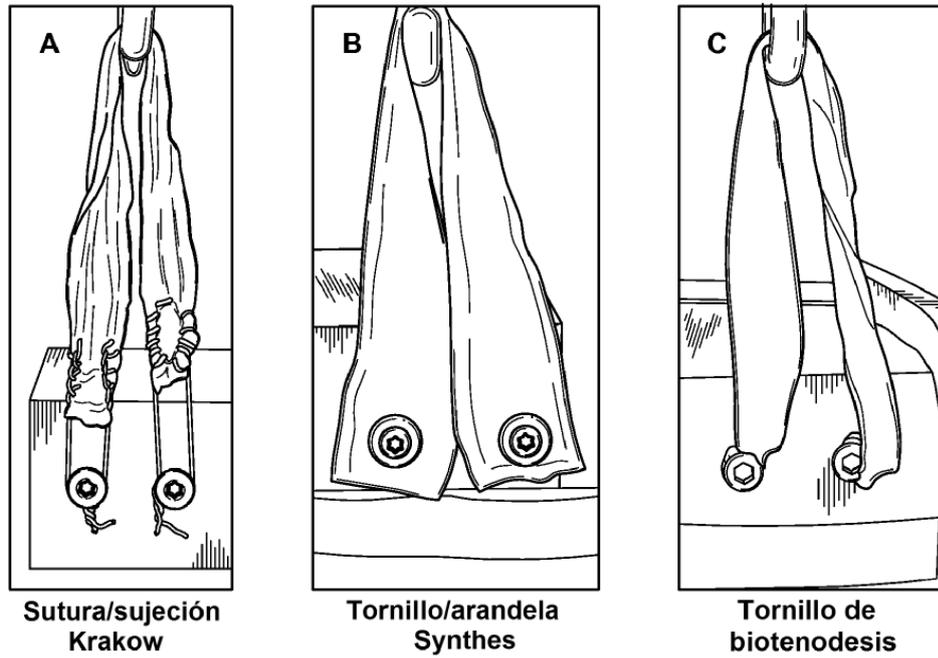


**Fig. 12**

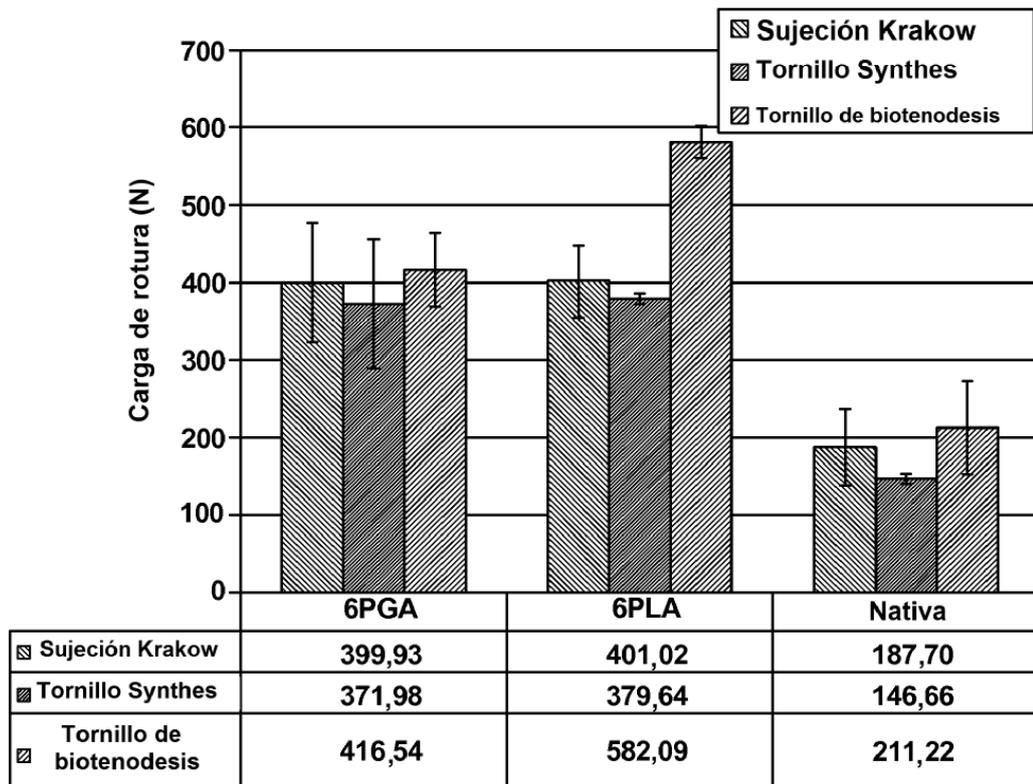
**Parque de fascia (4 x 4 cm)**  
**Tensión con constricción lateral-fatiga**



