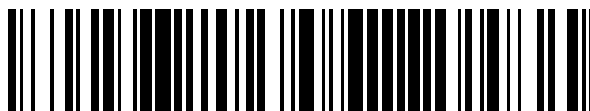


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 877**

51 Int. Cl.:

A61L 15/32 (2006.01)
A61L 15/28 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/42 (2007.01)
A61F 13/00 (2006.01)
A61L 15/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2009 PCT/US2009/063549**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.07.2010 WO10077434**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2009 E 09836582 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2381968**

54 Título: **Membrana biopolimérica para protección y reparación de heridas**

30 Prioridad:

30.12.2008 US 346482

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.07.2018

73 Titular/es:

**COLLAGEN MATRIX, INC. (100.0%)
15 Thornton Road
Oakland, NJ 07436, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 675 877 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Membrana biopolimérica para protección y reparación de heridas

Antecedentes de la invención.

5 Las intervenciones quirúrgicas causan heridas en los sitios objetivo. Por ejemplo, la cirugía neural da frecuentemente como resultado heridas en la duramadre, es decir, en la membrana que cubre el cerebro y la médula espinal. Las membranas biopoliméricas facilitan la curación de heridas y protegen las heridas de la invasión de células fibróticas.

El documento WO2006/047496 enseña una membrana polimérica de lámina para reparar el tejido dañado.

El documento US7374777 enseña una membrana polimérica de lámina que tiene fibras orientadas.

Sumario de la invención.

10 La presente invención muestra una membrana biopolimérica adecuada para reparar heridas. Una membrana biocompatible para la reparación de los tejidos, que comprende: una primera capa que incluye fibras orientadas al azar de un primer biopolímero que es colágeno, teniendo las fibras del primer biopolímero una longitud en el intervalo 10 - 40 μm , y una segunda capa que incluye fibras de un segundo biopolímero que es colágeno, teniendo las fibras del segundo biopolímero una longitud en el intervalo de 0,1 mm a 1 mm, en donde la segunda capa tiene un espesor
15 en el intervalo de 1 μm a 50 μm , en donde dicha membrana biocompatible es permeable a moléculas con un peso molecular menor que 29.000 dalton, tiene un temperatura de contracción hidrotérmica de 50 - 70 °C, un ángulo de drapeado de 45 a 90 grados, una densidad de 0,20 a 0,40 g/cm³, y tiene un grosor que oscila entre 0,3 mm y 0,7 mm, siendo entrecruzadas las fibras de primer biopolímero y las fibras del segundo biopolímero.

Puede contener adicionalmente uno o más agentes bioactivos, p. ej. diversos factores de crecimiento y antibióticos.

20 Esta invención también presenta un método para fabricar la membrana biopolimérica descrita anteriormente. El método incluye dispersar las fibras de un primer biopolímero que es colágeno en una solución ácida o alcalina para formar una mezcla, neutralizar la mezcla a un pH igual al punto isoeléctrico del primer biopolímero para producir fibras reconstituidas del primer biopolímero que tienen una longitud de fibra que oscila entre 2,5 μm y 50 μm , deshidratar las fibras reconstituidas, comprimir las fibras deshidratadas para formar una primera capa, en la que las fibras reconstituidas están orientadas aleatoriamente, liofilizar la primera capa, revestir la primera capa liofilizada con fibras de un segundo biopolímero que es colágeno; formar una membrana que tiene un grosor que oscila entre 0,3 mm y 0,7 mm y una densidad que oscila entre 0,2 y 0,4 g/cm³, teniendo las fibras del segundo biopolímero una longitud de 0,1 mm a 1 mm y formar una segunda capa en la parte superior de la primera capa, en donde la segunda capa tiene un espesor que oscila entre 1 μm y 50 μm , y entrecruzar las fibras del primer biopolímero y las fibras del segundo biopolímero en la membrana.
30

Las fibras de colágeno se dispersan en una solución que tiene un pH inferior a 3 o superior a 11 para formar una mezcla. La mezcla se neutraliza después a un pH de 4,5 - 6 (por ejemplo, 5,0 - 5,5) para producir fibras de colágeno reconstituidas.

