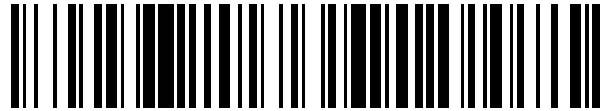


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 671**

51 Int. Cl.:

A61L 27/18 (2006.01)
A61L 27/50 (2006.01)
A61F 2/08 (2006.01)
A61L 27/56 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.08.2012 PCT/EP2012/066564**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2013 WO13026937**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2012 E 12750775 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 2747796**

54 Título: **Un dispositivo para cirugía de reparación de órganos cilíndricos, en particular, tendones rotos**

30 Prioridad:

25.08.2011 EP 11178917

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.05.2018

73 Titular/es:

**UNIVERSITÄT ZÜRICH PROREKTORAT MNW
(100.0%)
Rämistrasse 71
8006 Zürich, CH**

72 Inventor/es:

BUSCHMANN, JOHANNA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 668 671 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

Un dispositivo para cirugía de reparación de órganos cilíndricos, en particular, tendones rotos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un dispositivo para cirugía de reparación de órganos cilíndricos, en particular, tendones rotos. Esta se refiere además a un kit para cirugía de reparación de tendones.

Antecedentes de la invención

10 A pesar de los continuos avances en el campo de la reparación de roturas de tendones (flexores), hasta la fecha sigue habiendo problemas sin solucionar. En particular, la adhesión y rotura en la fase de curación inicial, con un índice de recuperación del 7 al 15 %, provocan costes e incapacidades laborales sustanciales. Por un lado, los tendones reparados deberían tener una gran fuerza de reparación primaria para poder moverse activamente después de la operación en poco tiempo, y por otro lado, el sitio de reparación debería ser plano para permitir que el tendón se deslice suavemente en la vaina del tendón (Buschmann y col. 2011). De acuerdo con Kuwata y col., la fuerza de reparación primaria óptima requiere lazos de sujeción de múltiples hilos y suturas epitendinosas de punto cruzado (Kuwata y col. 2007). Sin embargo, tales técnicas de reparación conducen a un abultamiento en el sitio de
15 reparación y, por tanto, a adhesión durante el procedimiento de curación (Khanna y col. 2009). Aunque ciertos trucos, tales como localizar los nudos entre los lazos de sujeción o enterrarlos entre los muñones del tendón, en lugar de colocarlos fuera sobre la superficie del tendón, pueden ayudar a reducir la posible formación de adhesión, habitualmente, tales procedimientos solo tienen un pequeño impacto con respecto a la antiadhesión o el deslizamiento sin obstáculos (Komatsu y col. 2007). En el pasado, las diferentes técnicas de interposición con
20 materiales artificiales no pudieron afectar positivamente al resultado.

El documento US 2009/306775 desvela un dispositivo de poliuretano para la reparación de tendones, que tiene un módulo de Young de 0,1-3000 MPa.

Sumario de la invención

25 En vista de lo anterior, un objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo mejorado para cirugía de reparación de órganos cilíndricos, en particular, tendones rotos. Otro objeto de la invención es proporcionar un kit mejorado para cirugía de reparación de tendones.

Estos objetos se consiguen mediante el dispositivo, el kit y la composición definidos en las respectivas reivindicaciones independientes.

En las reivindicaciones dependientes se definen las realizaciones ventajosas de la invención.

30 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo para cirugía de reparación de órganos cilíndricos, que está configurado como una vaina tubular hecha de un polímero biocompatible y biodegradable. La vaina tubular comprende una malla de fibra elástica formada mediante electrohilado de dicho polímero, y tiene una superficie de pared interior y una superficie de pared exterior sustancialmente paralela a la misma, lo que significa que el espesor de la pared es sustancialmente constante. Una de las superficies de pared es
35 comparativamente rugosa, mientras que la otra de las superficies de pared es comparativamente lisa, y la vaina tubular tiene un módulo de elasticidad de Young de 2 a 4 MPa y un alargamiento hasta rotura del 500 al 1000 %.

Aunque se contempla que el dispositivo puede usarse para la cirugía de reparación de toda una diversidad de órganos cilíndricos, tales como nervios, vasos sanguíneos y determinados músculos, este es particularmente útil para la cirugía de reparación de tendones rotos. En el presente contexto, el término "cilíndrico" debe entenderse
40 como "que tiene una simetría sustancialmente cilíndrica" en línea con el hecho de que los órganos humanos y animales no muestran una cilindridad perfecta en el sentido geométrico, debido a ligeras irregularidades inherentes en su forma y debido a su deformabilidad.

Los términos "biocompatible" y "biodegradable" son generalmente conocidos en el campo de la cirugía. Los polímeros sintéticos biocompatibles y biorreabsorbibles se están volviendo cada vez más populares para
45 aplicaciones quirúrgicas, tanto como injertos artificiales de ingeniería tisular y/o como dispositivos de transporte bioactivos que suministran factores de crecimiento (Costa y col. 2006), citocinas y otras sustancias bioactivas (Maurus y col. 2006; Corsi y col. 2007; Bullough y col. 2008). Los injertos de tendón también pueden sembrarse con células madre que mejoran el procedimiento de curación inicial (Chong y col. 2007). La ventaja de tales polímeros es que sus propiedades mecánicas, así como sus índices de degradación, pueden controlarse y ajustarse para
50 aplicaciones médicas específicas (Saad y col. 1999; Durselen y col. 2001; Milleret y col. 2009; Sahoo y col. 2010). Además, puede regularse la integración en el tejido mediante la porosidad y la estructura del material usado para el injerto (Henry y col. 2009).

La técnica de formación de una vaina tubular, que comprende una malla de fibra de polímero elástico mediante electrohilado se conoce ampliamente (véase, por ejemplo, el documento US 2011/0039101 A1). Como la malla de

fibra se forma sobre un objetivo cilíndrico o cónico con una superficie lisa, la vaina resultante tiene una superficie comparativamente lisa en su pared interior adyacente al objetivo y una superficie exterior comparativamente rugosa en su pared exterior. Por ejemplo, la superficie lisa tendrá un coeficiente de rozamiento dinámico de aproximadamente 0,85, mientras que la superficie rugosa tendrá un coeficiente de rozamiento dinámico de aproximadamente 1,05. Como se explicará con mayor detalle más adelante, esta diferencia en la rugosidad de la superficie puede aprovecharse en cirugía de reparación, en primer lugar, dándole la vuelta a la vaina tubular, de manera que tenga la superficie rugosa como pared interior. Esto permite el contacto firme de la vaina con el órgano cilíndrico que va a repararse y reduce la fricción entre la pared exterior y cualquier tejido circundante, mejorando de este modo la movilidad del órgano reparado, por ejemplo, el deslizamiento de un tendón en las vainas del tendón.

5 Teniendo un módulo de elasticidad de Young de 2 a 4 MPa y un alargamiento a la rotura del 500 a 1000 %, la vaina tubular puede expandirse fácilmente cuando se coloca en la región reparada y esto puede proporcionar posteriormente una presión dirigida radialmente hacia el interior de larga duración, que contribuye a un procedimiento de curación mejorado.

10 De acuerdo con la invención, el polímero que constituye la malla tubular es un copolímero de bloque de poliéster uretano biodegradable, con poli-hidroxi-butilato como segmento duro y ϵ -caprolactona como segmento blando. Tales polímeros son conocidos y pueden adquirirse como DegraPol® de Ab Medica s.p.a., Via Nerviano, 31, 20020 Lainate (MI) Italia. Se ha demostrado que el Degrapol es biocompatible con los fibroblastos, osteoblastos y tenocitos *in vitro*; además, es biodegradable, así como cito- y hemocompatible (Saad y col. 1998; Sukthankar 1999; Milleret y col. 2009). El índice de degradación puede ajustarse en el intervalo desde unas pocas semanas hasta unos pocos años.

