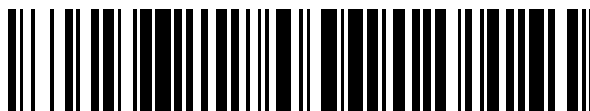


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 780 931**

51 Int. Cl.:

A61L 31/12 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2015 E 15155057 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 2907532**

54 Título: **Método de formación del material compuesto de doble capa, material compuesto de doble capa por lo tanto, equipo biomédico que contiene el material compuesto de doble capa**

30 Prioridad:

14.02.2014 US 201461940257 P
05.02.2015 TW 104103831

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

27.08.2020

73 Titular/es:

HAN BIOMEDICAL INC. (100.0%)
15F, No. 99, Sec. 1, Xintai 5th Rd.,
Xizhi Dist., New Taipei City 221, TW

72 Inventor/es:

YEN, HSIAO-CHENG y
CHANG, CHIH-LONG

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 780 931 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

Método de formación del material compuesto de doble capa, material compuesto de doble capa por lo tanto, equipo biomédico que contiene el material compuesto de doble capa

5 La presente divulgación se refiere a un material biomédico, y en particular se refiere a un material compuesto de doble capa y al método de formación del mismo.

10 Los tejidos fibrosos que dan como resultado la adhesión usualmente, se conectan entre dos tejidos, y usualmente cruzan el espacio de una cavidad corporal, tal como la cavidad peritoneal. En general, las causas de la adhesión posquirúrgica pueden incluir incisiones en los tejidos u órganos en sus dos extremos se tuerzan o se separen de sus posiciones normales. Esto puede afectar negativamente su funcionamiento fisiológico normal y causar dolor y complicaciones médicas. El documento US 6 596 304 B1 describe parches quirúrgicos hemostáticos bicompuestos biodegradables con una capa de colágeno sobre una capa de compresión polimérica fibrosa de alta porosidad. El documento US 2010/040685 A1 describe una matriz basada en colágeno, útil por ejemplo, como material restaurador, preparado mediante la difusión y liofilización de una dispersión de atelocolágeno, eventualmente mezclada con ácido hialurónico, en placas liberables para formar las membranas porosas y densas, superponiendo y reticulando las membranas. El documento US 5 201 745 A describe un parche para uso en cirugía visceral, hecho de un biomaterial que comprende dos capas superpuestas de colágeno que están unidas estrechamente, por ejemplo, una capa porosa de colágeno fibroso y una capa de película de colágeno o gelatina, y el parche se puede hacer vertiendo una solución del colágeno de película sobre una capa fibrosa de la forma apropiada.

15 Las operaciones en la parte inferior del abdomen y la pelvis incluyen cirugías intestinales y ginecológicas, y el riesgo de adhesión posquirúrgica es alto. Mientras que las "conexiones" que resultan de tal adhesión pueden no causar problemas, pueden causar que los tejidos u órganos en sus dos extremos se tuerzan o se separen de sus posiciones normales. Esto puede afectar negativamente su funcionamiento fisiológico normal y causar dolor y complicaciones médicas. El documento US 6 596 304 B1 describe parches quirúrgicos hemostáticos bicompuestos biodegradables con una capa de colágeno sobre una capa de compresión polimérica fibrosa de alta porosidad. El documento US 2010/040685 A1 describe una matriz basada en colágeno, útil por ejemplo, como material restaurador, preparado mediante la difusión y liofilización de una dispersión de atelocolágeno, eventualmente mezclada con ácido hialurónico, en placas liberables para formar las membranas porosas y densas, superponiendo y reticulando las membranas. El documento US 5 201 745 A describe un parche para uso en cirugía visceral, hecho de un biomaterial que comprende dos capas superpuestas de colágeno que están unidas estrechamente, por ejemplo, una capa porosa de colágeno fibroso y una capa de película de colágeno o gelatina, y el parche se puede hacer vertiendo una solución del colágeno de película sobre una capa fibrosa de la forma apropiada.

20 Por lo tanto, se necesita un nuevo material antiadhesivo que se pueda usar para promover la curación de heridas posquirúrgicas.