35 Los detalles de una o más realizaciones de la invención se establecen en la descripción a continuación. Otras características o ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de varias realizaciones, y también de las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención.

40 La presente invención se refiere a una membrana biopolimérica biorreabsorbible, conformable y semipermeable, para protección y reparación de tejidos, p. ej. para reparar heridas en la duramadre en pacientes que han sido sometidos a una cirugía neural.

La membrana biopolimérica de esta invención tiene dos capas, como se describe en la reivindicación 1^a. La primera capa contiene fibras orientadas al azar hechas de colágeno. Las fibras usadas para hacer esta capa se reconstituyen de forma que sean más largas que sus equivalentes no reconstituidos. La segunda capa, es decir, la capa de revestimiento, se forma revistiendo la primera capa con fibras hechas de colágeno. Esta capa es muy delgada, es decir, tiene un grosor de solo 1 - 50 μm (por ejemplo, 3 - 20 μm).
45

La membrana de biopolímero de dos capas descrita anteriormente puede contener además uno o más agentes bioactivos, p. ej. factores de crecimiento y antibióticos. El agente o los agentes bioactivos pueden formar una capa adicional entre la primera y la segunda capa descritas anteriormente, o bien en la superficie de la membrana. Alternativamente, los agentes bioactivos están intercalados en la primera o en la segunda capa.

50 La membrana biopolimérica de esta invención posee las siguientes características.

5 En primer lugar, es altamente conformable, es decir, tiene un ángulo de drapeado que oscila entre 45 y 90 grados. El ángulo de drapeado de una membrana se determina de la manera siguiente. Se fija una mitad de una membrana en una superficie horizontal y se permite que la otra mitad cubra por gravedad. El ángulo entre la mitad cubierta y la superficie horizontal se asigna como ángulo de drapeado de la membrana. Al poseer una alta conformabilidad, la membrana biopolimérica de esta invención se puede usar para sellar sustancialmente un sitio de herida que tiene una forma irregular y un contorno no liso.

En segundo lugar, la membrana biopolimérica de esta invención es semipermeable, es decir, permeable solamente a moléculas que tienen un peso molecular inferior a 29.000 dalton. Como tal, esta membrana protege un sitio herido de la invasión celular, pero permite el paso de pequeñas moléculas de nutrientes a través de ella.

10 En tercer lugar, la membrana es estable *in vivo*; concretamente, tiene una temperatura de contracción hidrotérmica en el intervalo de 50 a 70°C (correspondiente a un tiempo de reabsorción *in vivo* de 2 - 12 meses).

Se prefiere que la membrana tenga una resistencia al desprendimiento de suturas de 0,1 - 0,7 kg (por ejemplo, 0,15 - 0,5 kg), una resistencia a la tracción de 5 - 100 kg/cm² (por ejemplo, 20 - 50 kg/cm²), y una densidad de 0,20 - 0,40 g/cm³ (por ejemplo, 0,04 - 0,3 g/cm³).

15 Dadas las características descritas anteriormente, la membrana biopolimérica de esta invención es adecuada para facilitar la curación de heridas y ocluir la invasión de células. Particularmente, esta membrana biopolimérica es útil como injerto de aposición (injerto *onlay*) o para la reparación de la duramadre.

La membrana de biopolímero de esta invención se puede preparar de la siguiente manera:

20 Las fibras hechas del primer biopolímero que es colágeno se dispersan en una solución ácida (p. ej. pH < 3) o alcalina (por ej. pH > 11) para formar una mezcla. Las fibras de biopolímero pueden aislarse de sus fuentes naturales o sintetizarse químicamente. Las soluciones ácidas adecuadas incluyen soluciones preparadas con un ácido orgánico, p. ej. ácido acético y ácido láctico, o con un ácido inorgánico, p. ej. ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Cuando se utiliza una solución alcalina, se puede preparar usando hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de calcio.