15 Además, la invención implica un tipo específicamente seleccionado del copolímero de bloque de poliéster uretano mencionado anteriormente, caracterizado por un segmento blando con un peso molecular promedio de 950 g/mol a 1200 g/mol, un contenido relativo de dicho segmento blando de 70 a 75 partes en peso y un contenido relativo de dicho segmento duro de 25 a 30 partes en peso. La expresión "contenido relativo" se usa aquí porque, como se sabe ampliamente, la formación de tales copolímeros de bloque requiere además la adición de un agente de acoplamiento adecuado. En el presente caso, este es un acoplador de isocianato. Si no se menciona específicamente de otro modo, los pesos moleculares promedio indicados aquí son pesos moleculares promedio en número M_n , que pueden determinarse, por ejemplo, por medio de cromatografía de permeación en gel (GPC).

20 Ventajosamente, la vaina tubular tiene propiedades mecánicas sustancialmente mejoradas, específicamente, un módulo de elasticidad de Young de 2,8 a 3,2 MPa mientras que sigue presentando un alargamiento hasta rotura del 500 a 600 %.

25 Adicionalmente, como ya se ha señalado anteriormente, el dispositivo de la presente invención está destinado, en general, a la cirugía de reparación de órganos con una simetría sustancialmente cilíndrica. Esto también incluye configuraciones con diámetro variable. Por lo tanto, de acuerdo con una realización, la vaina tubular es de una forma sustancialmente troncocónica, es decir, tiene un diámetro que disminuye uniformemente en una dirección axial. Normalmente, el ángulo de semiapertura, es decir, el ángulo entre la superficie de pared y el eje longitudinal estará en el intervalo de 1 a aproximadamente 10°. Sin embargo, las formas tubulares útiles también incluyen configuraciones con una variación de diámetro no lineal, es decir, que tienen una sección longitudinal curvada. La forma específica se seleccionará de acuerdo con la forma del órgano que va a repararse. Como se entenderá, la fabricación de vainas tubulares con tales formas específicas mediante electrohilado se consigue fácilmente seleccionando un objetivo de deposición adecuadamente formado.

30 Sin estar ligado a teoría alguna, parece que una influencia beneficiosa en el procedimiento de curación después de la cirugía de reparación se debe a un efecto de estimulación provocado por la presión mecánica generada a partir de la vaina tubular elástica.

35 En una realización adicional, la vaina tubular comprende además al menos un agente terapéutico para estimular los procedimientos de regeneración del tendón. Se conoce ampliamente la aplicación de sustancias bioactivas que pueden estimular el procedimiento de curación *in situ* (Ehrbar y col. 2007). Si tales factores y sustancias se unen a un dispositivo de transporte adecuado que los libere en el sitio de reparación a concentraciones adecuadas y con una cinética de liberación controlada, puede acelerarse la curación del tejido lacerado. En particular, dicho agente terapéutico puede seleccionarse entre el grupo que consiste en hormonas del crecimiento, factores de crecimiento, agentes farmacéuticos y células promotoras del crecimiento, incluyendo células madre.

40 En una realización particularmente ventajosa, la malla de fibra que forma la vaina tubular comprende fibras huecas que contienen al menos un agente terapéutico adecuado. Cuando el material de la fibra se descompone lentamente, normalmente en un período de tiempo de unas pocas semanas, el agente terapéutico contenido en la misma se libera gradualmente y llega hasta la región del órgano reparado.

45 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, un kit para cirugía de reparación del tendón comprende al menos un dispositivo, como el que se ha definido anteriormente, que tiene un diámetro interno de tubo nominal d1. El kit comprende además una herramienta de aplicación, configurada como un par de tenacillas con

miembros resilientes, teniendo cada miembro un extremo libre y un extremo unido, con los respectivos extremos unidos mutuamente conectados entre sí. Los extremos libres están formados con puntas redondeadas para una inserción más fácil en una vaina tubular y para prevenir cualquier daño en el órgano sobre el que se aplicará la vaina por medio de la herramienta. Los miembros resilientes están predispuestos, de tal manera que se establece una primera distancia s_1 entre sus extremos libres cuando no se aplica ninguna fuerza a los miembros. En virtud del hecho de que la primera distancia s_1 , es decir, la distancia de separación de los extremos de la pinza en reposo es mayor que el diámetro interno del tubo d_1 , es necesario oprimir juntos los miembros de la pinza en un movimiento de cierre para poder deslizar sus extremos en el dispositivo tubular. Una vez liberados, los miembros de la pinza experimentan un movimiento de apertura que separa sus extremos y, por tanto, expande el diámetro del dispositivo tubular, facilitando de este modo su colocación sobre el extremo de un segmento de órgano roto. Se entenderá que la herramienta de aplicación estará hecha de un material que sea adecuado para entornos quirúrgicos.

El copolímero de bloque de poliéster uretano mencionado anteriormente se caracteriza por un segmento blando con un peso molecular promedio de 950 g/mol a 1200 g/mol, un contenido relativo de dicho segmento blando de 70 a 75 partes en peso y un contenido relativo de dicho segmento duro de 25 a 30 partes en peso. En una realización particularmente preferida, la composición comprende además al menos un agente terapéutico para estimular los procedimientos de regeneración del tendón.

Breve descripción de los dibujos

Las mencionadas anteriormente y otras características y objetos de la presente invención, así como la manera de conseguirlos, se harán más evidentes, y la propia invención se entenderá mejor por referencia a la siguiente descripción de diversas realizaciones de esta invención, tomadas junto con los dibujos adjuntos, en los que:

- la Fig. 1 muestra una primera realización de un dispositivo para cirugía de reparación, en una sección transversal longitudinal;
- la Fig. 2 muestra otra realización de un dispositivo para cirugía de reparación, en una sección transversal longitudinal; y
- la Fig. 3 muestra un kit para cirugía de reparación de tendones, (a) a (c) en tres posiciones diferentes, en una representación esquemática, y (d) en una vista de sección de acuerdo con la sección D-D de la Fig. 3c; y
- la Fig. 4 muestra imágenes de SEM de tubos Degrapol electrohilados; (a) interior, (b) exterior y en (c) una vista de sección transversal.

Descripción detallada de la invención

El dispositivo para cirugía de reparación de órganos cilíndricos, en particular tendones rotos, como se muestra en la Fig. 1, está configurado como una vaina tubular T hecha de un polímero biocompatible y biodegradable. La vaina tubular T tiene una forma aproximadamente cilíndrica a lo largo del eje longitudinal A. Esta comprende una malla de fibra elástica formada mediante electrohilado de dicho polímero y tiene una superficie de pared interior W_i y una superficie de pared exterior W_o sustancialmente paralela a la misma. Una de dichas superficies de pared (en el caso mostrado actualmente es la superficie de pared interior W_i) es comparativamente rugosa W_R , mientras que la otra de dichas superficies de pared (en el caso mostrado actualmente es la superficie de pared exterior W_o) es comparativamente lisa W_S . La configuración mostrada en la Fig. 1 es la que va a usarse para la aplicación quirúrgica pretendida. Como se ha explicado además anteriormente, esta configuración se obtiene a partir de una vaina tubular electrohilada recién producida dándole la vuelta a la misma, es decir, cambiando el lado interno y externo de la misma.