25 La presente divulgación proporciona un método de formación de un material compuesto de doble capa, que comprende: recubrir un material formador de capa de película de barrera sobre una superficie de una capa de andamio porosa para formar un producto intermedio de doble capa; y secar el producto intermedio de doble capa para formar un material compuesto de doble capa que comprende la capa de andamio porosa y una capa de película de barrera, en la que la capa de andamio porosa y la capa de película de barrera son inseparables entre sí, y en el que un método de formación de la capa de andamio porosa comprende: mezclar al menos un primer polímero biodegradable con un primer disolvente a una velocidad de agitación de 3500-12000 rpm, a 4-10 °C, durante 90-180 minutos, para formar una lechada, en la que el al menos uno el primer polímero biodegradable se selecciona de un grupo que consiste en colágeno, gelatina, quitosano y una combinación de colágeno, gelatina o quitosano y ácido hialurónico; colocar la lechada en un molde y congelar la lechada; realizar un procedimiento de liofilización en la lechada para eliminar las moléculas de agua y obtener un cuerpo de andamio; y realizar un procedimiento de calentamiento al vacío en el cuerpo de andamio para deshidratar y reticular el cuerpo de andamio para formar la capa de andamio porosa. El método de formación del material formador de capa de película de barrera comprende: mezclar un segundo polímero biodegradable con un segundo disolvente y luego dejarlo reposar para formar un gel, en el que el segundo polímero biodegradable se selecciona de un grupo que consiste en colágeno, gelatina, quitosano y ácido hialurónico; y agitar el gel hasta un grado homogéneo para formar el material formador de capa de película de barrera.

30 La presente divulgación también proporciona un material compuesto de doble capa, en el que el material compuesto de doble capa es un material biomédico, que se forma mediante el método de formación del material compuesto de doble capa mencionado anteriormente. El material compuesto de doble capa tiene la forma de una membrana o en la forma de una forma tridimensional que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura.

35 La presente divulgación proporciona además un equipo biomédico que comprende el material compuesto de doble capa formado por el método de formación del material compuesto de doble capa mencionado anteriormente.

40 La presente divulgación también proporciona un material compuesto de doble capa, que comprende: una capa de andamio porosa que tiene el efecto de acelerar la cicatrización de heridas y/o la regeneración de tejidos; y una capa de película de barrera formada sobre una superficie de la capa de andamio porosa, que tiene el efecto de prevenir la adhesión del tejido, en el que la capa de andamio porosa y la capa de película de barrera son inseparables entre sí, y en el que la capa de andamio porosa está formada por al menos un primer polímero biodegradable, y el al menos un primer polímero biodegradable se selecciona de un grupo que consiste en colágeno, gelatina, quitosano, y una combinación de colágeno, gelatina o quitosano, y ácido hialurónico, y en el que la capa de película de barrera está formada por un segundo polímero biodegradable, y el segundo polímero biodegradable se selecciona de un grupo que consiste en colágeno, gelatina, quitosano y ácido hialurónico.

Además, la presente divulgación proporciona un equipo biomédico que comprende el material compuesto de doble capa anterior.

Se proporciona una descripción detallada en las siguientes realizaciones con referencia a los dibujos adjuntos.

5 La presente divulgación se puede entender más completamente leyendo la descripción detallada posterior y ejemplos con referencias hechas a los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 muestra la estructura del material compuesto de doble capa de la presente divulgación;

La figura 2 muestra el material compuesto de doble capa de la presente divulgación en forma de membrana;

10 La figura 3 muestra una realización de forma ovalada para el material compuesto de doble capa de la presente divulgación en forma de una forma tridimensional que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura;

La figura 4 muestra otra realización ovalada para el material compuesto de doble capa de la presente divulgación en forma de una forma tridimensional que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura;

15 Las figuras 5A y 5B muestran una realización en forma de tubo para el material compuesto de doble capa de la presente divulgación en forma de una forma tridimensional que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura, en la que la figura 5A es una vista frontal, y la figura 5B es una vista en sección transversal;

Las figuras 6A y 6B muestran otra realización en forma de tubo para el material compuesto de doble capa de la presente divulgación en forma de una forma tridimensional que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura, en la que la figura 6A es una vista frontal, y la figura 6B es una vista en sección transversal;