25 A continuación, la mezcla se neutraliza a un pH igual al punto isoeléctrico del primer biopolímero, es decir, dentro del 20% del punto isoeléctrico de ese biopolímero. A este pH, las fibras de biopolímero mencionadas anteriormente se reconstituyen formando fibras que tienen una longitud superior a 5 cm. Las fibras reconstituidas, separadas de la fase líquida de la mezcla, se deshidratan entonces parcialmente para eliminar el líquido usando una malla o un dispositivo similar, por medio de una fuerza mecánica. La cuantía de esta deshidratación parcial determina la conformabilidad y la densidad de la membrana que se va a hacer. Las fibras reconstituidas se comprimen entonces para formar una lámina con el grosor, el tamaño y el peso húmedo deseados. Estos factores también determinan la densidad de la membrana resultante. La hoja se puede liofilizar para formar la primera capa con un liofilizador Virtis por métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n° 5.026.381.

35 A continuación, se recubre la primera capa pulverizando sobre una dispersión que contiene fibras hechas de un segundo biopolímero, que se puede preparar mediante el método descrito anteriormente. Las fibras de biopolímero contenidas en esta dispersión tienen un bajo contenido y una longitud de fibra corta, de modo que pueden formar partículas de neblina durante la pulverización sin bloquear la boquilla del aparato de pulverización. La etapa de pulverización puede realizarse usando cualquier aparato de pulverización que pueda depositar partículas de polímero similares a la niebla sobre la superficie de la primera capa sin afectar sus características biomecánicas. Los aparatos de pulverización adecuados incluyen pulverizadores disponibles en el mercado, cepillos de aire o pulverizadores de diseño personalizado. Tras la pulverización, las fibras del segundo biopolímero forman una capa de revestimiento (es decir, la segunda capa) sobre la primera capa para producir una membrana de dos capas. El espesor de la capa de revestimiento, que generalmente varía de aproximadamente 1 µm aproximadamente 50 µm, controla la permeabilidad. En caso necesario, puede repetirse la etapa de recubrimiento para lograr el espesor y la permeabilidad deseados.

45 Finalmente, la membrana de dos capas descrita anteriormente se reticula para fijar las fibras de biopolímero, produciendo así una membrana biopolimérica de esta invención. Las fibras se pueden reticular mediante un agente de reticulación químico (por ejemplo, un compuesto de aldehído o una carbodiimida). El formaldehído es un agente de reticulación preferido, dada su alta presión de vapor y su uso seguro en dispositivos implantables. Alternativamente, las fibras también se pueden reticular por calor y vacío, radiación ultravioleta o radiación gamma en dosis bajas.

50 Cuando se usa un agente de reticulación, la extensión de la reticulación puede controlarse mediante la concentración del agente de reticulación, el tiempo para la reacción de reticulación, y la temperatura (si el agente está en forma líquida) o la presión de vapor (si el agente está en forma gaseosa), bajo la cual se hace la reacción de entrecruzamiento. La cuantía de la reticulación controla el tiempo de reabsorción *in vivo* de la membrana.

55 Si se desea, se pueden incorporar uno o más agentes bioactivos en la membrana biopolimérica descrita en el presente texto. El agente o los agentes bioactivos se pueden mezclar con fibras del segundo biopolímero e intercalarse en la segunda capa, o ser pulverizados (para agentes en forma líquida) o espolvoreados (para agentes en forma de polvo) en la segunda capa. Alternativamente, se mezcla con las fibras del primer biopolímero y se intercala en la primera

capa, o se pulveriza / espolvorea sobre la primera capa antes de la formación de la segunda capa descrita anteriormente. La primera capa se cubre luego con la segunda capa en la superficie donde el agente o los agentes bioactivos permanecen para formar una membrana de estructura sándwich que tiene el agente o los agentes bioactivos entre la primera y la segunda capa. El grosor de la segunda capa controla la velocidad de liberación del agente o los agentes bioactivos. La velocidad de liberación está también controlada por factores tales como el tamaño de partícula del agente, la hidrofiliidad y la interacción con las fibras de biopolímero incluidas en la primera o en la segunda capa.

