(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 692 537**

(51) Int. Cl.:
A61L 27/36 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2008** **PCT/CN2008/070309**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2009** **WO09086743**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2008** **E 08706682 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018** **EP 2241606**

(54) Título: **Un método para preparar un biomaterial**

(30) Prioridad:

09.01.2008 CN 200810002062

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2018

(73) Titular/es:

BODY ORGAN BIOMEDICAL CORP. (100.0%)
5F., No. 322, Sec. 1, Neihu Road, Neihu District
Taipei City 114, TW

(72) Inventor/es:

LAI, HORNG-JI;
LIN, CHIEN-CHENG y
LIN, SHANG-MING

(74) Agente/Representante:

LLAGOSTERA SOTO, María Del Carmen

ES 2 692 537 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 método para preparar un biomaterial

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un biomaterial y a un método de preparación del mismo, y particularmente a un biomaterial preparado a partir de escamas de peces para su utilización en la reparación e implantación de tejidos.

La ingeniería tisular que implica la incorporación de un biomaterial con productos biológicos y / o farmacéuticos y a través de su implantación en un paciente estimulará la angiogénesis, la integración tisular y / o la remodelación tisular. El biomaterial es un material sintético y biocompatible que se utiliza para construir órganos artificiales, dispositivos de rehabilitación o prótesis y reemplazar los tejidos naturales del cuerpo.

Durante décadas, la fibra de colágeno, la hidroxiapatita (HAP) y el fosfato de tri-calcio (TCP) son algunos biomateriales con gran biocompatibilidad y seguridad para ser utilizados en implantes de tejidos humanos. Sin embargo, estos biomateriales presentan desventajas tales como una baja resistencia mecánica, un riesgo de residuos químicos en la reticulación y enfermedades transmitidas por animales terrestres.

Por lo tanto, es deseable desarrollar un biomaterial que tenga una alta resistencia mecánica, una baja posibilidad de provocar enfermedades contagiosas terrestres y que sea aplicable a reparaciones de tejidos o implantes. Sankar et al. describe un material derivado de las escamas de peces que puede ser utilizado como un material de vendajes para heridas, así como un método para preparar dicho material (Int J Biol Macromol. 2008 Jan 1;42(1): 6-9).

BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN.

Un aspecto de la invención es proporcionar un método para preparar un material de reparación de tejidos a partir de escamas, que comprende las fases de: (i) acelularizar una escama de pez para eliminar la mayor parte de la albumina y una pequeña cantidad de glicosaminoglicanos, después de moler la escama de pez; (ii) moler la escama de pez en una pluralidad de partículas molidas, en donde las partículas molidas contienen una mezcla de matriz de tipo esponja y polvo; y (iii) limpiar la escama de pez hasta que un valor de LAL del material de reparación de tejido se encuentre por debajo de 1000 Eu / ml.

En algunas formas de realización, el método comprende además una fase de someter la matriz de tipo esponja y el polvo a una extrusión a una temperatura inferior a 200ºC o en un molde deseado para formar una forma escamosa, una forma de terrón o una forma específica después de moler la escama de pez.

En algunas formas de realización, el método comprende además una fase de separación de la matriz y el polvo de las partículas molidas.

Un aspecto de la invención es proporcionar un método para preparar un material de reparación de tejidos a partir de escamas, que comprende las fases de: (i) acelularizar una escama de pez para eliminar la mayor parte de la albumina y una pequeña cantidad de glicosaminoglicanos, antes de moler la escama de pez; (ii) moler la escama de pez en una pluralidad de partículas molidas, en donde las partículas molidas contienen una mezcla de matriz y polvo de tipo esponja; y (iii) limpiar la escama de pez hasta que un valor de LAL del material de reparación de tejido se encuentre por debajo de 1000 Eu / ml.

En algunas formas de realización, el método comprende además una fase de someter la matriz y el polvo de tipo esponja a una extrusión a una temperatura inferior a 200ºC o en un molde deseado para formar una forma escamosa, una forma de terrón o una forma específica después de moler la escama de pez.

En algunas formas de realización, el método comprende además una fase de separación de la matriz y el polvo de las partículas molidas.

Un aspecto de la invención es proporcionar un material de reparación de tejidos preparado a partir de escamas, que comprende: una mezcla de tejido fibroso y polvo preparada moliendo una escama de pez acelularizada en que la mayor parte de la albumina y una pequeña cantidad de glicosaminoglicanos se eliminan y la característica del material de reparación de tejidos es un valor de LAL por debajo de 100 Eu / ml.

El biomaterial derivado por los métodos ilustrados anteriormente conserva la unión original y la estructura 3D de las escamas de pez, por lo tanto, tiene una alta resistencia mecánica, una baja posibilidad de provocar enfermedades contagiosas terrestres y es aplicable para reparar tejido o implante de tejido.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS VARIAS VISTAS DE LOS DIBUJOS

El resumen anterior, así como la siguiente descripción detallada de la invención, se entenderán mejor cuando se lean junto con los dibujos adjuntos. Con el fin de ilustrar la invención, se muestran en los dibujos formas de realización que se prefieren actualmente. Debe entenderse, sin embargo, que la invención no está limitada a las disposiciones e instrumentos precisos mostrados.

En los dibujos:

La FIG. 1A es un diagrama de flujo que ilustra un proceso para preparar un biomaterial de acuerdo con la invención.

La FIG. 1B es otro diagrama de flujo que ilustra un proceso para preparar un biomaterial de acuerdo con la invención.

La FIG. 1C es un diagrama de flujo que ilustra un proceso para preparar un biomaterial de acuerdo con los ejemplos 1 y 2 de la invención.

La FIG. 1D es otro diagrama de flujo que ilustra un proceso para preparar un biomaterial de acuerdo con los ejemplos 1 y 2 de la invención.

La FIG. 1E es un diagrama de flujo que ilustra un proceso para preparar un biomaterial de acuerdo con el ejemplo 3 de la invención.

La FIG. 1F es otro diagrama de flujo que ilustra un proceso para preparar un biomaterial de acuerdo con el ejemplo 3 de la invención.

La FIG. 2A es una imagen SEM (microscopía electrónica de barrido) del cultivo 3T3 (célula de fibroblastos) con esta invención durante 5 días.

La FIG. 2B es una imagen SEM del cultivo de osteoblastoma con esta invención durante 5 días.

La FIG. 3A es una imagen confocal del cultivo 3T3 (célula de fibroblastos) con esta invención durante 5 días.

La FIG. 3B es una imagen confocal del cultivo de osteoblastoma con esta invención durante 5 días.

La FIG. 4 es una imagen de tinción H&E del cultivo celular de osteoblastoma con esta invención durante 5 días.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

A continuación se hará referencia en detalle a las presentes formas de realización de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en los dibujos adjuntos.