La Fig. 2 muestra una realización adicional en la que la vaina tubular tiene una forma sustancialmente troncocónica que tiene un ángulo de semiapertura sustancial, es decir, un ángulo α entre la superficie de pared y el eje longitudinal A. Dependiendo del órgano que vaya a operarse, α estará en el intervalo de aproximadamente 1° a aproximadamente 10° .

La Fig. 3 muestra un kit para cirugía de reparación de tendones que comprende una sección de un dispositivo de vaina tubular T como se ha definido anteriormente y que tiene un diámetro interno de tubo nominal d_1 . El kit comprende además una herramienta de aplicación configurada como un par de tenacillas con miembros resilientes m_1 y m_2 , teniendo cada miembro un extremo libre f_1 o f_2 , respectivamente, y un extremo unido. Los extremos unidos, que no se muestran en las figuras, están conectados mutuamente el uno al otro. Los extremos libres f_1 y f_2 están formados con regiones de punta redondeadas para facilitar su inserción en la vaina tubular y para evitar cualquier lesión en el tendón u otro órgano sobre el que se aplicará la vaina. Como puede verse en particular a partir de la Fig. 3d, los miembros tienen formas de semisecciones longitudinales de un tubo hueco, que está adaptado particularmente al uso pretendido. Los miembros resilientes están predispuestos de tal manera que establecen una primera distancia s_1 entre sus extremos libres cuando no se aplica ninguna fuerza a los miembros. De un modo importante, la primera distancia s_1 , es decir, la distancia de separación de los extremos de la pinza en reposo es mayor que el diámetro interno del tubo d_1 . Como se muestra en la Fig. 3a, la distancia s_1 se mide entre las dos

caras exteriores de los extremos de la pinza f1 y f2. Esta inclinación mecánica puede conseguirse usando un material inherentemente elástico y/o insertando un elemento de resorte adecuado en la región entre los dos miembros.

5 Empujando juntos los miembros de la pinza en un movimiento de cierre, la distancia entre sus extremos libres se reduce a un valor s2, que es más pequeño que el diámetro de la vaina d1, como se muestra en la Fig. 3b. Después, es posible deslizar los extremos de la pinza en el dispositivo tubular T. Reduciendo la fuerza aplicada a los miembros de la pinza, su elasticidad provoca un movimiento de apertura que separa sus extremos a una distancia de separación s3 que es mayor que s2. Esto provoca una expansión del dispositivo tubular, de manera que alcanza un diámetro interno nominal d2 que es esencialmente idéntico a la distancia de separación s3, como se muestra en la Fig. 3c. Después, el dispositivo tubular de vaina expandida puede aplicarse sobre el extremo de un segmento de órgano roto; después, la herramienta de pinza se retrae de manera que deja el dispositivo de vaina en su lugar.

Ejemplo 1

Materiales y Procedimientos

Polímero

15 De acuerdo con determinados protocolos, se produjo un polímero de poliéster uretano biodegradable (nombre comercial DegraPol®, de aquí en adelante, abreviado como "DP") con poli-hidroxi-butirato como segmento cristalino y ε-caprolactona como segmento blando (Lendlein y col. 1998; Lendlein y col. 2000; Milleret y col. 2009).

Fabricación del armazón

20 La configuración de electrohilado se montó internamente y consistió en una bomba de jeringa (Racel Scientific Instruments Inc., Estados Unidos), un cabezal de hilado consistente en un tubo de acero inoxidable central (diámetro interno de 1 mm y espesor de pared de 0,3 mm, Angst & Pfister AG, Suiza), un mandril de aluminio rotatorio cilíndrico para la recogida de fibras (longitud: 100 mm, diámetro: 4 mm) y una fuente de alta tensión de CC (Glassman High Voltage Inc., Estados Unidos). Se preparó una solución al 25 % en peso de DegraPol® (DP) en cloroformo (Fluka, Puriss.) disolviendo el polímero con agitación durante una noche. Se aplicó tensión de electrohilado (15 kV) con una fuente de alta tensión entre una aguja y el colector cilíndrico de rotación (separados 20 cm el uno del otro). Los tubos hilados se retiraron del objetivo hinchándolos ligeramente con etanol (Fluka, Puriss.) y después se secaron al vacío a temperatura ambiente.

Caracterización del armazón

30 La densidad del polímero ρ_0 se determinó de acuerdo con Simonet y col. y fue de 1,15 g/cm³ (Simonet y col. 2007). Las densidades aparentes p de los polímeros electrohilados se determinaron gravimétricamente usando los pesos de muestras cortadas con precisión, de espesor y área definidos. Las dimensiones del armazón se midieron usando micrográficas SEM del armazón. La porosidad de malla global P se calculó de acuerdo con la siguiente expresión:

$$P = \left(1 - \frac{\rho_0}{\rho}\right) \times 100 [\%]$$

35 La porosidad fue de 75,2 ± 0,7 %. El espesor de pared fue 379,3 ± 18,8 μm según se determinó mediante imágenes de SEM. Como se muestra en las Figs. 4a a 4c, las fibras se distribuyeron aleatoriamente. En el interior del tubo la superficie era plana (Fig. 4a), mientras que el exterior era bastante rugosa (Fig. 4b). La sección transversal se muestra en la Fig. 4c.

Estudio en animales

40 En un estudio exploratorio, los inventores implantaron tubos DegraPol® producidos como se ha descrito anteriormente en torno a tendones de Aquiles de conejo seccionados y suturados de manera convencional, y se determinaron sus efectos 12 semanas después de la operación. El número y la morfología de los tenocitos, la estructura de colágeno y las zonas de inflamación se exploraron según su histomorfometría. Además, puesto que los inventores también compararon los resultados de conejos que tenían una pata trasera operada con conejos que tenían ambas patas traseras operadas, lo que es una carga sistémica para el animal, los inventores fueron capaces de comparar estos efectos con los del tubo implantado. Como consecuencia, los objetivos de este estudio fueron (i) investigar la respuesta celular en la curación de tendones de Aquiles en conejos suscitada por la implantación de un tubo DegraPol®, y (ii) comparar los impactos de animales operados de una pata trasera y los operados de las dos en cuanto a la integración tisular y la inflamación, con los impactos de la aplicación de un tubo DegraPol®.

Conejos

50 Para el estudio *in vivo*, se usaron ocho conejos blancos de Nueva Zelanda hembra (Charles River, Research Models and Services, Germany GmbH, 97633 Sulzfeld, Alemania). El intervalo de peso en el inicio fue de 2,7 kg-3,2 kg y al

final de 3,2 kg-3,8 kg (14 semanas después de la recepción). Todos los animales fueron alojados en grupos y tuvieron acceso a una dieta habitual de grano y agua a voluntad. La aprobación ética para los experimentos se obtuvo de la oficina veterinaria de Zúrich, Suiza (número de referencia 92/2009). Antes de la cirugía, todos los animales se aclimataron a su entorno durante dos semanas.