A continuación se expone un ejemplo de fabricación de la membrana biopolimérica de esta invención, utilizando colágeno. Las fibras de colágeno se preparan a partir de tejidos ricos en colágeno, por ejemplo, piel, hueso, tendones y ligamentos, por métodos conocidos en la técnica. Véase p. ej. la patente de Estados Unidos nº 5.512.291; y Oneson, et al., J. Am. Leather Chemist Assoc. 65: 440 - 450, 1970. Luego se dispersan en una solución ácida para formar una dispersión de colágeno. Véanse las patentes de los Estados Unidos nº 3.157.542 y nº 5.326.350. Alternativamente, se puede preparar la dispersión de colágeno mezclando fibras de colágeno en una solución alcalina. El contenido de colágeno preferible en la dispersión de colágeno oscila entre 0,5% y 1,5% en peso. Normalmente, la longitud de las fibras de colágeno en la dispersión así preparada es inferior a 3 mm.

La dispersión de colágeno se neutraliza luego a un pH de 4,5 - 6 (p. ej. 5). A este pH, las fibras de colágeno se reconstituyen para formar largas fibras de colágeno que tienen una longitud de fibra de 10 - 40 cm. Las fibras de colágeno reconstituidas se deshidratan parcialmente y posteriormente se comprimen para formar una lámina de colágeno. Después de liofilizarla, la lámina de colágeno se recubre mediante pulverización con una dispersión de colágeno que contiene fibras de colágeno no reconstituidas para producir una membrana de colágeno. En esta dispersión, el contenido de colágeno es preferiblemente menor que 0,1% y las fibras de colágeno tienen una longitud menor que 1 mm. La membrana de colágeno se trata a continuación con formaldehído para reticular las fibras de colágeno contenidas en la membrana.

Sin más elaboración, se cree que, basándose en la descripción anterior, un experto en la técnica puede utilizar la presente invención en su extensión más completa.

Ejemplo 1. Preparación y caracterización de una membrana de colágeno conformable y semipermeable.

Preparación de fibras de colágeno purificadas.

La grasa y la fascia del tendón flexor bovino se retiraron cuidadosamente y se lavaron con agua. El tendón limpio se congeló y se desmenuzó cortando lonchas de 0,5 mm con una cortadora de carne. Un kilogramo de tendón mojado cortado se extrajo primero en 5 litros de agua destilada a temperatura ambiente durante 24 horas. El agente de extracción se desechó y se añadieron 5 litros de HCl 0,2 M en Na₂SO₄ 0,5 M y las lonchas de tendón se extrajeron a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución ácida se desechó y se añadieron 5 litros de Na₂SO₄ 0,5 M para lavar el tendón y eliminar el ácido residual. El tendón extraído con ácido se extrajo a continuación en 5 litros de NaOH 0,75 M en presencia de Na₂SO₄ 1 M a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución básica fue desechada. La base residual se neutralizó con HCl 3 M a pH 5, seguido de varios cambios de agua destilada para eliminar las sales residuales asociadas con el tendón. El tendón se desgrasó después con isopropanol (tendón: isopropanol = 1: 5, v/v) durante 24, 46 y 6 horas a 25°C bajo agitación constante. El agente de extracción se decantó y se añadió un volumen igual de isopropanol, y las lonchas de tendón se extrajeron durante la noche a 25°C bajo agitación constante. El tendón desgrasado se secó luego bajo una campana limpia. Las fibras de colágeno purificadas se almacenaron secas a temperatura ambiente hasta continuar el procesamiento.

Preparación de dispersiones de fibras de colágeno.