Haciendo referencia a la Fig. 1A, la presente invención se refiere a un biomaterial preparado a partir de escamas de peces 9. El biomaterial se prepara mediante un proceso que comprende las fases de aceleración de las escamas de peces 9 (S10), deshidratación de las escamas de peces 9 (S12) hasta que las escamas de peces 9 contengan menos de aproximadamente el 50% de agua. A continuación, las escamas de pez deshidratadas 9 se muelen (S13) en un producto molido que tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 10,000 µm. En una forma de realización, las escamas de peces 9 contienen menos de aproximadamente el 25% de agua, y las partículas molidas tienen un tamaño promedio de menos de aproximadamente 5,000 µm de diámetro.

De acuerdo con algunos ejemplos de la invención, las escamas de pez 9 pueden proporcionarse de forma fresca o congelada. En un ejemplo específico de la invención, las escamas de peces 9 que tienen cada una un tamaño medio menor de aproximadamente 20 cm de diámetro pueden seleccionarse para preparar el biomaterial. En primer lugar, las escamas de peces 9 son acelularizadas con un reactivo como una solución hipotónica, detergente, Triton X-100, SDS (dodecilsulfato de sodio), inhibidor de proteasa, ADNasa, RNasa, etc., para eliminar las células de las escamas de peces 9 a fin de evitar que las células residuales afecten las reparaciones tisulares, los implantes y la biocompatibilidad. Por ejemplo, puede causar la respuesta inmune del huésped contra el biomaterial y el rechazo sin acelularización.

Antes de la deshidratación de las escamas de pez, las escamas de pez 9 se pueden limpiar lavando (S11) en vapor con otros agentes de limpieza, que incluyen, pero no se limitan a, surfactante, detergente, agua

tibia y disolvente polar, como etanol, a aproximadamente 60 °C. Sin embargo, la presente invención no se limita a ninguna fase de limpieza particular. Por ejemplo, las escamas de pez están lo suficientemente limpias como para pasar la prueba de Limulus Amebocyte Lysate (LAL), que es un ensayo para la detección y cuantificación de endotoxinas bacterianas. Preferiblemente, las escamas de pez limpia tendrían una calificación de prueba LAL inferior a aproximadamente 1000 Eu / ml.

Haciendo referencia a la Fig. 1B, es otro diagrama de flujo que ilustra un proceso para preparar un biomaterial de acuerdo con la invención. Los pasos para preparar el biomaterial son casi iguales que en la FIG. 1A, excepto que la fase de acelularización de las escamas de peces 9 (S10) se realiza después de la fase de limpieza de las escamas de peces 9 (S11). La secuencia de la fase de aceleración de las escamas de peces 9 (S10) y la fase de la limpieza de las escamas de peces 9 (S11) es opcional.

De acuerdo con un ejemplo de la invención, las escamas de pez 9 se deshidratan (S12) mediante pulverización con aire, horno, secado por congelación o cualquier otro método convencional de deshidratación disponible hasta el momento. Además, las escamas de pez pueden deshidratarse empapando las escamas de pez en etanol u otro disolvente orgánico polar. Las escamas de pez se deshidratan hasta que su contenido de agua es inferior a aproximadamente el 50%, preferiblemente inferior a aproximadamente el 25%. De acuerdo con otro ejemplo de la invención, las escamas de pez deshidratadas se pueden moler en partículas, cada una de las cuales tiene un tamaño promedio de menos de aproximadamente 10.000 µm, preferiblemente aproximadamente 5000 µm, de diámetro. Las partículas molidas pueden contener una mezcla de matriz de tipo esponja 14 y polvo 15. Por ejemplo, las partículas trituradas se pueden filtrar aún más utilizando un tamiz óptimo para aislar la matriz y el polvo. La fase de filtrado se puede llevar a cabo con la ayuda de un medio de vibración para mejorar el efecto de cribado. Como resultado, las partículas filtradas del tamiz proporcionan el biomaterial en forma de polvo, mientras que el filtrado que queda de la fase de filtrado constituye el biomaterial en forma de matriz. Además, el dispositivo adoptado para moler las escamas de peces no se limita a la utilización en particular de un molinillo, una máquina amoladora o cualquier equipo utilizado para reducir el tamaño de partícula de las escamas de peces, siempre que cada una de las partículas molidas tenga un tamaño promedio menor de aproximadamente 10.000 µm, preferiblemente menor de aproximadamente 5000 µm, de diámetro.

Estos productos pueden procesarse adicionalmente, por ejemplo, mediante extrusión (S16), filtrado, secado total o parcial y esterilización para producir biomateriales esterilizados. En una forma de realización preferente, estos pasos pueden realizarse con o sin calentamiento. Estos productos se pueden utilizar en combinación con una variedad de composiciones de reparación de tejido conjuntivo, o en combinación con otros ingredientes activos o inactivos.

En otro ejemplo, las escamas de pez deshidratadas 9 pueden extruirse, como un tratamiento térmico realizado a una temperatura inferior a aproximadamente 200 °C para producir el biomaterial en forma escamosa, en forma de terrón o extruyendo en un molde deseado para formar una forma específica 17. El proceso de extrusión también podría realizarse a 0 °C con las escamas de pez congeladas. Sin embargo, la presente invención no se limita al método anterior para producir el biomaterial en las formas ilustradas anteriormente. Por ejemplo, las escamas de pez también pueden extruirse (S16) a una temperatura inferior a aproximadamente 200 °C después de la fase de limpieza (S11) para producir el biomaterial en forma escamosa, en forma de terrón o extruyendo en un molde deseado para formar una forma específica 17 y es fácil proceder al paso de la extrusión una vez deshidratadas las escamas de peces 9. Opcionalmente, se realiza un paso adicional (S18) para remojar las escamas de pez 9 en agua antes del proceso de extrusión (S16), pero después del paso de limpieza (S11). Además, en otro ejemplo más de la invención, los biomateriales en la matriz 14 o en forma de polvo 15 pueden extruirse más (S16) a una temperatura de menos de aproximadamente 200 °C para convertirlos en el biomaterial en forma escamosa, en forma de terrón o extruido en un molde deseado para formar la forma específica 17. Sin embargo, la extrusión descrita anteriormente no se limita al uso del tratamiento térmico en la presente invención. Un experto en la técnica también puede utilizar otros tratamientos térmicos, como extrusión térmica de cualquier tipo, prensado térmico y fases de moldeo para producir el biomaterial con una forma escamosa, una forma de terrón o una forma específica.

El biomaterial de la invención contiene factores de reparación de tejidos y puede fabricarse en un material de reparación de tejidos para reparar una variedad de daños en tejidos y sitios con defectos de tejidos. Por ejemplo, el biomaterial de la invención puede prepararse para inyección o inserción en, dentro de, sobre o cerca de sitios de defectos óseos, sitios de reparación de cartílago, sitios de reparación alveolar dental u otros sitios de defectos de tejidos blandos. En otros ejemplos, el biomaterial puede fabricarse como un apósito para trasplante, implantación en injertos quirúrgicos o implantes para ser implantados en, dentro de, cerca de sitios con defectos óseos, sitios de reparación de cartílago u otros sitios con defectos de tejidos. Por consiguiente, la invención también es aplicable al implante quirúrgico de tejido conjuntivo con el material de reparación de tejido derivado de escamas de pez, por lo que el implante quirúrgico se implanta en un sitio de defecto de tejido conjuntivo.