**Fig. 13**



**Fig. 14**



**Fig. 15**

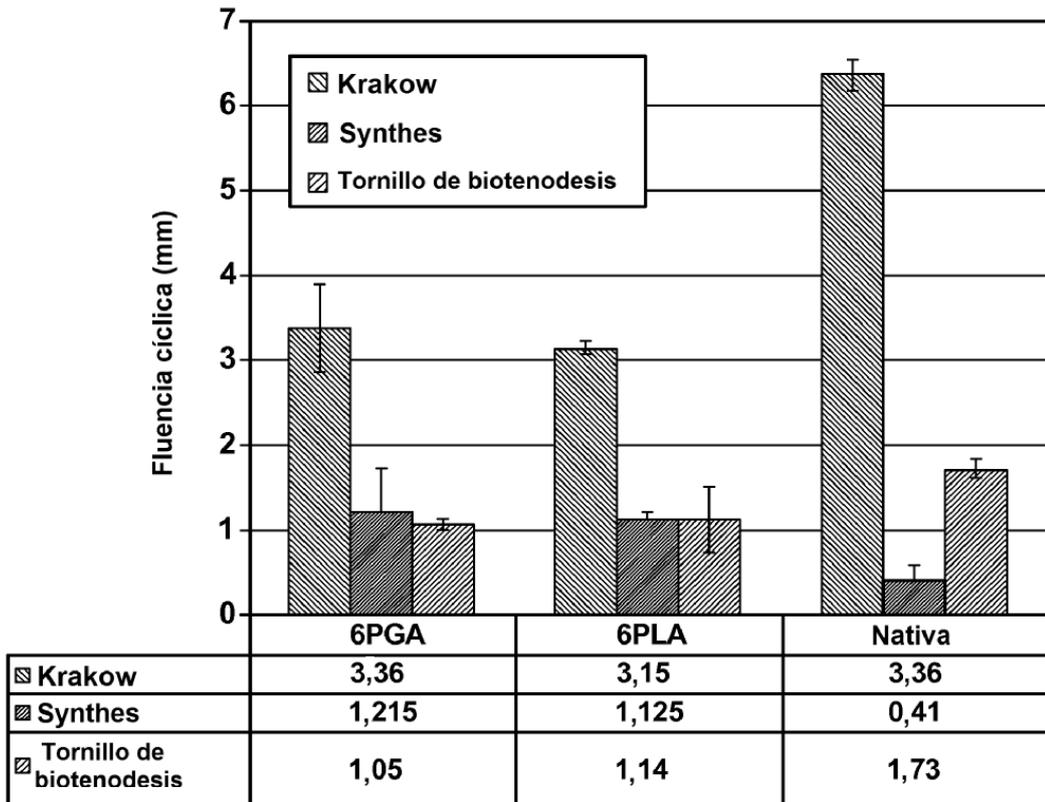