20 Las figuras 7A a 7D muestran una realización en forma de embudo para el material compuesto de doble capa de la presente divulgación en forma de una forma tridimensional que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura. La figura 7A es una vista frontal, la figura 7B es una vista en sección longitudinal, la figura 7C es una vista superior y la figura 7D es una vista inferior; y

25 Las figuras 8A a 8D muestran otra realización en forma de embudo para el material compuesto de doble capa de la presente divulgación en forma de una forma tridimensional que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura. La figura 8A es una vista frontal, la figura 8B es una vista en sección longitudinal, la figura 8C es una vista superior y la figura 8D es una vista inferior.

30 En la siguiente descripción detallada, para fines de explicación, se exponen numerosos detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión exhaustiva de las realizaciones descritas. Sin embargo, será evidente que se pueden practicar una o más realizaciones sin estos detalles específicos. En otros casos, se muestran esquemáticamente estructuras y dispositivos bien conocidos para simplificar el dibujo.

En una realización, la presente divulgación proporciona un método de formación de un material compuesto de doble capa que tiene el efecto de acelerar la cicatrización de heridas y/o la regeneración de tejidos al mismo tiempo que evita la adhesión de tejidos.

35 El método de formación de un material compuesto de doble capa de la presente divulgación comprende las siguientes etapas:

Primero, un material formador de capa de película de barrera se recubre sobre una superficie de una capa de andamio porosa para formar un producto intermedio de doble capa.

40 Luego, el producto intermedio de doble capa se seca para formar un material compuesto de doble capa que comprende la capa de andamio porosa y una capa de película de barrera. El producto intermedio de doble capa anterior se puede secar a 15-30 °C. En una realización, el producto intermedio de doble capa se puede secar a temperatura ambiente. Además, el producto intermedio de doble capa se puede secar durante 12-24 horas. En una realización, el producto intermedio de doble capa se puede secar durante 24 horas. En una realización específica, el producto intermedio de doble capa se puede secar a temperatura ambiente durante 24 horas para formar el material compuesto de doble capa.

45 En el material compuesto de doble capa formado por el método anterior de la presente divulgación, la capa de andamio porosa tiene el efecto de acelerar la cicatrización de heridas y/o la regeneración de tejidos y la capa de película de barrera tiene el efecto de prevenir la adhesión de tejidos, y la capa de andamio porosa y la capa de película de barrera son inseparables entre sí.

50 Además, un método de formación de la capa de andamio porosa que se menciona en el método de formación de un material compuesto de doble capa de la presente divulgación, comprende las siguientes etapas.

Primero, al menos un primer polímero biodegradable se mezcla con un primer disolvente a baja temperatura, a una alta velocidad de agitación para formar una lechada. El al menos un primer polímero biodegradable mencionado anteriormente puede representar el 1.0-2.0 % en peso de la lechada.

5 El al menos un primer polímero biodegradable se mezcla con el primer disolvente a una velocidad de agitación de 3500-12000 rpm, a 4-10 °C, durante 90-180 minutos, para formar la lechada. Adicionalmente, en una realización, el al menos un primer polímero biodegradable se mezcla con el primer disolvente a una velocidad de agitación de 10500 rpm, a aproximadamente 5 °C, durante aproximadamente 90 minutos, para formar la lechada.

10 El al menos un primer polímero biodegradable usado en el método de formación de la capa de andamio porosa mencionada anteriormente se selecciona de colágeno, gelatina, quitosano, una combinación de colágeno, gelatina o quitosano y ácido hialurónico. En una realización, el al menos un primer polímero biodegradable puede ser colágeno, tal como colágeno tipo I. Además, el al menos un primer polímero biodegradable puede ser una combinación de colágeno, gelatina o quitosano y ácido hialurónico, tal como una combinación de colágeno y ácido hialurónico.

15 En la realización en la que el al menos un primer polímero biodegradable puede ser una combinación de colágeno, gelatina o quitosano y ácido hialurónico, una relación en peso del colágeno, gelatina o quitosano al ácido hialurónico puede ser 90-99.9: 10-0.1. Por ejemplo, una relación en peso del colágeno al ácido hialurónico puede ser de aproximadamente 93-94: 7-6.