Resumiendo lo anterior, la invención se refiere a un biomaterial en polvo y / o matriz y / o forma escamosa preparado a partir de escamas de peces 9 para su utilización en una variedad de reparaciones e implantes de tejidos, así como métodos para preparar dicho biomaterial. Estos productos derivados de las escamas de peces 9, también denominados en el presente documento como biomaterial en forma de polvo, forma de matriz, forma escamosa o extrusión en un molde deseado para formar la especificación 17 pueden contener factores de reparación de tejidos y pueden procesarse adicionalmente para producir una variedad de formulaciones y consistencias.

La invención se describirá a continuación con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos específicos.

Ejemplo 1: Forma de matriz

Haciendo referencia a la Fig. 1C, el proceso para preparar el biomaterial con el ejemplo 1 en forma de matriz a partir de escamas de peces comienza con el paso (S20), donde las escamas de peces 9 son acelularizadas S20, a continuación se limpian las escamas de pez (S19) con vapor, por ejemplo, hasta que las escamas de pez limpias tengan una calificación de prueba LAL de menos de aproximadamente 1000 Eu / ml. Haciendo referencia a la Fig. 1D, es un diagrama de flujo que ilustra otro proceso para preparar un biomaterial de acuerdo con el ejemplo 1 de la invención. Primero, las escamas de pez 9 se limpian (S19), las escamas de pez limpias tendrían una calificación de prueba LAL inferior a aproximadamente 1000 Eu / ml. A continuación, las escamas de pez 9 son acelularizadas (S20). La secuencia de la fase de aceleración de las escamas de peces 9 (S20) y la fase de la limpieza de las escamas de peces 9 (S19) es opcional. El proceso pasa a continuación a la fase (S21). En la fase (S21), las escamas de pez se deshidratan hasta que las escamas de pez contienen menos del 50% de agua. A continuación, en la fase (S22), las escamas de pez deshidratadas se muelen en partículas, cada una con un tamaño promedio de menos de 10000 µm de diámetro. Las partículas molidas contienen una mezcla de matriz de tipo esponja y polvo. El proceso pasa a la fase (S23). En la fase (S23), se realiza un paso de filtrado utilizando un tamiz óptimo para separar la matriz de la mezcla. En consecuencia, el filtrado de la fase de filtrado constituye la matriz. La matriz contiene tejido fibroso compuesto por HAP, TCP y colágeno.

Ejemplo 2: forma de polvo

Haciendo referencia a la Fig. 1C y la Fig. 1D, son los diagramas de flujo que ilustran el proceso para preparar un biomaterial de acuerdo con el ejemplo 2 de la invención, el proceso para preparar el biomaterial en forma de polvo es similar al del biomaterial en forma de matriz, excepto la fase de filtrado (S23) que se realiza con un tamiz y el biomaterial en forma de partículas de molienda incluye el polvo filtrado y la matriz que queda en el tamiz después de que se haya llevado a cabo la fase de filtrado (S23). Por lo tanto, la forma de polvo difiere de la forma de matriz en que la forma de polvo tiene una estructura definida o mecánica. Se observa que el biomaterial en la presente invención no se ha realizado con enzimas, por lo que no solo retiene el colágeno, HAP, sino también la unión original y la estructura 3D de las escamas de peces. La forma del polvo es diferente de la forma de la matriz y el tamaño del polvo es inferior a 5000 µm de diámetro.

Ejemplo 3: forma de copos, forma de terrón o extrusión en un molde deseado para formar una forma específica.

Haciendo referencia a la Fig. 1E, es un diagrama de flujo que ilustra un proceso para preparar un biomaterial de acuerdo con el ejemplo 3 de la invención para producir el biomaterial en forma escamosa, en forma de bulto o extruyendo en un molde deseado para formar una forma específica. El proceso para preparar el biomaterial a partir de las escamas de peces comienza con la fase (S30), donde las escamas de los peces están acelularizadas, a continuación se limpian las escamas de los peces (S29) hasta que las escamas de peces limpias tienen una calificación de prueba LAL de menos de aproximadamente 1000 Eu / ml.

Haciendo referencia a la Fig. 1F, es otro diagrama de flujo que ilustra un proceso para preparar un biomaterial de acuerdo con el ejemplo 3 de la invención para producir el biomaterial en forma escamosa, en forma de bulto o extrusión en un molde deseado para formar una forma específica. El proceso para preparar el biomaterial a partir de escamas de peces comienza con el paso (S29), donde las escamas de peces se limpian (S29) hasta que las escamas de peces limpias tienen una calificación de prueba LAL de menos de aproximadamente 1000 Eu / ml, a continuación las escamas de peces son acelularizadas. (S30). La secuencia del paso de aceleración de las escamas de peces 9 (S30) y el paso de la limpieza de las escamas de peces 9 (S29) en opcional.

El proceso pasa entonces al paso (S31). En el paso (S31), las escamas de pez se deshidratan hasta que las escamas de pez contienen menos del 25% de agua. A continuación, en el paso (S32), las escamas de pez deshidratadas se muelen en partículas, cada una con un tamaño promedio de menos de 5000 µm de

diámetro. Las partículas molidas contienen una mezcla matriz de tipo esponja y polvo. El proceso pasa al paso (S33). En el paso (S33), se lleva a cabo un paso de filtrado utilizando un tamiz óptimo para separar la matriz y el polvo de la mezcla. El proceso avanza a la fase (S34) que incluye la extrusión de la matriz y el polvo. La matriz y el polvo se pueden realizar respectivamente en la fase de extrusión. Es decir, en la fase de extrusión, la matriz y el polvo se pueden combinar conjuntamente. Además, la matriz y el polvo pueden combinarse con diferentes porcentajes para diferentes propósitos, como la reparación ósea o la reparación de la piel.

Alternativamente, el paso (S34) se puede realizar directamente después de realizarse la fase de limpieza (S29) para simplificar el proceso general en el proceso de preparación del biomaterial. Además, el proceso puede incluir los pasos de limpieza y deshidratación antes de realizar el paso de extrusión en las escamas de pez limpias y deshidratadas, tal como se muestra en la FIG. 1E y la FIG. 1F.

En consecuencia, las escamas de pez deshidratadas, las escamas de pez limpiadas sin deshidratación, o los biomateriales derivados de las escamas de pez en forma de matriz o polvo se extruyen para producir el biomaterial en forma escamosa, en forma de terrón o extruyendo en un molde deseado para formar una forma específica. El biomaterial derivado de escamas de pez enteras o escamas de peces de diferentes tipos, previamente prensadas en frío con una presión de más de 100 g en 2,5 cm^3, preferiblemente, más de 1 kg en 2,5 cm^3, se somete a prensado en caliente realizado a una temperatura inferior a aproximadamente 200 ºC en un molde deseado.