Fig. 16

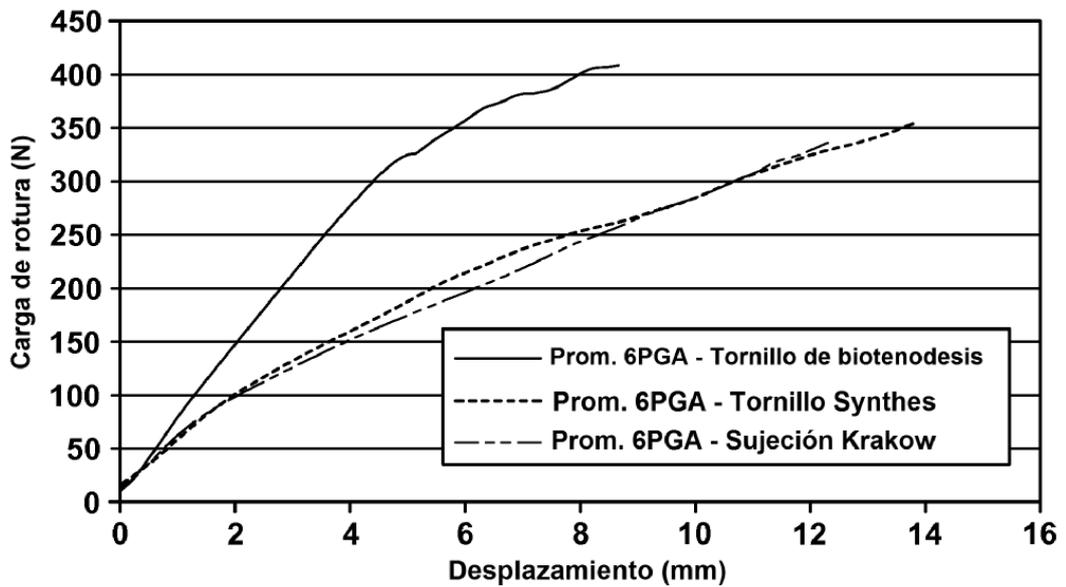
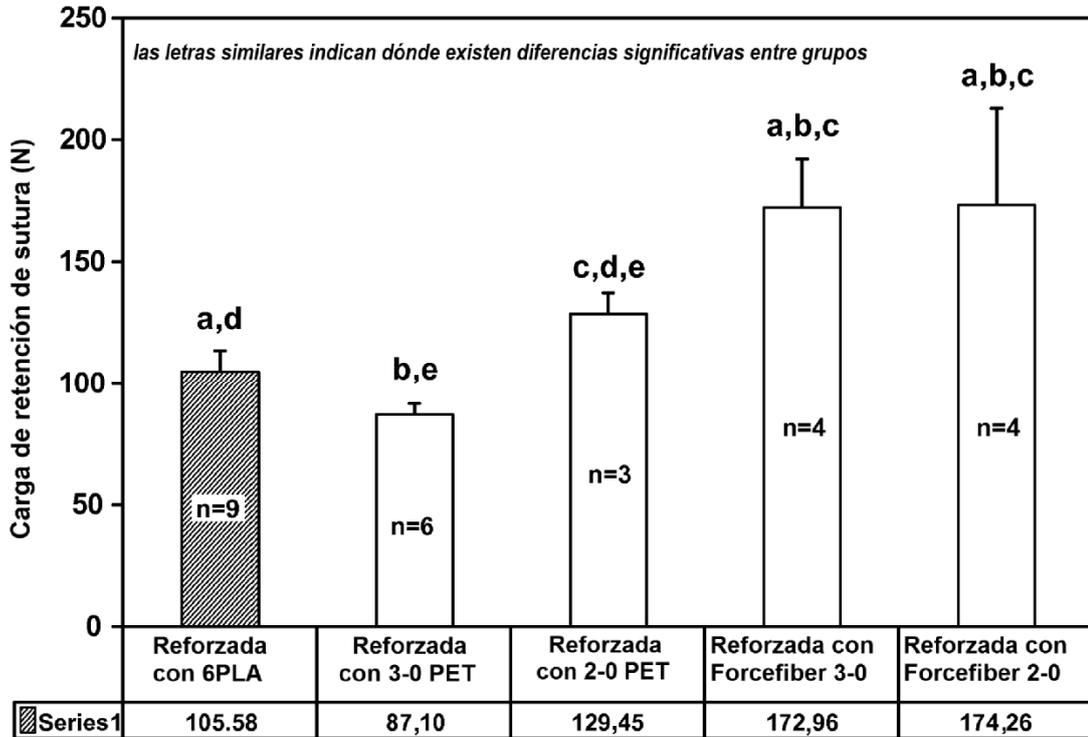