5 Implantación

Antes de la implantación, los tubos de DP se esterilizaron con óxido de etileno a 37 °C. Los conejos recibieron preanestesia con 65 mg/kg de peso corporal de Ketamina y 4 mg/kg de Xilacina. Se insertó un catéter venoso en la vena marginal de la oreja. Los conejos se intubaron con Propofol intravenoso 0,6 mg/kg-1,3 mg/kg. La anestesia se mantuvo con isoflurano al 1-2 %. Las patas traseras se limpiaron con yodo. La rotura del tendón de Aquiles se produjo mediante una incisión paratendinosa en la dermis, hipodermis y fascia. Después, el tendón se cortó perpendicularmente hacia la longitud del tendón, 2 cm por encima del calcáneo, y se suturó uno de los dos muñones del borde del tendón, mientras la fibra (polipropileno USP 4.0) se deslizó después a través del tubo de DP, antes de suturarse el segundo muñón del tendón. La fibra se anudó para minimizar el espacio entre los muñones. Después, el tubo de DP se dio la vuelta sobre la herida. Posteriormente, la herida se cerró con una sutura continua (usando una fibra de polipropileno USP 6.0) de la fascia y de la piel rasgada. Todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por el mismo cirujano experimentado (MC). El tratamiento postoperatorio incluyó una escayola que tenía un ángulo de 60° en el tobillo. Después de 3 semanas, la escayola se retiró y no se colocó ningún otro dispositivo en las patas traseras. Doce semanas después de la operación, los conejos se sacrificaron con anestesia profunda (100 mg/kg de Ketamina y 4mg/kg de Xilacina) con 80 mg/kg de Pentobarbital (Esconarkon *ad us. vet.*). En ese momento, los tubos de DP estaban degradados a la mitad.

Grupos de tratamiento

Los ocho conejos se dividieron en cuatro grupos con dos sujetos en cada uno. El primer grupo tenía una pata trasera operada y la aplicación de una sutura de Becker de cuatro hilos convencional (4 hilos, 1 OP), mientras, la otra pata trasera no recibió ningún tratamiento (NT, 1 OP); el segundo grupo tenía una pata trasera operada y la aplicación de una sutura Becker de cuatro hilos convencional y, además, un tubo de DP (DP, 4 hilos, 1 OP), mientras, la otra pata trasera no recibió ningún tratamiento (NT, 1 OP); el tercer grupo tenía ambas patas traseras operadas (una sin tubo de DP (4 hilos, 2 OP) y una con tubo de DP (DP, 4 hilos, 2 OP)) y el cuarto grupo no recibió ningún tratamiento (NT, 0 OP).

Análisis histológico

Después de la extracción, las muestras de tendón de Aquiles se fijaron inmediatamente con formalina. Después, estas se deshidrataron, se embebieron en parafina y se seccionaron en porciones de 3 µm de espesor, una sección longitudinal y una sección transversal en la región del tubo de DP (perpendicular al tendón de Aquiles). Después de desparafinar con xileno y de rehidratar las secciones (gradiente descendente de etanol), estas se tiñeron de un modo diferente: H&E, Hemalaun Sudan, Masson Goldner Trichrome y Picosirius Red, de acuerdo con los procedimientos comúnmente establecidos.

Las secciones longitudinales teñidas con H&E se usaron para cuantificar el número de núcleos de tenocitos por área a un aumento de 100x. Se seleccionaron aleatoriamente seis campos de visión (FOV) de cada objeto y se analizaron con un microscopio óptico (Leica DM 6000 B) equipado con una cámara digital. Los núcleos de tenocitos eran de color violeta oscuro, mientras que el tejido del tendón era rosáceo. Las mismas secciones se usaron para la evaluación de la morfología de tenocitos (anchura de los tenocitos) a un aumento de 400x. Aquí, se analizaron 5 mediciones en 3 FOV de cada objeto. Además, se evaluaron las zonas de inflamación en las secciones teñidas con H&E (5 FOV de cada objeto, análisis semicuantitativo), así como los diferentes tipos de células: heterófilos o heterocitos (HC; análogas a los granulocitos neutrófilos que indican sanies humana), macrófagos (MP), linfocitos (LC), tenoblastos (TB) y tenocitos (TC) en las diferentes zonas de reacción (5 FOV en cada zona de cada objeto). Los tipos de célula se distinguieron de acuerdo con su morfología. Los HC tenían un núcleo lobulado y gránulos en el citoplasma; los MP tenían mucho citoplasma y un núcleo redondo; los LC no tenían citoplasma (solo era visible el núcleo redondo), los TC tenían un núcleo muy plano, mientras que los TB tenían un núcleo más grueso que los TC.

Las secciones teñidas con Hemalaun Sudan se usaron para distinguir claramente entre el polímero DP (rojo), el tejido del tendón (gris) y las células (azul oscuro). La identificación de las diferentes zonas de reacción y la determinación del ancho de estas zonas se basó en las secciones con Picosirius Red. Las secciones teñidas con Masson Goldner Trichrome y H&E se usaron para analizar el ángulo de las fibras de colágeno ligeramente onduladas (verdes y rosáceas, respectivamente). Una fibra completamente recta tendría un ángulo de 180°. Se evaluaron diez mediciones en 2 FOV de cada objeto.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con StatView 5.0.1. Se realizó un análisis unidireccional de la variancia (ANOVA unidireccional) para probar la importancia de las diferencias entre los diferentes procedimientos de cirugía y entre los grupos donde se operaron una pata trasera y dos patas traseras, respectivamente. Las probabilidades de comparación por pares (*p*) se calcularon usando el test PLSD de Fisher *a posteriori* y, para la comparación, el test

de Bonferroni *a posteriori*. Se consideraron significativos los valores $P < 0,05$. Los valores se expresaron como medias \pm desviaciones estándar si no se indica lo contrario. Además, para probar la equivalencia de las medidas de resultado, se realizó una prueba de equivalencia.

Resultados

5 Los resultados completos del estudio anterior se han publicado en un artículo científico facilitado por primera vez en línea el 31 de enero de 2012 (Buschmann y col. 2012, *Cellular response of healing tissue to DegraPol tube implantation in rabbit Achilles tendon rupture repair: an in vivo histomorphometric study*. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine). Estos pueden resumirse de la siguiente manera.

10 Doce semanas después de la operación, los inventores hallaron claramente que el tubo implantado no tenía efectos adversos sobre el tejido del tendón reparado sobre una base histomorfométrica. Los inventores encontraron una equivalencia estadísticamente demostrada para la densidad de los tenocitos, la morfología de los tenocitos y el número de zonas de inflamación, tanto si se implantó un tubo DP como sí no. Estos descubrimientos son un requisito previo para su uso como sistema portador. De hecho, se ha demostrado en diferentes estudios que factores, tales como IGF-1, PDGF-BB, β -FGF, rhBMP-12 y BMP-13 aceleran y ayudan a la curación del tendón (Costa y col. 2006; Rodeo y col. 2007; Bullough y col. 2008; Seeherman y col. 2008; Thomopoulos y col. 2009). También se ha informado de que el gel de ácido hialurónico acelera la curación del tendón (de Wit y col. 2009). Tales factores estimulantes también podrían adsorberse o unirse químicamente a los tubos DP, que después suministran *in situ* al sitio de reparación, como se ha demostrado con BMP y con biofármacos unidos a hidrogeles (Ehrbar y col. 2008; Hanseler y col. 2010; Jo y col. 2010). Otra ventaja de aplicar un tubo en torno al sitio de reparación es que el tubo podría recubrirse con factores diferentes en el interior y/o el exterior, lo que permite ayudar a la curación del tejido del tendón interior y el deslizamiento en la vaina intrasinoval hacia el exterior.

Además de la equivalencia estadística de la densidad de tenocitos, la morfología y el número de zonas de inflamación, la única diferencia estadísticamente significativa entre tendones tratados con DP y suturados convencionalmente se observó en la estructura de colágeno. Durante el procedimiento de curación, las fibras de colágeno pasan por diferentes etapas de orden. Al principio, las fibras se distribuyen de un modo bastante aleatorio, mientras que durante la etapa de remodelación (en las semanas 6 a 10), las fibras de colágeno se alinean con la dirección de la carga (Sharma and Maffulli 2006). Las fibras de colágeno ligeramente más onduladas, que los inventores observaron en la muestra tratada con DP con ángulos inferiores a $5-10^\circ$, pueden deberse a un procedimiento de curación un poco retardado o estar causadas por el desplazamiento de la carga durante el paso a la pata sana, aliviando así la pata tratada.