La temperatura en la fase de extrusión solo da un ejemplo, no limitado. Por ejemplo, las escamas de pez pueden extruirse entre -18 °C y 4 °C, 30 °C a 60 °C, menos de aproximadamente 200 °C. Además, el tiempo del proceso de extrusión es diferente con presiones diferentes. La reticulación de los biomateriales se puede lograr físicamente mediante calentamiento o químicamente mediante la adición de un reticulante como el glutaraldehído, EDC (1-etil-3- (3-dimetilaminopropil) -carbodiimida) a una concentración óptima antes de que se realice la extrusión. El reticulante es reactivo con el grupo de aminas u otro grupo reactivo en los biomateriales.

Durante la fase de acelularización de las escamas de pez, solo se eliminan la mayoría de la albúmina y pocos glicosaminoglicanos, el colágeno, la elastina y la mayoría de los glicosaminoglicanos son residuales en la matriz extracelular de la estructura original, por lo tanto, el biomaterial acelularizado puede suministrar la estructura para que las células se muevan en el mismo y tiene una óptima biocompatibilidad.

La FIG. 2A es una imagen SEM del cultivo 3T3 (célula de fibroblastos 22) con el biomaterial 20 descrito en la presente invención durante 5 días. La FIG. 2B es una imagen SEM del cultivo de osteoblastoma 24 con el biomaterial 20 descrito en la presente invención durante 5 días. Estas imágenes muestran que las células (fibroblasto 22 u osteoblastoma 24) pueden crecer óptimamente en el biomaterial 20 descrito en la presente invención.

La FIG. 3A es una imagen confocal del cultivo 3T3 (célula de fibroblastos) con esta invención durante 5 días. La FIG. 3B es una imagen confocal del cultivo de osteoblastoma con esta invención durante 5 días. Estas imágenes muestran que las células (fibroblastos u osteoblastoma) pueden crecer óptimamente en esta invención.

La FIG. 4 es un cuadro de tinción H&E del cultivo de células de osteoblastoma 24 con el biomaterial 20 descrito en la presente invención durante 5 días. Estas imágenes muestran que la célula de osteoblastoma 24 puede crecer óptimamente en el biomaterial 20 descrito en la presente invención.

Reivindicaciones

1. Un método para preparar un biomaterial a partir de escamas, que comprende el paso de:

acelularizar una escama de pez para eliminar la mayor parte de la albumina y una pequeña cantidad de glicosaminoglicanos, después de moler la escama de pez;
moler la escama de pez en una pluralidad de partículas molidas, en donde las partículas molidas contienen una mezcla de matriz de tipo esponja y polvo; y
limpiar la escama de pez hasta que un valor de LAL del material de reparación de tejido se encuentre por debajo de 1000 Eu / ml.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además una fase de someter la matriz y el polvo de tipo esponja a una extrusión a una temperatura inferior a 200ºC o en un molde deseado para formar una forma escamosa, una forma de terrón o una forma específica después de moler la escama de pez.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además una fase de separación de la matriz y el polvo de las partículas molidas.

4. Un material de reparación de tejidos preparado a partir de escamas, que comprende:

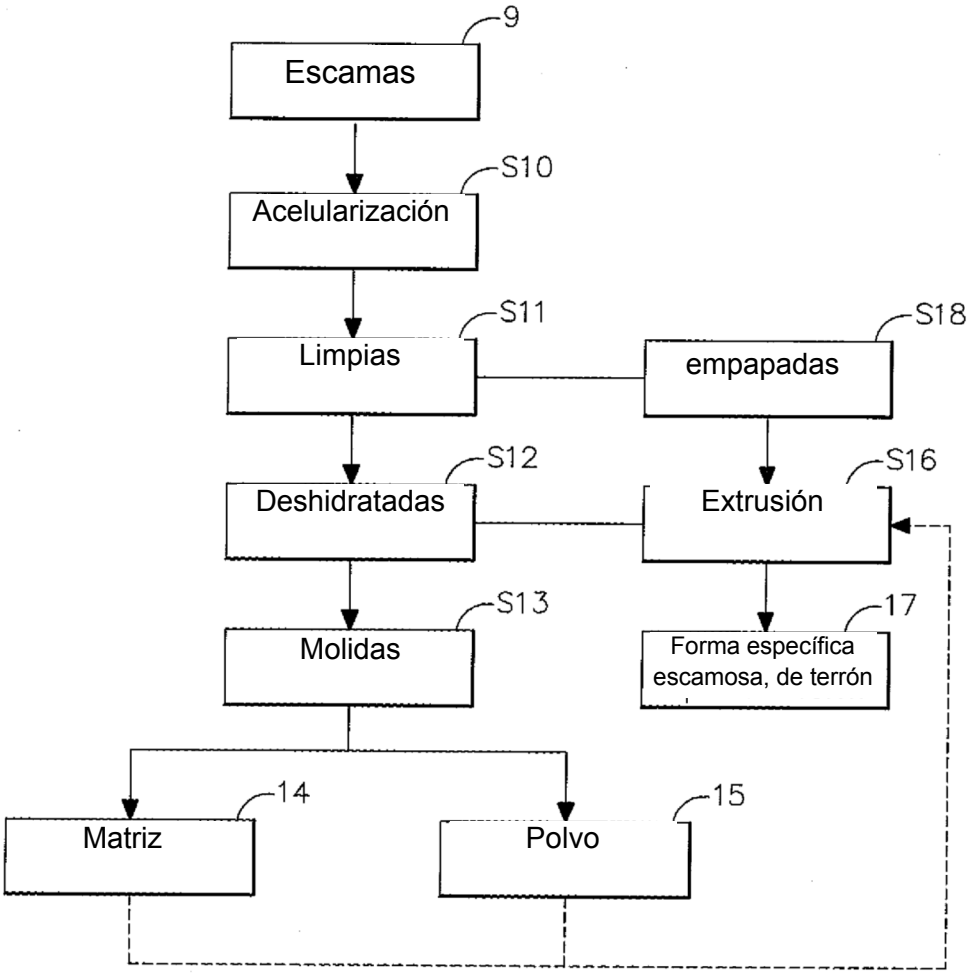
una mezcla de tejido fibroso y y polvo preparado moliendo una escama de pez acelularizada en que se elimina la mayor parte de la albumina y una pequeña cantidad de glicosaminoglicanos, y la característica del material de reparación de tejido es un valor de LAL por debajo de 1000 Eu / ml.