Fibras de colágeno purificadas se pesaron y se dispersaron en ácido láctico 0,07 M, se homogeneizaron con un homogeneizador Silverson (East Longmeadow, MA), y luego se filtraron con un filtro de malla de acero inoxidable (malla 30). La dispersión, que tenía un contenido de colágeno del 0,7% (p/v), se desaireó bajo vacío para eliminar el aire atrapado.

Alternativamente, las fibras de colágeno purificadas se pesaron y se dispersaron en NaOH 0,005 M, se homogeneizaron con un homogeneizador Silverson (Este Longmeadow, MA), y luego se filtraron con un filtro de malla de acero inoxidable (malla 40). La dispersión, que tenía un contenido de colágeno de 1,0% (p/v), se desaireó bajo vacío para eliminar el aire atrapado en ella.

Reconstitución de las fibras de colágeno.

Se mezclaron fibras de colágeno dispersas en ácido (180 g) con 20 ml de NH₄OH al 0,6% para formar una solución que tiene un pH de 4,7 - 5,0 (es decir, el punto isoeléctrico del colágeno) para producir fibras de colágeno reconstituidas. Las fibras de colágeno reconstituidas tienen una longitud de fibra de 2,5 - 50 cm.

Fabricación de una membrana de colágeno conformable y semipermeable.

Las fibras de colágeno reconstituidas descritas anteriormente se deshidrataron parcialmente usando un tamiz de acero inoxidable exprimiendo suavemente el agua de las fibras húmedas hasta un peso que da una densidad en el intervalo

de 0,2 a 0,25 g de colágeno/cm³. Las fibras parcialmente deshidratadas se comprimieron luego en forma de una membrana de lámina usando un rodillo. La membrana se liofilizó (10°C durante 24 horas, 20°C durante 16 horas a una presión inferior a 200 miliTorr) usando un secador Virtis Freeze Dryer (Gardiner, N.Y.). La membrana seca de fibras de colágeno se colgó verticalmente en una cámara y se pulverizó con fibras de colágeno dispersadas con ácido láctico al 0,05% (p/v). Se tuvo cuidado de asegurarse de que la superficie estuviese uniformemente cubierta con una fina capa de fibras de colágeno. La membrana revestida de fibra de colágeno se secó al aire y luego se reticuló con vapor de formaldehído, generado a partir de una solución de formaldehído al 0,1% a temperatura ambiente, durante 6 horas.

Caracterización de la membrana de colágeno conformable y semipermeable.

10 Las características físicas, químicas y mecánicas de las membranas descritas en el ejemplo anterior se evaluaron como sigue:

i) Grosor.

El grosor de las membranas se determinó con un calibre.

ii) Densidad.

15 La densidad (g/cm³) de una membrana se determinó de la forma que sigue. Primero se secó la membrana bajo vacío durante 24 horas o sobre P₂O₅ durante 24 horas, y se registró el peso seco. La longitud, la anchura y el grosor de la membrana se midieron luego con un calibre. La densidad se calcula usando la fórmula:

(peso de la membrana)/(volumen de la membrana) .

iii) Temperatura de contracción hidrotérmica (T_S).

20 Se perforó con un sacabocados una muestra circular de la membrana, se la hidrató en un tampón de fosfato con una concentración de 0,01 M, y un pH de 7,4, se selló en una celda de aluminio, se colocó en un calorímetro de barrido diferencial (DSC, Metter-Toledo, Inc., Columbus OH), y se calentó a una velocidad de 5 °C/min. La temperatura a la que el colágeno de la membrana comenzó a perder su triple estructura helicoidal se registró como la temperatura de contracción hidrotérmica.

25 iv) Resistencia de desprendimiento de la sutura.