Fig. 17

**Carga de retención de sutura uniaxial  
(trenzas de sutura PLA y no reabsorbibles)**



**Fig. 18**

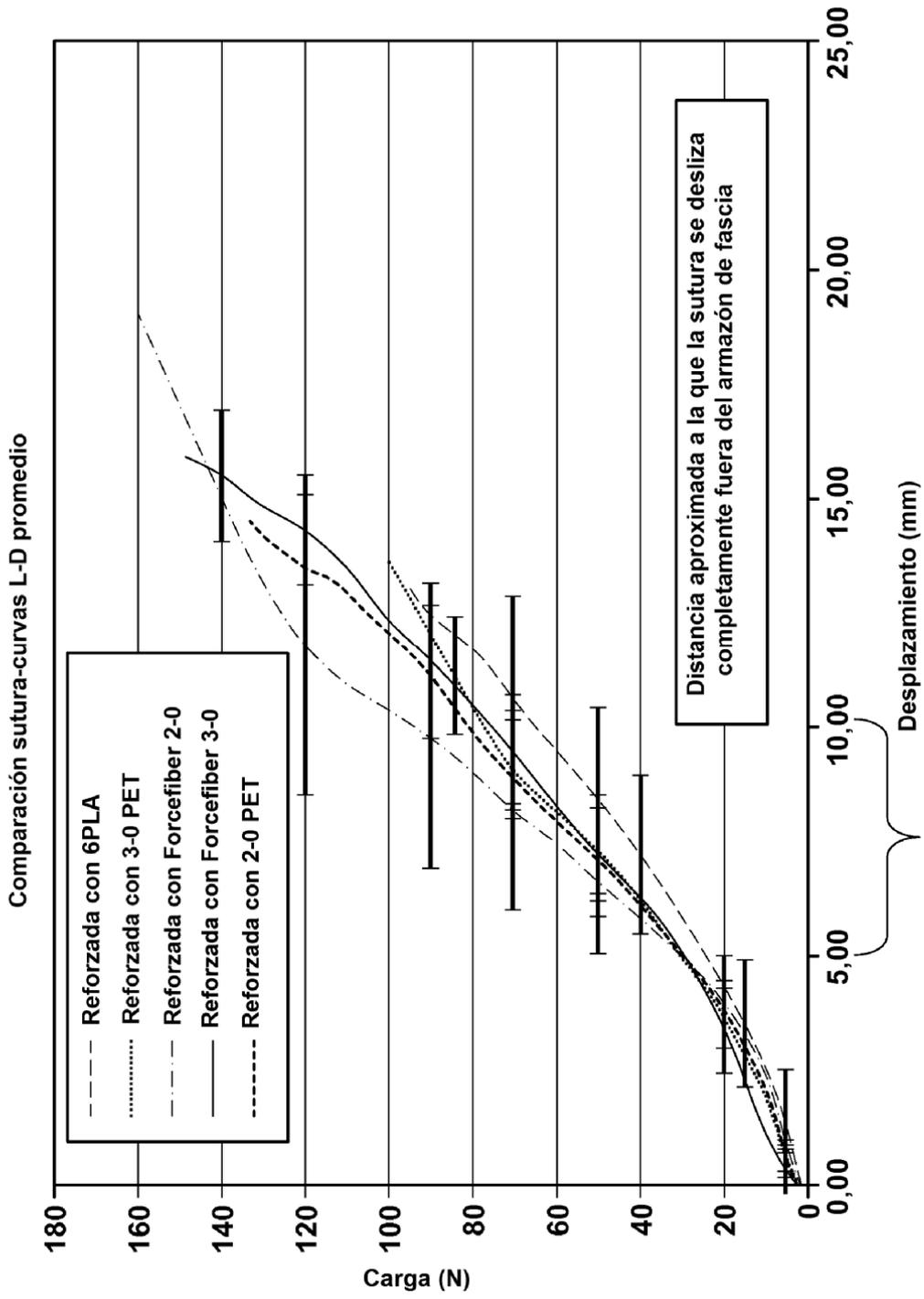


Fig. 19