5. Un método para preparar un biomaterial a partir de escamas, que comprende el paso de:

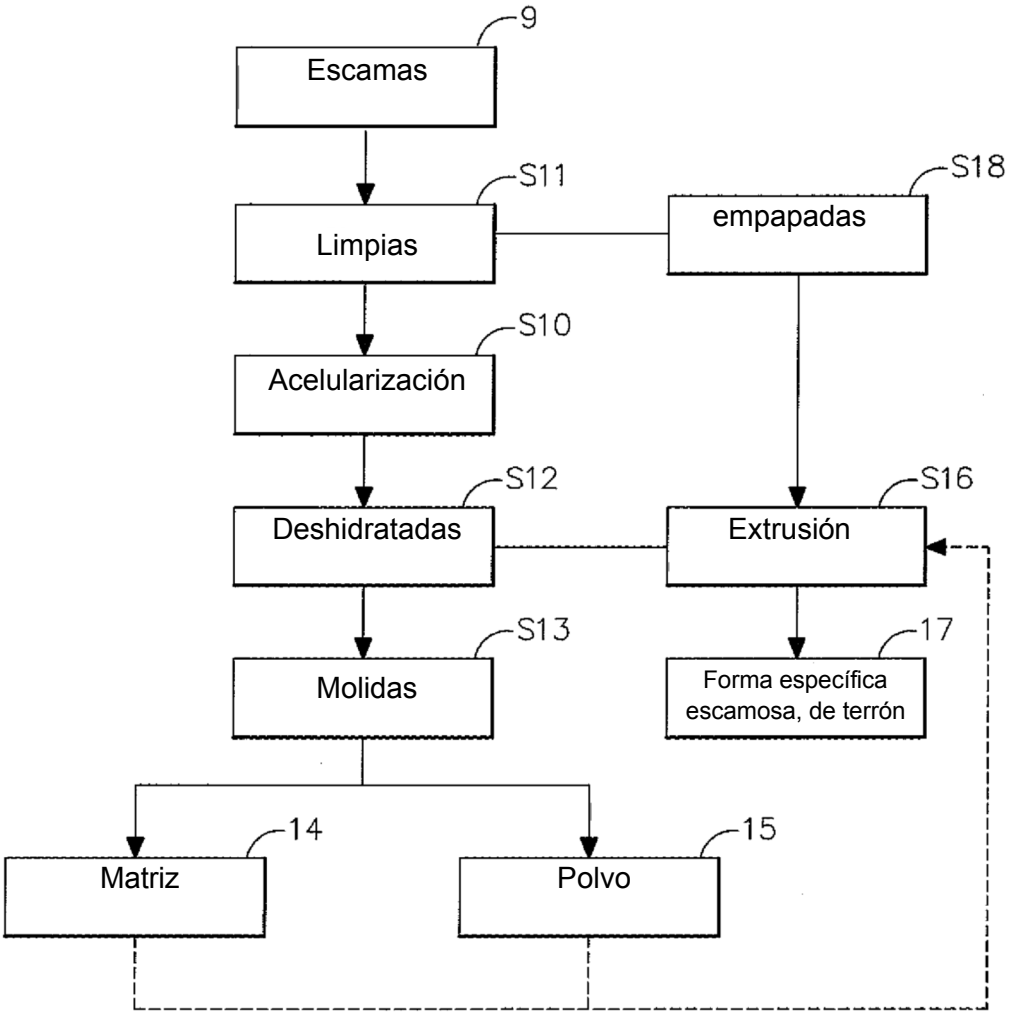
acelularizar una escama de pez para eliminar la mayor parte de la albumina y una pequeña cantidad de glicosaminoglicanos, antes de moler la escama de pez;
moler la escama de pez en una pluralidad de partículas molidas, en donde las partículas molidas contienen una mezcla de matriz de tipo esponja y polvo; y
limpiar la escama de pez hasta que un valor de LAL del material de reparación de tejido se encuentre por debajo de 1000 Eu / ml.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además una fase de extrusión de la matriz y el polvo de tipo esponja a una temperatura inferior a 200ºC o en un molde deseado para formar una forma escamosa, una forma de terrón o una forma específica después de moler la escama de pez.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además una fase de separar la matriz y el polvo de las partículas molidas.


9
Escamas
S10
Acelularización
S11
Limpias
S18
empapadas
S12
Deshidratadas
S16
Extrusión
S13
Molidas
17
Forma específica escamosa, de terrón
14
Matriz
15
Polvo

F I G . 1 A


9
Escamas
S11
Limpias
S18
empapadas
S10
Acelularización
S12
Deshidratadas
S16
Extrusión
S13
Molidas
17
Forma específica escamosa, de terrón
14
Matriz
15
Polvo