Además, los inventores evaluaron las zonas de inflamación en el tejido del tendón en fase de curación, tanto a una distancia mínima de 1 mm desde el implante como en el implante con el nuevo tejido integrado. Obviamente, los inventores encontraron densidades celulares cuatro veces mayores en las zonas de inflamación en comparación con el tejido sano. Los macrófagos fueron el tipo de células predominante en la zona de inflamación. Un resultado bastante inesperado fue que el número de macrófagos encontrado en las zonas de inflamación, que estaban al menos 1 mm alejadas del implante, fue significativamente mayor en comparación con las zonas reactivas del área de DP donde predominantemente los tenocitos se desplazaron hacia el material del implante. Por tanto, el pequeño traumatismo provocado por la sutura suscitó una clara respuesta celular inflamatoria, mientras que el cuerpo extraño de DP no provocó tal reacción. Tampoco fue alta la cantidad de heterocitos en el área tratada con DP. Los heterocitos se producen normalmente en heridas que expulsan sanies. Se descubrió que solo los linfocitos representaban el 25 % del número de células total, pero esto se limitó a un área especial del tubo DP, específicamente, un área donde el polímero ya se había degradado en una fase avanzada. En esta zona con una densidad linfocítica ligeramente elevada, los inventores observaron gotitas muy pequeñas que probablemente eran tri- o tetrámeros del poliéster-uretano que no son solubles en agua. Cuando se observaron estas pequeñas gotitas por primera vez, los inventores las interpretaron como bacterias intrusas, pero la tinción de Gram de *Brown Brenn* mostró claramente que estas no eran ni bacterias grampositivas ni gramnegativas.

Con respecto al principio 3R (Russel y Burch 1959), los inventores realizaron experimentos en animales donde se operaron una pata trasera o ambas patas traseras de los conejos y se compararon los resultados. Si los animales operados de las 2 patas se comportaran igual que los operados de 1 pata, entonces el número de conejos podría reducirse a la mitad en posteriores experimentos de esta clase. Además, tales experimentos facilitarían a los expertos comparar los efectos de una implantación de DP con los efectos de una carga sistémica provocada por una operación en las 2 patas. Comparando los resultados de 1 pata con los resultados de 2 patas, resultó que los parámetros como la morfología de los tenocitos y la estructura de colágeno no se vieron afectados, mientras que la densidad de tenocitos fue un 17 % mayor en los animales operados de 1 pata que en los animales operados de las 2 patas. Esto fue sorprendente porque los inventores formularon la hipótesis de que se encontrarían más tenocitos en los animales operados de las 2 patas con la mayor carga sistémica. Esta hipótesis surgió del hecho de que la muestra no tratada presentaba una densidad de tenocitos 4 veces menor. Esto implicaba que una carga mayor iba acompañada de una densidad de tenocitos mayor, lo que obviamente no es el caso en los animales operados de las 2 patas en comparación con los operados de 1 pata.

60

Sin embargo, como se esperaba, el número de zonas de inflamación fue mayor en los animales operados de las 2 patas. Aunque las zonas de inflamación eran 2,2 veces mayores en animales operados de 1 pata, estas fueron 3,1 veces mayores en los operados de las 2 patas, en comparación con la muestra no tratada. Esto corresponde a una diferencia estadísticamente significativa del 30 % más de zonas de inflamación halladas en los animales operados de las 2 patas. En comparación con los resultados de la muestra tratada con DP, la influencia de una operación de las 2 patas es mucho más pronunciada con respecto a la inflamación. DegraPol en sí mismo no mostró ningún efecto adicional, ni en los macrófagos, heterocitos o linfocitos, mientras que un animal operado de las 2 patas tuvo claramente una respuesta inflamatoria mayor en el tejido en fase de curación. Esta mayor inflamación puede estar provocada por la limitación de movimiento de los animales operados de las 2 patas en la fase postoperatoria inicial, cuando se colocó una escayola durante las primeras 3 semanas. Un animal operado de las 2 patas con 2 escayolas tiene un movimiento mucho más limitado. El animal operado de 1 pata todavía podría evadirse y estirar la pata sana, mientras que el animal operado de las 2 patas estaba obligado a usar las dos patas traseras tratadas, provocando más reacciones inflamatorias.

Como resumen y conclusión, los inventores pudieron demostrar que un tubo DP biorreabsorbible electrohilado estrecho puede colocarse en torno a una rotura de tendón suturada sin ningún efecto adverso. La respuesta celular del tejido en fase de curación 12 semanas después de la operación fue la misma que si no se hubiera colocado ningún implante. Por tanto, el tubo de polímero DP biodegradable es una herramienta convincente y prometedora y puede actuar como un dispositivo transportador para factores que aceleran el procedimiento de curación intrínseco y extrínseco del tendón. Adicionalmente, los inventores compararon los animales operados de 1 pata y los operados de las 2 patas y descubrieron que las zonas de inflamación fueron significativamente mayores en el caso de los operados de las 2 patas. En general, una operación de las 2 patas parece ser una carga para el animal, mientras que un implante de DP no afecta a ninguno de los parámetros relacionados con los tenocitos, el colágeno y la inflamación, lo que lo hace un sistema transportador prometedor para el futuro.

Ejemplo 2

Un problema principal durante la curación del tendón es la formación de adhesiones en el tejido circundante. Para estudiar un posible efecto protector mediante la aplicación de un tubo DP, se realizó una serie adicional de experimentos en donde doce conejos blancos de Nueva Zelanda se sometieron a una laceración limpia del tendón de Aquiles y que se reparó con una sutura de 4 hilos. Seis conejos recibieron adicionalmente un tubo DP ajustado en el sitio de reparación. Los tendones se analizaron mediante ecografía estática y dinámica y ecografía Doppler de potencia (control: patas contralaterales sanas). El resultado de la ecografía se correlacionó con la forma del tendón, densidad de tenocitos y tenoblastos, el ancho de los núcleos de los tenocitos y tenoblastos, la orientación de las fibras de colágeno y el grado de adhesión. Todos los tendones reparados mostraron una morfología fusiforme en la ecografía, correspondiente a la misma forma provocada por el epitenon inflamado (histología). La predicción de la formación de adhesión mediante evaluación por ecografía dinámica se confirmó determinando la región de contacto del tejido recién formado con el tejido circundante (histología). De un modo importante, tanto a las tres semanas después de la operación como a las seis semanas después de la operación, la muestra tratada con tubo DP mostró una formación de adhesión significativamente inferior en comparación con las únicamente suturadas con 4 hilos.

Ejemplo 3

Para hacer que el polímero DP establecido y ampliamente probado (en adelante denominado "DP clásico") sea más suave, más elástico y, por tanto, más adecuado para el fin de reparar la rotura de tendones, la síntesis se modificó ligeramente y se adaptó para obtener lo que se llamará "DegraPol nuevo" o "DP nuevo".