20 Además, en la realización, en la que el al menos un primer polímero biodegradable puede ser una combinación de colágeno, gelatina o quitosano y ácido hialurónico, antes de la etapa de mezclar al menos un primer polímero biodegradable con un primer disolvente en a baja temperatura, a una alta velocidad de agitación, para formar una lechada, el método de formación de la capa de andamio porosa puede comprender además mezclar el colágeno, la gelatina o el quitosano con el primer disolvente a baja temperatura, a una alta velocidad de agitación, previamente, para formar una mezcla y luego verter una solución del ácido hialurónico en la mezcla.

25 La etapa de mezclar el colágeno, la gelatina o el quitosano con el primer disolvente a baja temperatura, a una alta velocidad de agitación, es mezclar previamente el colágeno, la gelatina o el quitosano con el primer disolvente a una velocidad de agitación de 3500-12000 rpm, a 4-10 °C, durante 90-180 minutos, previamente, para formar una mezcla.

30 Adicionalmente, la solución del ácido hialurónico se puede formar disolviendo el ácido hialurónico en un disolvente. Los ejemplos de disolventes que son apropiados para disolver el ácido hialurónico pueden comprender agua, ácido acético, isopropanol, etc. En una realización, el ácido acético es ácido acético 0.05 M.

35 Además, el primer disolvente usado en el método de formación de la capa de andamio porosa mencionada anteriormente puede comprender agua, isopropanol o ácido acético. En una realización, el primer disolvente usado en el método de formación de la capa de andamio porosa mencionada anteriormente es isopropanol, y el isopropanol puede ser aproximadamente 10-20% de isopropanol, tal como 10% de isopropanol. En otra realización, el primer disolvente usado en el método de formación de la capa de andamio porosa mencionada anteriormente es ácido acético, y el ácido acético puede ser aproximadamente 0.02-0.05 M de ácido acético, tal como 0.05 M de ácido acético.

40 Después de que el al menos un primer polímero biodegradable se mezcle con el primer disolvente para formar la lechada, la lechada formada se coloca en un molde y se congela. En esta etapa, la lechada se puede congelar a -40 a -20 °C. En una realización, la lechada se puede congelar a aproximadamente -30 °C.

45 A continuación, después de colocar la lechada en un molde y congelarla, se realiza un procedimiento de liofilización en la lechada para eliminar las moléculas de agua y obtener un cuerpo de andamio. La presión en el procedimiento de liofilización anterior es 3.99 - 26.6 Pa (30-200 mTorr), tal como 26.6 Pa (200 mTorr), pero no está limitada a esto. Además, el procedimiento de liofilización puede comprender de -40 a -20 °C, congelar la lechada durante 3-6 horas, luego a -40 a 10 °C, congelar la lechada durante 12-16 horas, y después colocar la lechada a 20 a 30 °C, durante 3-6 horas, pero no se limita a esto. En una realización, la presión en el procedimiento de liofilización anterior puede ser 26.6 Pa (200 mTorr), y en esta realización, el procedimiento de liofilización puede comprender a aproximadamente -30 °C, congelando la lechada durante aproximadamente 3-6 horas, luego a aproximadamente 0 °C, congelando la lechada durante aproximadamente 12-16 horas, y después colocar la lechada a aproximadamente 30 °C, durante 50 aproximadamente 3-6 horas.

55 Adicionalmente, después de la etapa de realizar un procedimiento de liofilización en la lechada para eliminar las moléculas de agua y obtener un cuerpo de andamio, se realiza un procedimiento de calentamiento al vacío en el cuerpo de andamio obtenido para deshidratar y reticular el cuerpo de andamio para formar la capa de andamio porosa mencionada anteriormente. La presión en el procedimiento de calentamiento al vacío puede ser 3.99 - 26.6 Pa (30-200 mTorr), tal como aproximadamente 26.6 Pa (200 mTorr), pero no está limitada a esto. Además, la temperatura en el procedimiento de calentamiento al vacío puede ser de 80-110 °C, pero no está limitada a esto. Adicionalmente, el tiempo para el procedimiento de calentamiento al vacío puede ser de 12-24 horas, tal como

aproximadamente 24 horas, pero no está limitado a esto. En una realización específica, la presión en el procedimiento de calentamiento al vacío es de aproximadamente 26.6 Pa (200 mTorr), la temperatura en el procedimiento de calentamiento al vacío es de aproximadamente 80-110 °C, y el tiempo para el procedimiento de calentamiento al vacío es de aproximadamente 24 horas.