F I G . 1B

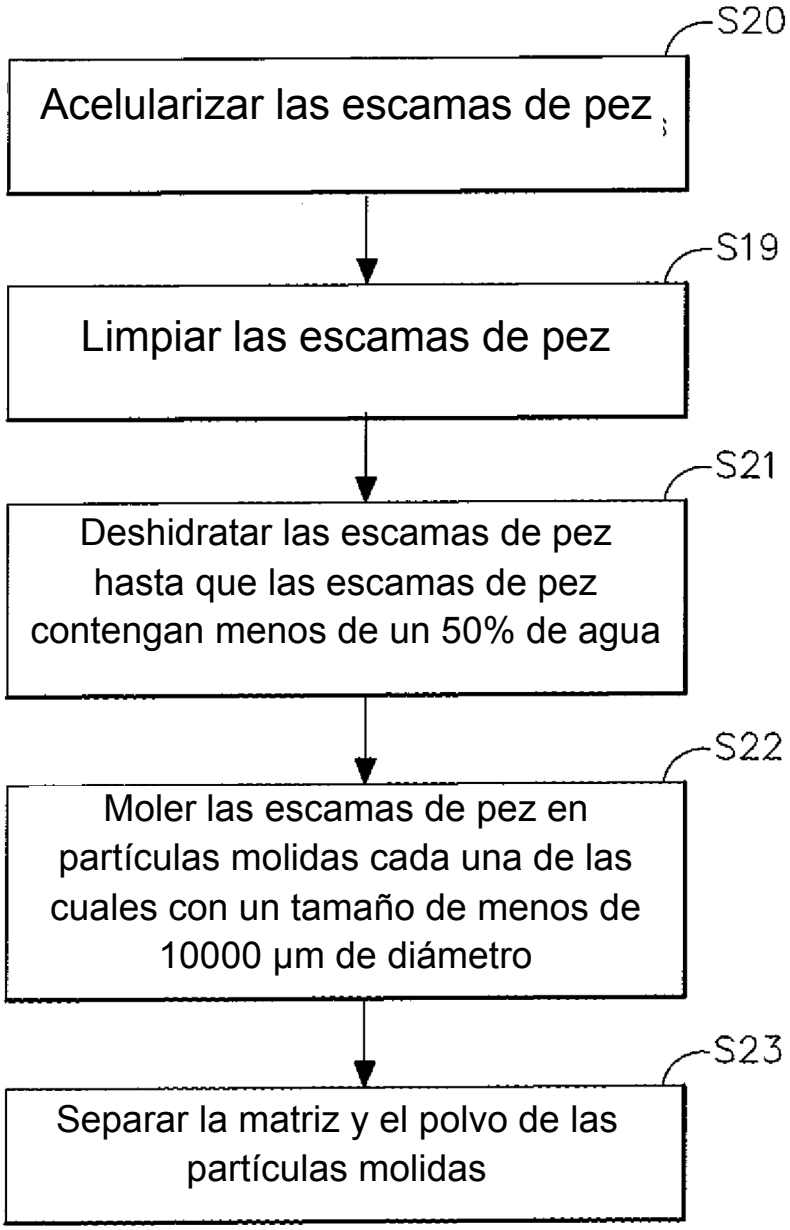
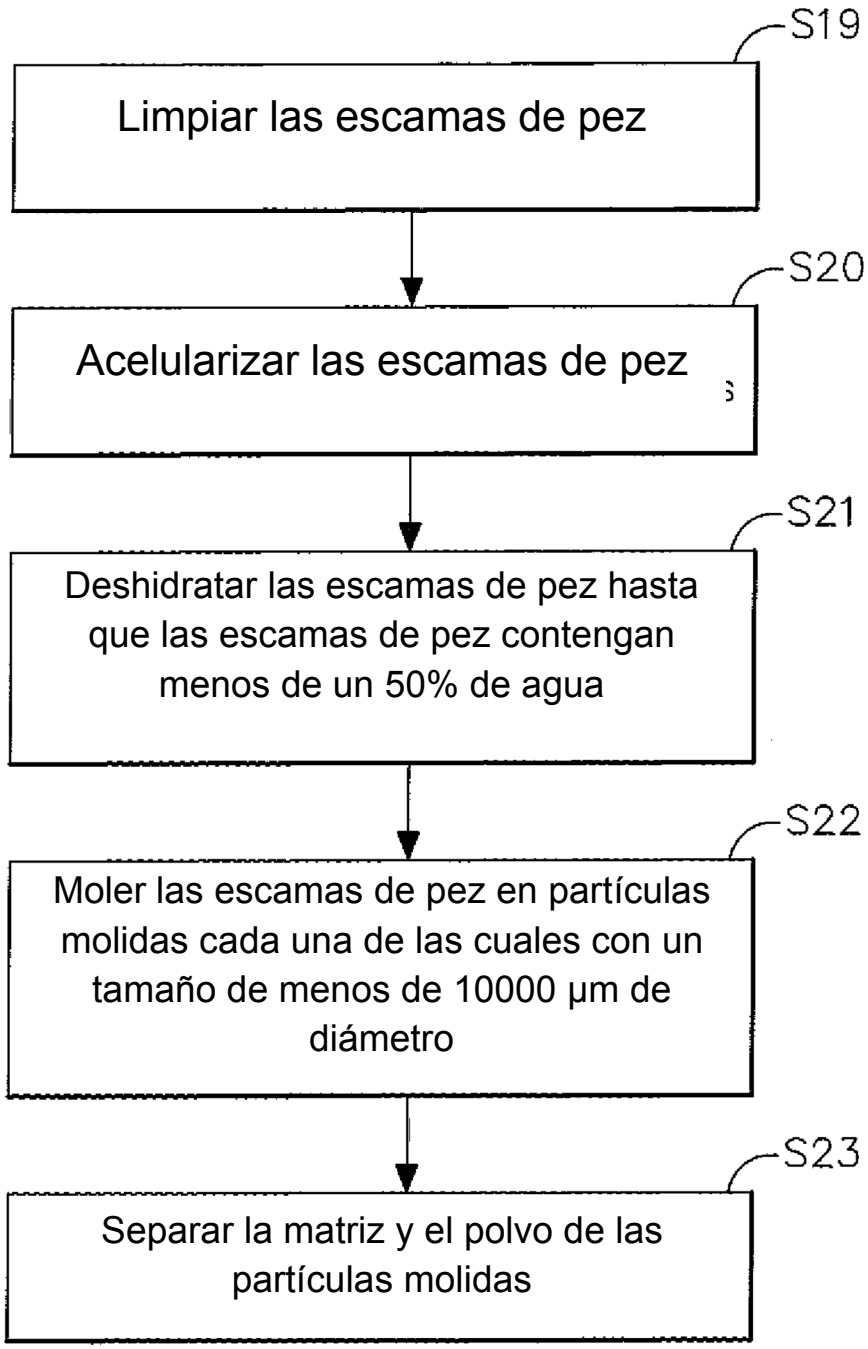
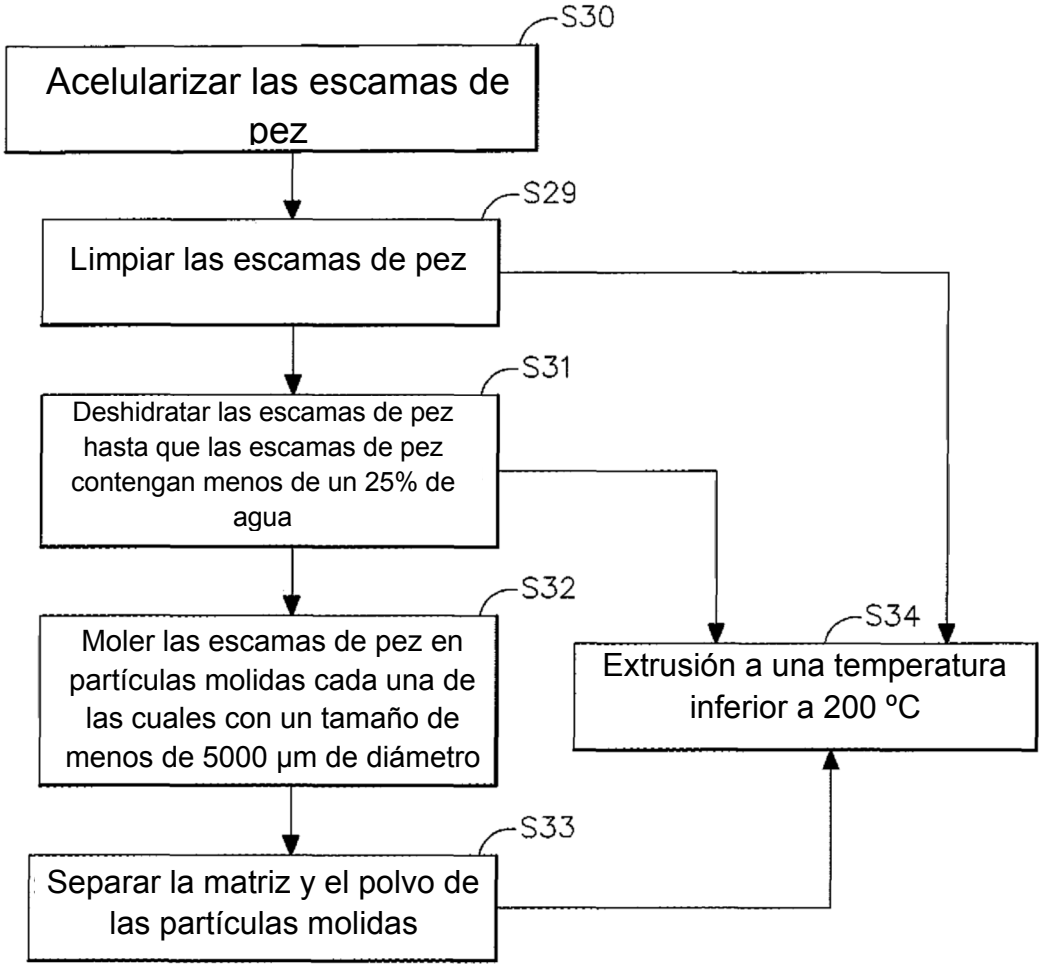