En resumen, para la síntesis del copolímero de bloque, un 40 % en peso (DP clásico) o un 25 % en peso (DP nuevo) de poli(3-(R)-hidroxibutirato)-co-(ϵ -caprolactona)-diol $M_n = 2660 \text{ g mol}^{-1}$ (DP clásico) y $M_n = 2824 \text{ g mol}^{-1}$ (DP nuevo) y un 60 % en peso con $M_n = 1250 \text{ g mol}^{-1}$ (DP clásico) o un 75 % en peso con $M_n = 1000 \text{ g mol}^{-1}$ (DP nuevo) poli(ϵ -caprolactona)-diol-co-glicolida (15 %mol de glicolida y 85 %mol de ϵ -caprolactona) se disolvieron en 1,4-dioxano y se secaron calentando y sometiendo a reflujo el disolvente sobre tamices moleculares (tamaño de poro 0,4 nm), situados en un aparato Soxhlet montado sobre el recipiente de reacción, hasta que el contenido de agua estuvo por debajo de 20 ppm. La mezcla de reacción se enfrió a 83 °C antes de añadir la cantidad estequiométrica, con respecto a los dos dioles, de 2,2,4-trimetilhexano-diisocianato (TMDI). Después de aproximadamente un día de reacción, se añadieron tres porciones de dilaurato de dibutilestano (20 ppm) en 1 día, para así alcanzar pesos moleculares de entre 60 y 110 kDa (para DP clásico y nuevo, respectivamente). El polímero se precipitó en isómeros de hexano enfriados con hielo seco y, posteriormente, se purificó mediante disolución en cloroformo y filtración sobre una columna de gel de sílice 60 (Fluka). Una segunda precipitación en etanol enfriado finalizó el procedimiento.

Las propiedades mecánicas, tales como el módulo de Young y el alargamiento hasta rotura se obtuvieron a partir de curvas de tensión/deformación medidas a temperatura ambiente usando una máquina de ensayo de carga uniaxial (una máquina de ensayos de tensión Instron, modelo 5864) a una velocidad de cruceta de 12,6 mm min⁻¹ usando una longitud de calibre de muestra de 12,6 mm (100 % min⁻¹). Cada muestra se midió por triplicado.

El coeficiente de fricción de deslizamiento se determinó para la superficie inicialmente interna (plana) y la superficie exterior (rugosa) de los tubos electrohilados. Los tubos se cortaron con un bisturí para obtener una pieza de material

rectangular. La pieza se fijó sobre un cubo plano Delrin® pulido y se cargó con un peso de 50 g, dando como resultado una masa (m) de $59,16 \pm 0,2$ g. A una velocidad constante de $5,6 \pm 0,3$ cm s⁻¹, el objeto se estiró sobre una superficie de plástico en continuo movimiento (máquina de fabricación propia) y se midió ($n = 3$) la fuerza de tracción, F_t (N). El coeficiente de fricción de deslizamiento (μ) se calculó de acuerdo con la siguiente expresión 1, en la que $g = 9,81$ m s⁻²:

$$\mu = \frac{F_t}{m \cdot g}$$

Las propiedades del nuevo material DP se compararon con las del DP clásico. Ambas películas y materiales electrohilados se compararon y se demostró que tenían diversas características que están provocadas por la estructura secundaria de las fibras del material electrohilado. Como puede verse en la tabla, el módulo de Young de la película de DP nuevo fue mucho menor, en comparación con el módulo de Young de la película de DP clásico. Además, el alargamiento hasta rotura de la película de DP nuevo fue aproximadamente la mitad del de la película de DP clásico. Para los materiales electrohilados, las imágenes de SEM del material DP clásico y nuevo fueron similares. Únicamente la homogeneidad del diámetro de fibra difería con 10 ± 7 μ m para el DP clásico y 10 ± 3 μ m para el material de DP nuevo. El módulo de Young del DP electrohilado nuevo fue 4 veces más pequeño que el del DP electrohilado clásico. Sin embargo, a diferencia de las películas, el DP electrohilado nuevo tuvo un alargamiento hasta rotura 9 veces mayor comparado con el del DP electrohilado clásico.

Tabla: Propiedades del material: Módulo de Young y alargamiento hasta rotura para películas y tubos electrohilados basados en material DP clásico y nuevo ($n=3$):

	<i>DegraPol clásico</i>	<i>DegraPol nuevo</i>
Módulo de Young de películas [MPa]	45,2 \pm 8,9	6,0 \pm 0,9
Alargamiento hasta rotura de películas [%]	555,2 \pm 76,2	276,5 \pm 51,3
Módulo de Young de tubos electrohilados [MPa]	12,96 \pm 2,78	3,03 \pm 0,17
Alargamiento hasta rotura de tubos electrohilados [%]	61,33 \pm 11,37	544,00 \pm 67,88

Los coeficientes de fricción de deslizamiento de las superficies de DP electrohilado se midieron sobre una superficie plástica de movimiento continuo. Se usó Delrin® pulido (polioximetileno) como material de referencia. Para Delrin® pulido, el coeficiente de fricción de deslizamiento fue $0,478 \pm 0,034$. La superficie rugosa de los tubos DP electrohilados tuvo un coeficiente de fricción de deslizamiento de $1,035 \pm 0,086$, mientras que este fue de $0,862 \pm 0,086$ para la superficie plana del tubo ($p = 0,0278$, significativamente diferente en el test PLSD de Fisher a *posteriori*, sin diferencia significativa en el test de Bonferroni a *posteriori*; solo para $p < 0,0167$).

De acuerdo con los hallazgos para el material DP clásico, la aplicación del DP nuevo no altera de ningún modo el procedimiento de curación del tendón roto.

Referencias

- Bullough R, Finnigan T, Kay A, Maffulli N y Forsyth NR 2008, *Tendon repair though stem cell intervention: Cellular and molecular approaches*. Disability and Rehabilitation, 30(20-22), 1746-1751
- Buschmann J, Muller A, Feldman K, Tervoort TA, Fessel G, Snedeker JG, y col. 2011, *Small Hook Thread (Quill) y Soft Felt Internal Splint to Increase the Primary Repair Strength of Lacerated Rabbit Achilles Tendons: Biomechanical Analysis and Considerations for Hand Surgery*. Clinical Biomechanics, 26(6), 626-631
- Chong AKS, Ang AD, Goh JCH, Hui JHP, Lim AYT, Lee EH, y col. 2007, *Bone marrow-derived mesenchymal stem cells influence early tendon-healing in a rabbit Achilles tendon model*. Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume, 89A(1), 74-81
- Corsi KA, Schwarz EM, Mooney DJ y Huard J 2007, *Regenerative medicine in orthopaedic surgery*. Journal of Orthopaedic Research, 25(10), 1261-1268
- Costa MA, Wu C, Pham BV, Chong AKS, Pham HM y Chang J 2006, *Tissue engineering of flexor tendons: Optimization of tenocyte proliferation using growth factor supplementation*. Tissue Engineering, 12(7), 1937-1943
- de Wit T, de Putter D, Tra WMW, Rakhorst HA, van Osch G, Hovius SER, y col. 2009, *Auto-Crosslinked Hyaluronic Acid Gel Accelerates Healing of Rabbit Flexor Tendons In Vivo*. Journal of Orthopaedic Research, 27(3), 408-415
- Durselen L, Dauner M, Hierlemann H, Planck H, Claes LE e Ignatius A 2001, *Resorbable polymer fibers for ligament augmentation*. Journal of Biomedical Materials Research, 58(6), 666-672
- Ehrbar M, Rizzi SC, Hlushchuk R, Djonov V, Zisch AH, Hubbell JA, y col. 2007, *Enzymatic formation of modular cell-instructive fibrin analogs for tissue engineering*. Biomaterials, 28(26), 3856-3866
- Ehrbar M, Schoenmakers R, Christen EH, Fussenegger M y Weber W 2008, *Drug-sensing hydrogels for the*