- 5 Además, en una realización, el método de formación de la capa de andamio porosa además de las etapas mencionadas anteriormente, entre la etapa de mezclar al menos un primer polímero biodegradable con un primer disolvente a baja temperatura, bajo una alta velocidad de agitación para formar una lechada y la etapa de colocar la lechada en un molde y congelar la lechada, puede comprender además una etapa de eliminación de gas en la lechada. No existe una limitación específica para la forma de eliminar el gas en la lechada. En una realización, el gas en la lechada se puede eliminar por calentamiento al vacío.

Además, un método de formación del material formador de capa de película de barrera que se menciona en el método de formación de un material compuesto de doble capa de la presente divulgación, comprende las siguientes etapas.

- 15 Primero, se mezcla un segundo polímero biodegradable con un segundo disolvente y luego se deja reposar para formar un gel. El segundo polímero biodegradable puede representar del 3 al 10% p/v del gel.

Los ejemplos de segundo polímero biodegradable que es apropiado para usarse en el método de formación del material formador de capa de película de barrera mencionado anteriormente incluyen colágeno, gelatina, quitosano, ácido hialurónico, etc. En una realización, el segundo polímero biodegradable puede ser colágeno, tal como el colágeno tipo I.

- 20 Además, el segundo disolvente usado en el método de formación del material formador de capa de película de barrera mencionado anteriormente puede comprender agua o ácido acético. En una realización, el segundo disolvente usado en el método de formación de la capa de andamio porosa mencionada anteriormente es ácido acético, y el ácido acético puede ser ácido acético aproximadamente 0.1-0.5 M, tal como ácido acético 0.5 M.

- 25 A continuación, después de formar el gel, el gel se agita hasta un grado homogéneo para formar el material formador de capa de película de barrera.

Además, en una realización, el método de formación del material formador de capa de película de barrera además de las etapas mencionadas anteriormente, después de la etapa de agitar el gel a un grado homogéneo, puede comprender además una etapa de eliminación de burbujas en el gel

- 30 En otra realización, la presente divulgación proporciona un material compuesto de doble capa, que se forma mediante cualquiera de los métodos de formación de un material compuesto de doble capa de la presente divulgación, y los métodos mencionados de formación de un material compuesto de doble capa también puede comprender diversos métodos mencionados anteriormente de formación de la capa de andamio porosa y diversos métodos mencionados anteriormente de formación del material formador de capa de película de barrera.

- 35 El material compuesto de doble capa formado por el método de formación de un material compuesto de doble capa de la divulgación tiene una estructura mostrada en la figura 1. La figura 1 muestra que el material compuesto de doble capa de la presente divulgación 100 tiene una capa 101 de andamio porosa y una capa 103 de película de barrera, en donde la capa 103 de película de barrera se forma sobre una superficie de la capa 101 de andamio porosa.

- 40 El material compuesto de doble capa de la presente divulgación tiene el efecto de acelerar la cicatrización de heridas y/o la regeneración de tejidos mientras que al mismo tiempo evita la adhesión de tejidos. El material compuesto de doble capa de la presente divulgación se puede aplicar en uso biomédico, por ejemplo, el material compuesto de doble capa de la presente divulgación se puede aplicar a heridas posquirúrgicas. Adicionalmente, la dirección para el uso del material compuesto de doble capa de la presente divulgación es unir la capa de andamio porosa del material compuesto de doble capa a una herida.

- 45 La capa de andamio porosa del material compuesto de doble capa de la presente divulgación tiene el efecto de acelerar la cicatrización de heridas y/o la regeneración de tejidos, y se puede degradar naturalmente después de que la herida haya cicatrizado. La capa de andamio porosa mencionada anteriormente es una estructura de andamio, y un tamaño de poro de la capa de andamio porosa puede ser de aproximadamente 100-500 μm .