S20
Acelularizar las escamas de pez
S19
Limpiar las escamas de pez
S21
Deshidratar las escamas de pez hasta que las escamas de pez contengan menos de un 50% de agua
S22
Moler las escamas de pez en partículas molidas cada una de las cuales con un tamaño de menos de 10000 µm de diámetro
S23
Separar la matriz y el polvo de las partículas molidas

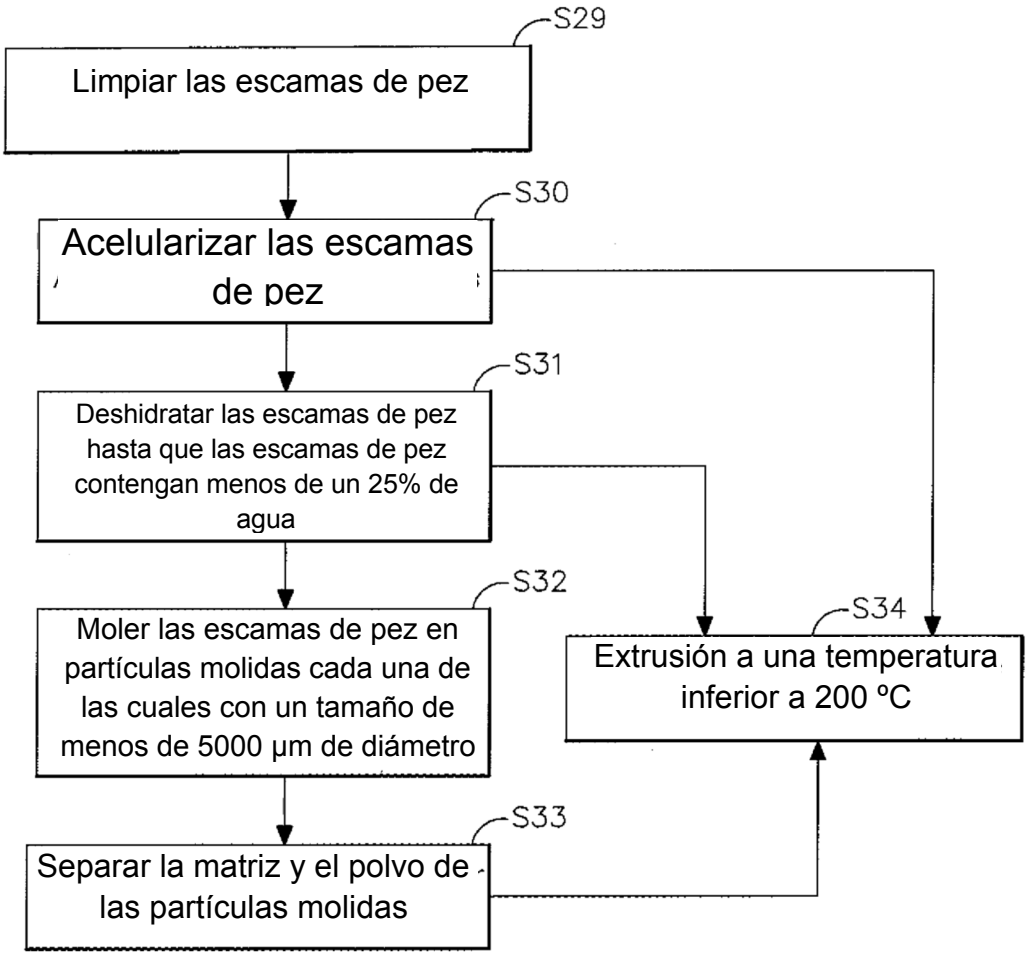
FIG. 1C


S19
Limpiar las escamas de pez
S20
Acelularizar las escamas de pez
S21
Deshidratar las escamas de pez hasta que las escamas de pez contengan menos de un 50% de agua
S22
Moler las escamas de pez en partículas molidas cada una de las cuales con un tamaño de menos de 10000 μm de diámetro
S23
Separar la matriz y el polvo de las partículas molidas

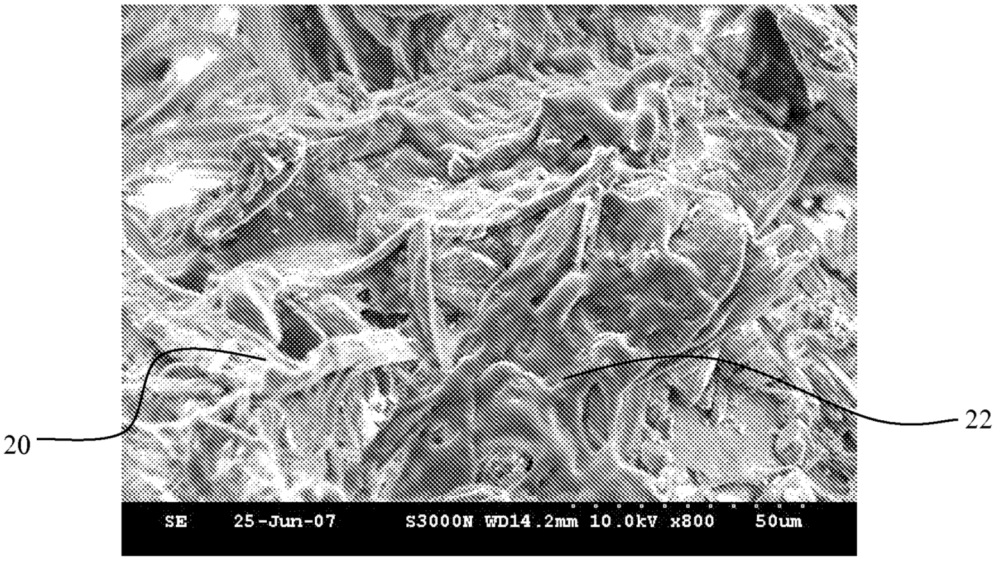
F I G . 1 D


S30
Acelularizar las escamas de pez
S29
Limpiar las escamas de pez
S31
Deshidratar las escamas de pez hasta que las escamas de pez contengan menos de un 25% de agua
S32
Moler las escamas de pez en partículas molidas cada una de las cuales con un tamaño de menos de 5000 µm de diámetro
S33
Separar la matriz y el polvo de las partículas molidas
S34
Extrusión a una temperatura inferior a 200 ºC