- inducible release of biopharmaceuticals*. Nature Materials, 7(10), 800-804
- Hanseler P, Ehrbar M, Jung UW, Jung R, Hammerle C y Weber F 2010, *Bone Morphogenetic Protein-2-Adsorption and Release Behaviour on Clinically Relevant Materials*. Bone, 46:108
- Henry JA, Burugapalli K, Neuenschwander P y Pandit A 2009, *Structural variants of biodegradable poliesterurethane in vivo evoke a cellular and angiogenic response that is dictated by architecture*. Acta Biomaterialia, 5(1), 29-42
- Jo YS, Rizzi SC, Ehrbar M, Weber FE, Hubbel JA y Lutolf MP 2010, *Biomimetic PEG hidrogels crosslinked with minimal plasmin-sensitive tri-amino acid peptides*. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 93A(3), 870-877
- Khanna A, Friel M, Gougoulis N, Longo UG y Maffulli N 2009, *Prevention of adhesions in surgery of the flexor tendons of the hand: what is the evidence?* British Medical Bulletin, 90:85-109
- Komatsu F, Mori R, Uchio Y y Hatanaka H 2007, *Optimum location of knot for tendon surgery in side-locking loop technique*. Clinical Biomechanics, 22(1), 112-119
- Kuwata S, Mori R, Yotsumoto T y Uchio Y 2007, *Flexor tendon repair using the two-strand side-locking loop technique to tolerate aggressive active mobilization immediately after surgery*. Clinical Biomechanics, 22(10), 1083-1087
- Lendlein A, Neuenschwander P y Suter UW 1998, *Tissue-compatible multiblock copolymers for medical applications, controllable in degradation rate and mechanical properties*. Macromolecular Chemistry and Physics, 199(12), 2785-2796
- Lendlein A, Neuenschwander P y Suter UW 2000, *Hydroxy-telechelic copolyesters with well defined sequence structure through ring-opening polymerization*. Macromolecular Chemistry and Physics, 201(11), 1067-1076
- Maurus CF, Schneider MKJ, Schmidt D, Zund G y Seebach JD 2006, *Activation of human microvascular endothelial cells with TNF-alpha and hypoxia/reoxygenation enhances NK-cell adhesion, but not NK-cytotoxicity*. Transplantation, 81(8), 1204-1211
- Milleret V, Simonet M, Bittermann AG, Neuenschwander P y Hall H 2009, *Cyto- and Hemocompatibility of a Biodegradable 3D-Scaffold Material Designed for Medical Applications*. Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials, 91B(1), 109-121
- Rodeo SA, Potter HG, Kawamura S, Turner AS, Kim HJ y Atkinson BL 2007, *Biologic augmentation of rotator cuff tendon-healing with use of a mixture of osteoinductive growth factors*. Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume, 89A(11), 2485-2497
- Russel WMS y Burch RL (1959). *The principle of humane experimental technique*. London, Universities Federation for Animal Welfare.
- Saad B, Kuboki Y, Welti M, Uhlschmid GK, Neuenschwander P y Suter UW (1999). *DegraPol-Foam: A degradable and highly porous polyesterurethane foam as a new substrate for bone formation*. 12th World Congress of the International-Society-for-Artificial-Organs/26th Congress of the European-Society-for-Artificial-Organs, Edinburgh, Scotland, Blackwell Science Inc.
- Sahoo S, Toh SL y Goh JCH 2010, *PLGA nanofiber-coated silk microfibrillar scaffold for connective tissue engineering*. Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials, 95B(1), 19-28
- Seeherman HJ, Archambault JM, Rodeo SA, Turner AS, D'Augusta D, Li XJ, y col. 2008, *rhBMP-12 Accelerates Healing of Rotator Cuff Repairs in a Sheep Model*. Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume, 90A(10), 2206-2219
- Sharma P and Maffulli N 2006, *Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling*. Journal of Musculoskeletal Neuronal Interaction, 6(2), 181-190
- Simonet M, Schneider OD, Neuenschwander P y Stark WJ 2007, *Ultraporous 3D polymer meshes by low-temperature electrospinning: Use of ice crystals as a removable void template*. Polymer Engineering and Science, 47(12), 2020-2026
- Thomopoulos S, Das R, Silva MJ, Sakiyama-Elbert S, Harwood FL, Zampakis E, y col. 2009, *Enhanced Flexor Tendon Healing through Controlled Delivery of PDGF-BB*. Journal of Orthopaedic Research, 27(9), 1209-1215

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para cirugía de reparación de órganos cilíndricos, en particular tendones rotos, configurado como una vaina tubular (T) hecha de un polímero biocompatible y biodegradable, en el que dicho polímero es un copolímero de bloque de poliéster uretano biodegradable con poli-hidroxi-butilato como segmento duro y ϵ -caprolactona como segmento blando, y en el que dicha vaina tubular comprende una malla de fibra elástica formada mediante electrohilado de dicho polímero, teniendo dicha vaina tubular una superficie de pared interior y una superficie de pared exterior sustancialmente paralela a la misma, **caracterizado porque** una de dichas superficies de pared es comparativamente rugosa (W_R) y la otra de dichas superficies de pared es comparativamente lisa (W_S), teniendo dicha vaina tubular un módulo de elasticidad de Young de 2 a 4 MPa y un alargamiento hasta rotura del 500 a 1000 %, en el que dicho segmento blando tiene un peso molecular promedio de 950 g/mol a 1200 g/mol y en el que el contenido relativo de dicho segmento blando es de 70 a 75 partes en peso, mientras que el contenido relativo de dicho segmento duro es de 25 a 30 partes en peso.
2. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha vaina tubular tiene un módulo de elasticidad de Young de 2,8 a 3,2 MPa y un alargamiento hasta rotura de 500 a 600 %.
3. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicha vaina tubular tiene una forma sustancialmente troncocónica con un ángulo de semiapertura de 1 a 10° .
4. El dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que dicha vaina tubular comprende además al menos un agente terapéutico para estimular los procedimientos de regeneración del tendón.
5. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho agente terapéutico se selecciona entre el grupo que consiste en hormonas del crecimiento, agentes farmacéuticos y células promotoras del crecimiento, incluyendo células madre.
6. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en el que dicha malla de fibra comprende fibras huecas que contienen dicho(s) agente(s) terapéutico(s).
7. Un kit para cirugía de reparación de tendones, que comprende al menos un dispositivo según se ha definido en una de las reivindicaciones de 1 a 6 y que tiene un diámetro interno de tubo nominal d_1 , comprendiendo adicionalmente el kit una herramienta de aplicación, estando dicha herramienta configurada como un par de tenacillas que tienen miembros resilientes, teniendo cada uno un extremo libre y un extremo unido, estando dichos extremos unidos conectados mutuamente, estando formados dichos extremos libres con puntas redondeadas, estando dichos miembros resilientes predispuestos de tal manera que establezcan una primera distancia s_1 entre dichos extremos libres cuando no se aplica ninguna fuerza a dichos miembros, siendo dicha primera distancia s_1 mayor que dicho diámetro interno del tubo d_1 .