La resistencia de desprendimiento de la sutura de la membrana se determinó con un medidor de tensión (Chatillon, Greensboro, NC) como sigue. La membrana se cortó a un tamaño de 20 mm x 15 mm y se remojó en una solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4) a 25 °C durante aproximadamente 2 minutos. Se puso una sutura (trenzado negro de seda 3-0, estrechamiento SH-1, Ethicon, Somerville, NJ) a través de la membrana en una posición aproximadamente a 4 mm desde el borde de 20 mm. Un extremo de la sutura se ató en un nudo y el otro extremo de la sutura se aseguró a un adaptador de gancho del probador de tracción. Después de fijar la muestra en una pinza, la sutura se arrastró a una velocidad de 2,5 cm/min hasta que se desprendió. La fuerza para desprender la sutura (es decir, la fuerza de desprendimiento de la sutura) se registró mediante el comprobador de tracción.

30

v) Resistencia a la tracción.

35 La resistencia a la tracción de la membrana también se determinó mediante el comprobador de tracción descrito anteriormente. La membrana se cortó en forma de mancuerna con un perforador y se empapó en una solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4) a 25°C durante aproximadamente 2 minutos. La muestra se aseguró después en un dispositivo de sujeción y se tiró de ella a una velocidad de 2,5 cm/min hasta que la muestra se desprendió. La resistencia bajo la cual se desprendió la membrana se registró como resistencia a la tracción.

40 vi) Permeabilidad.

Un recorte en disco de 2 cm de diámetro de la membrana se insertó en un orificio entre dos compartimentos (es decir, el compartimiento 1 y el compartimiento 2) de una cámara, separando completamente los dos compartimentos. Se añadió al compartimiento 1 un volumen fijo de PBS que contiene 50 µg de anhídrido carbónico (que tiene un peso molecular de 29.000 dalton) por ml y se añadió un volumen fijo de PBS al compartimiento 2. Una vez equilibrado durante 24 horas, se determinó el PBS en el compartimiento 2 para el porcentaje de anhídrido carbónico contenida en el mismo por el sistema de ensayo de anhídrido carbónico descrito en Li, S. T., et. al., *Biotechnology and Polymers*: 281 - 293, 1991.

45

vii) Características de la superficiales.

50 La morfología de la superficie (es decir, las estructuras macroscópicas y microscópicas de la superficie de la membrana) se determinó con un microscopio electrónico de barrido (SEM) a distintos aumentos.

Ciertas características (media \pm desviación estándar) de la membrana biopolimérica descrita en el presente texto se resumen a continuación:

Densidad (g/cm ³) [6]	Grosor de la capa hecha de fibras de colágeno reconstituidas (mm) [20]	Espesor de la capa de revestimiento (μ m) [6]	Porcentaje de anhidrasa carbónica permeada en 24 horas [6]	Temperatura de contracción hidrotérmica ($^{\circ}$ C) [13]	Resistencia al desprendimiento de la sutura (kg) [6]	Resistencia a la tracción (kg/cm ²) [6]	Morfología de la superficie
0,30 \pm 0,06	0,43 \pm 0,08	3,7 \pm 0,4	7,8 \pm 2,1	52 \pm 1,0	0,21 \pm 0,01	28,5 \pm 6,8	Suave

* El número entre corchetes [] representa el número de muestras ensayadas.

5 Ejemplo 2. Uso de una membrana de colágeno conformable y semipermeable en cirugía neural para la reparación y regeneración de la duramadre.

10 La membrana de colágeno preparada por el método descrito en el Ejemplo 1 es utilizada para promover la reparación y regeneración de la duramadre en un modelo de conejo. Conejos blancos de Nueva Zelanda (3 a 4 kg) son anestesiados usando xylazina (5 mg/kg) y ketamina (35 mg/kg) mediante inyección intramuscular y se mantuvieron sedados con halotano (0,5 a 2%) a través del tubo endotraqueal. Sus cueros cabelludos se afeitan y se lavan con Betadine. En condiciones asépticas, los cueros cabelludos son cortados coronalmente para exponer el periostio. Luego se quita el periostio de la bóveda craneal usando un elevador del periostio. Se colocan dos agujeros medulares y dos laterales de 2,1 mm para evitar los senos venosos sagital y transversal y la cavidad orbitaria. La cera ósea y el electrocauterio se usan para controlar el sangrado. Se utiliza una herramienta de motor Dremel para cortar una craneotomía con forma de trapecioide y elevar el colgajo óseo articulado en el pericráneo y los músculos unidos a él.