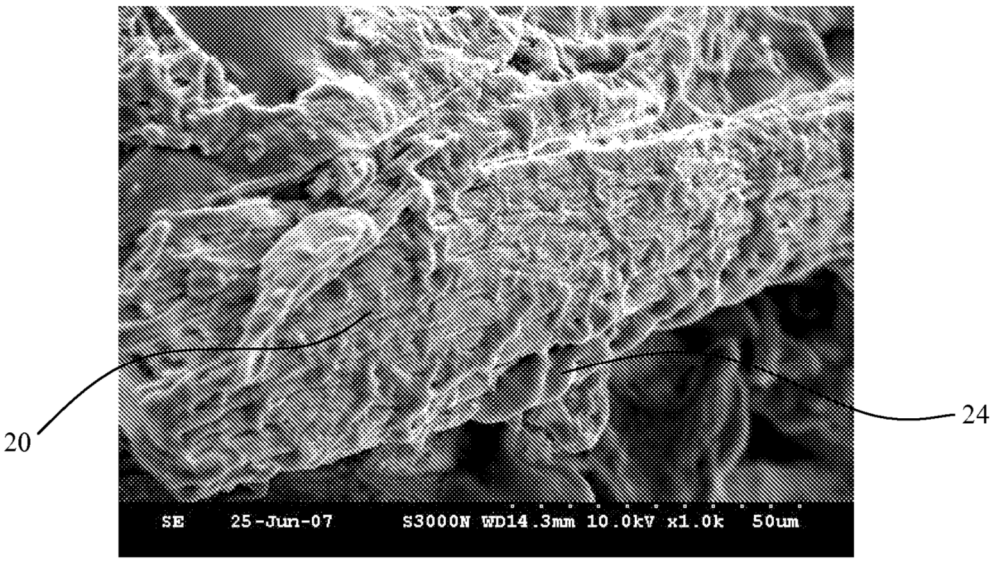
F I G . 1 E


S29
Limpiar las escamas de pez
S30
Acelularizar las escamas de pez
S31
Deshidratar las escamas de pez hasta que las escamas de pez contengan menos de un 25% de agua
S32
Moler las escamas de pez en partículas molidas cada una de las cuales con un tamaño de menos de 5000 µm de diámetro
S33
Separar la matriz y el polvo de las partículas molidas
S34
Extrusión a una temperatura inferior a 200 ºC

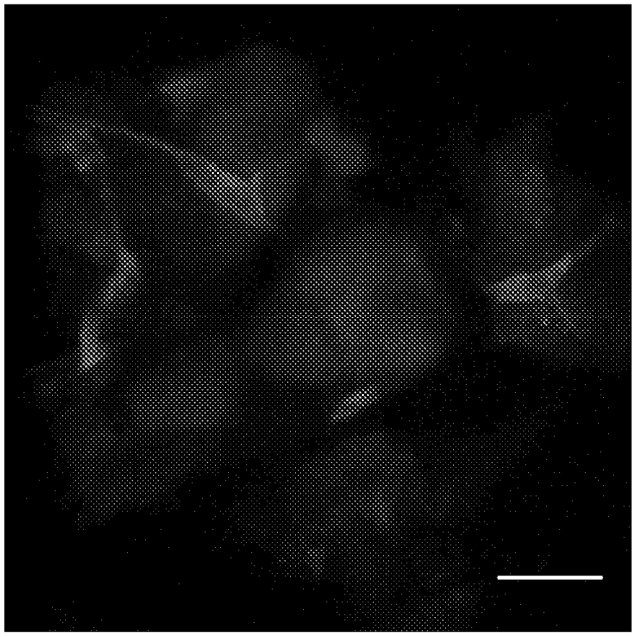
F I G . 1 F


20
22
SE 25-Jun-07 S3000N WD14.2mm 10.0kV x800 50um

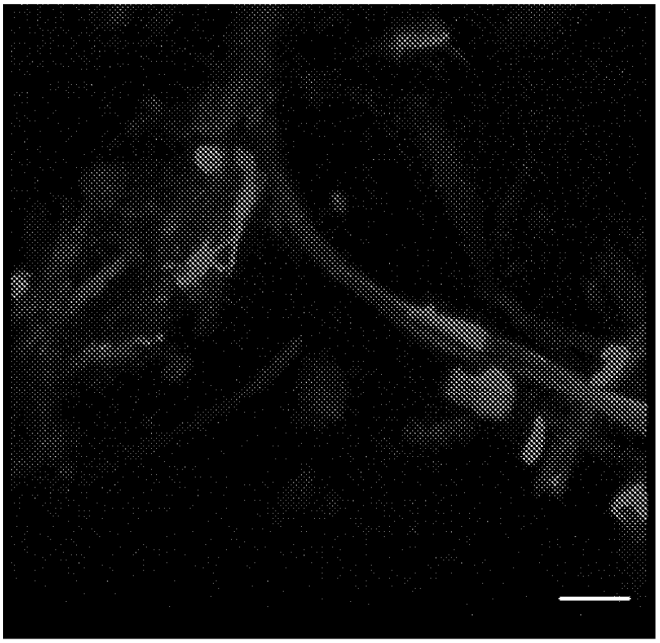
F I G. 2 A


20
24
SE 25-Jun-07 S3000N WD14.3mm 10.0kV x1.0k 50um

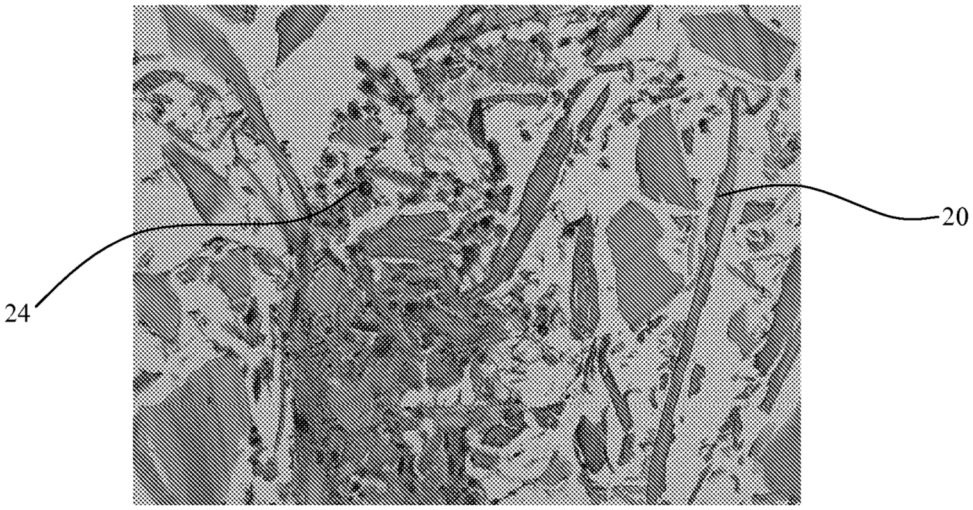
F I G. 2 B



F I G. 3A



F I G. 3 B



F I G. 4