- 50 La capa de película de barrera del material compuesto de doble capa de la presente divulgación tiene el efecto de evitar la adhesión del tejido. Cuando el material compuesto de doble capa de la presente divulgación se aplica a una herida, la capa de película de barrera se convertirá en un gel dentro de las 24 a 48 horas, y se puede reabsorber y excretar lentamente del cuerpo en menos de 28 días. La capa de película de barrera anterior es una capa no porosa, y la capa de película de barrera tiene la propiedad de separarse del sitio de la lesión y la función de proporcionar una interfaz adecuada entre la herida y otras áreas, atenuando la señalización inflamatoria, etc., pero no está limitada a eso.

55

El material compuesto de doble capa de la presente divulgación puede estar en forma de una membrana o en forma de una forma tridimensional que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura.

La figura 2 muestra el material compuesto de doble capa de la presente divulgación 200 en forma de una membrana que tiene una capa 101 de andamio porosa y una capa 103 de película de barrera.

5 El material compuesto de doble capa de la presente divulgación puede comprender una forma tridimensional que puede ser, por ejemplo, una forma de globo, una forma ovalada, una forma de tubo, una forma de embudo, una forma de cono. En una realización, en el material compuesto de doble capa de la presente divulgación en forma de una forma tridimensional que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura, la capa de andamio porosa está situada fuera de la forma tridimensional mientras la capa de película de barrera se encuentra dentro de la forma tridimensional y abarca la parte hueca o el canal. En otra realización, la capa de película de barrera se encuentra fuera de la forma tridimensional, mientras que la capa de andamio porosa se encuentra dentro de la forma tridimensional y abarca la parte hueca o el canal.

15 La figura 3 muestra una realización de forma ovalada para el material compuesto de doble capa de la presente divulgación en forma de una forma tridimensional que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura. En el material compuesto de doble capa con forma ovalada que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura de la presente divulgación 300 de la figura 3, la capa 103 de película de barrera se encuentra fuera del material compuesto de doble capa con forma ovalada de la presente divulgación, mientras que la capa 101 de andamio porosa se encuentra dentro del material compuesto de doble capa con forma ovalada de la presente divulgación 300 y abarca la parte 301 hueca y la abertura 303.

20 La figura 4 muestra otra realización de forma ovalada para el material compuesto de doble capa de la presente divulgación en forma de una forma tridimensional que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura. En el material compuesto de doble capa de forma ovalada que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura de la presente divulgación 400 de la figura 4, la capa 103 de película de barrera se encuentra fuera del material compuesto de doble capa con forma ovalada de la presente divulgación, mientras que la capa 101 de andamio porosa se encuentra dentro del material compuesto de doble capa de forma ovalada de la presente divulgación 400 y abarca la parte 401 hueca y la abertura 403.

25 Las figuras 5A y 5B muestran una realización en forma de tubo para el material compuesto de doble capa de la presente divulgación en forma de una forma tridimensional que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura. La figura 5A es una vista frontal, y la figura 5B es una vista en sección transversal. En el material compuesto de doble capa en forma de tubo que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura de la presente divulgación 500 de las figuras 5A y 5B, la capa 101 de andamio porosa está ubicada fuera del material compuesto de doble capa en forma de tubo de la presente divulgación, mientras que la capa 103 de película de barrera está ubicada dentro del material compuesto de doble capa en forma de tubo de la presente divulgación 500 y abarca el canal 501, la abertura 503 y la abertura 505.

35 Las figuras 6A y 6B muestran otra realización en forma de tubo para el material compuesto de doble capa de la presente divulgación en forma de una forma tridimensional que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura. La figura 6A es una vista frontal, y la figura 6B es una vista en sección transversal. En el material compuesto de doble capa en forma de tubo que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura de la presente divulgación 600 de las figuras 6A y 6B, la capa 103 de película de barrera está ubicada fuera del material compuesto de doble capa en forma de tubo de la presente divulgación, mientras que la capa 101 de andamio porosa está ubicada dentro del material compuesto de doble capa en forma de tubo de la presente divulgación 600 y abarca el canal 601, la abertura 603 y la abertura 605.