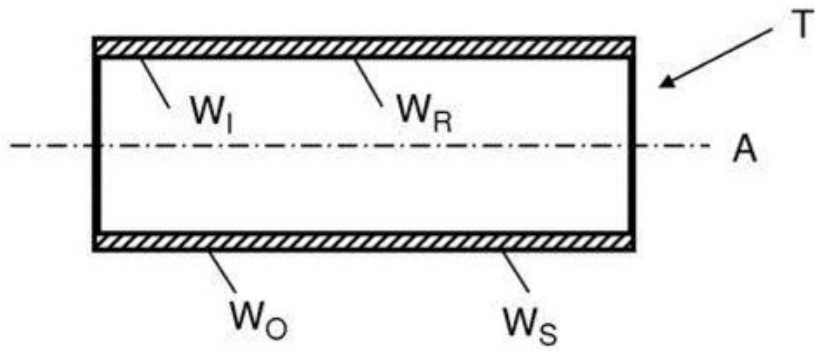


Fig. 1

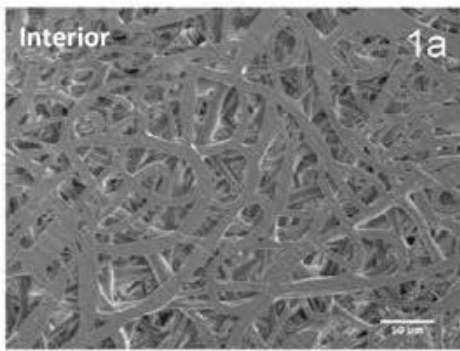


Fig. 4a

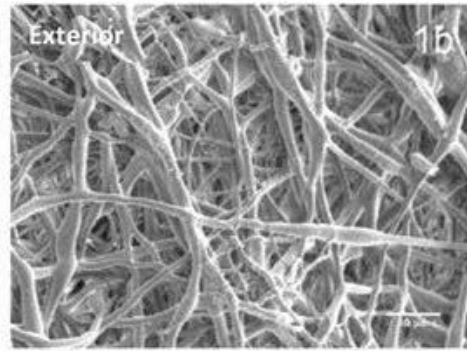


Fig. 4b

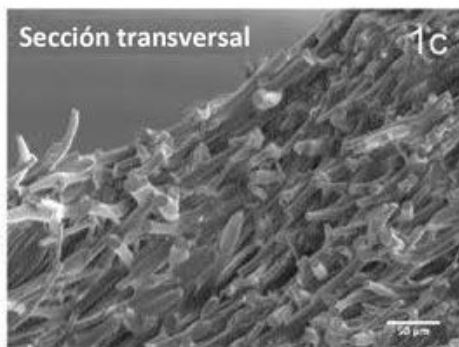


Fig. 4c

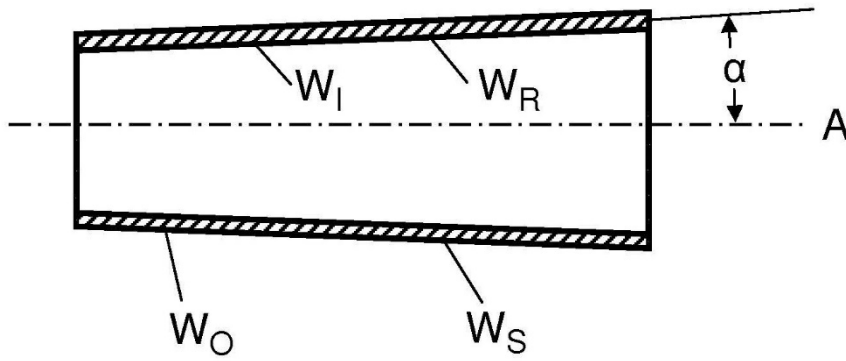


Fig. 2

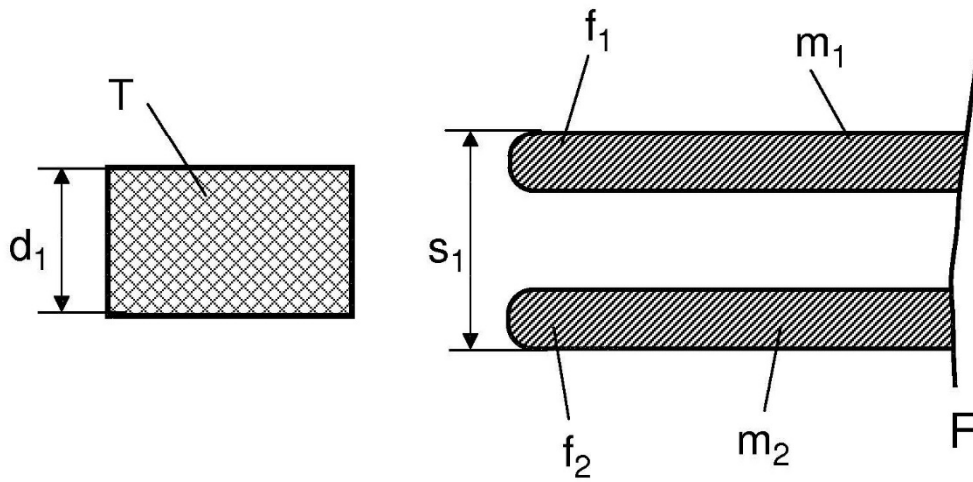


Fig. 3a

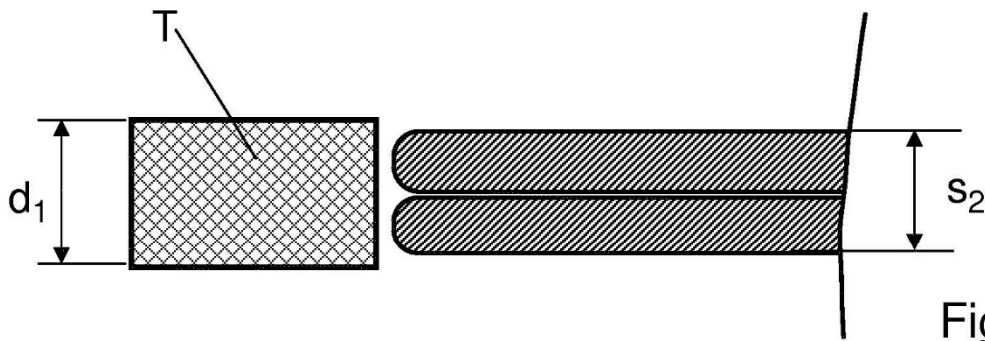


Fig. 3b

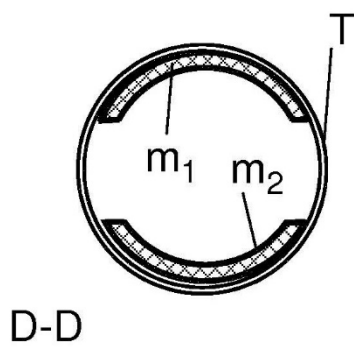


Fig. 3d

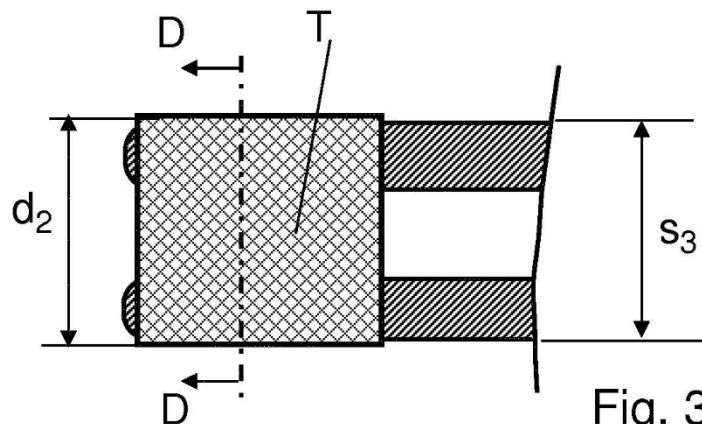


Fig. 3c