15 Los colgajos óseos se extirpan con cuidado para evitar dañar las meninges subyacentes y la corteza cerebral. Usando un gancho dural, la duramadre se levanta y se corta suavemente. Se usan tijeras de iridectomía en ángulo para crear un área dañada de 8 mm x 8 mm en la duramadre. La membrana de colágeno, cortada a un tamaño de 1 cm², se empapa en solución salina estéril durante 5 minutos y se pone sobre el área dañada (1 mm de solapamiento en la duramadre) sin suturar. Los colgajos óseos se reemplazan y el periostio se cierra con un intestino crómico 3-0 mientras que los cueros cabelludos se cierran con una sutura de vicryl 2-0.

20

REIVINDICACIONES

- 1^a. Una membrana biocompatible para la reparación de tejidos, que comprende:
- una primera capa que incluye fibras orientadas al azar de un primer biopolímero que es colágeno, teniendo las fibras del primer biopolímero una longitud de fibra en el intervalo 10 - 40 μm , y
- 5 una segunda capa que incluye fibras de un segundo biopolímero que es colágeno, teniendo las fibras del segundo biopolímero una longitud de fibra en el intervalo de 0,1 mm a 1 mm, en donde la segunda capa tiene un espesor en el intervalo de 1 μm a 50 μm ,
- 10 en donde dicha membrana biocompatible es permeable a moléculas con un peso molecular menor que 29.000 dalton, tiene un temperatura de contracción hidrotémica de 50 - 70 °C, un ángulo de drapeado de 45 a 90 grados, una densidad de 0,20 a 0,40 g/cm³, y tiene un grosor que oscila entre 0,3 mm y 0,7 mm, siendo entrecruzadas entre sí las fibras del primer biopolímero y las fibras del segundo biopolímero.
- 2^a. La membrana biocompatible según la reivindicación 1^a, que comprende además un agente bioactivo.
- 3^a. Un método para fabricar la membrana biopolimérica para la reparación de los tejidos, que comprende:
- 15 dispersar las fibras de un primer biopolímero que es colágeno en una solución ácida o alcalina para formar una mezcla,
- neutralizar la mezcla a un pH igual al punto isoeléctrico del primer biopolímero para producir fibras reconstituidas del primer biopolímero que tienen una longitud de fibra que oscila entre 2,5 μm y 50 μm ,
- 20 deshidratar las fibras reconstituidas,
- comprimir las fibras deshidratadas para formar una primera capa en la que las fibras reconstituidas están orientadas aleatoriamente,
- 25 liofilizar la primera capa,
- revestir la primera capa liofilizada con fibras de un segundo biopolímero que es colágeno, para formar una membrana que tiene un espesor que oscila entre 0,3 mm y 0,7 mm y una densidad que oscila entre 0,2 y 0,4 g/cm³, teniendo las fibras del segundo biopolímero una longitud de fibra de 0,1 mm a 1 mm y formar una segunda capa en la parte superior de la primera capa, en donde la segunda capa tiene un grosor que oscila entre 1 μm y 50 μm , y
- 30 reticular las fibras del primer biopolímero y las fibras del segundo biopolímero en la membrana.
- 4^a. El método según la reivindicación 3^a, en el que las fibras del primer biopolímero se dispersan en la solución que tiene un pH menor que 3 para formar la mezcla, y la mezcla se neutraliza después a un pH que oscila entre 4,5 y 6 para producir fibras reconstituidas de colágeno.
- 5^a. El método según la reivindicación 3^a, en el que la etapa de revestimiento se realiza pulverizando sobre la primera capa una dispersión que contiene las fibras del segundo polímero.
- 6^a. La membrana biocompatible según la reivindicación 1^a, en la que la segunda capa tiene un grosor que oscila entre 3 μm y 20 μm .