45 Las figuras 7A a 7D muestran una realización en forma de embudo para el material compuesto de doble capa de la presente divulgación en forma de una forma tridimensional que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura. La figura 7A es una vista frontal, la figura 7B es una vista en sección longitudinal, la figura 7C es una vista superior y la figura 7D es una vista inferior. En el material compuesto de doble capa en forma de embudo que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura de la presente divulgación 700 de las figuras 7A a 7D, la capa 101 de andamio porosa está ubicada fuera del material compuesto de doble capa en forma de embudo de la presente divulgación, mientras que la capa 103 de película de barrera está ubicada dentro del material compuesto de doble capa en forma de embudo de la presente divulgación 700 y abarca el canal 701, la abertura 703 y la abertura 705. En una realización, el material compuesto de doble capa en forma de embudo que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura de la presente divulgación 700 se puede aplicar a un tratamiento posquirúrgico de heridas para una operación de cuello uterino.

55 Las figuras 8A a 8D muestran otra realización en forma de embudo para el material compuesto de doble capa de la presente divulgación en forma de una forma tridimensional que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura. La figura 8A es una vista frontal, la figura 8B es una vista en sección longitudinal, la figura 8C es una vista superior y la figura 8D es una vista inferior. En el material compuesto de doble capa en forma de embudo que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura de la presente divulgación 800 de las figuras 8A a 8D, la capa 101 de andamio porosa está ubicada fuera del material compuesto de doble capa en forma de embudo

- de la presente divulgación, mientras que la capa 103 de película de barrera está ubicada dentro del material compuesto de doble capa en forma de embudo de la presente divulgación 800 y abarca la parte 801 hueca en forma de embudo, la abertura 803 en el cuello de la parte hueca en forma de embudo y la abertura 805 en la parte inferior de la parte hueca en forma de embudo. En una realización, el material compuesto de doble capa en forma de embudo que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura de la presente divulgación 800 se puede aplicar a un tratamiento de heridas posquirúrgicas para una operación de cuello uterino.
- 5 En otra realización, la presente divulgación proporciona además equipo biomédico que comprende el material compuesto de doble capa formado por el método de formación de un material compuesto de doble capa de la presente divulgación mencionada anteriormente.
- 10 Además, en una realización, la presente divulgación también proporciona un material compuesto de doble capa. El material compuesto de doble capa anterior de la presente divulgación comprende una capa de andamio porosa y una capa de película de barrera formada en una superficie de la capa de andamio porosa, en el que la capa de andamio porosa y la capa de película de barrera son inseparables entre sí.
- 15 El espesor de la capa de andamio porosa mencionada anteriormente puede ser de aproximadamente 0.5-5.0 mm. Adicionalmente, el espesor de la capa de película de barrera puede ser de aproximadamente 0.05-0.5 mm.
- 20 La capa de andamio porosa del material compuesto de doble capa de la presente divulgación tiene el efecto de acelerar la cicatrización de heridas y/o la regeneración de tejidos. Además, la capa de andamio porosa del material compuesto de doble capa de la presente divulgación se puede degradar naturalmente después de que la herida haya cicatrizado. La capa de andamio porosa anterior es una estructura de andamio, y un tamaño de poro de la capa de andamio porosa puede ser de aproximadamente 100-500 μm .
- 25 La capa de película de barrera del material compuesto de doble capa de la presente divulgación mencionada anteriormente tiene el efecto de prevenir la adhesión del tejido. La capa de película de barrera anterior es una capa no porosa, y la capa de película de barrera tiene la propiedad de separarse del sitio de la lesión y la función de proporcionar una interfaz adecuada entre la herida y otras áreas, atenuando la señalización inflamatoria, etc., pero no está limitado a eso. Cuando el material compuesto de doble capa de la presente divulgación se aplica a una herida, la capa de película de barrera se convertirá en un gel dentro de las 24 a 48 horas, y se puede reabsorber y excretar lentamente del cuerpo en menos de 28 días.
- 30 La capa de andamio porosa precedente está formada por al menos un primer polímero biodegradable apropiado para formar la capa de andamio porosa mencionada anteriormente seleccionada de colágeno, gelatina, quitosano, una combinación de colágeno, gelatina o quitosano y ácido hialurónico. En una realización, el al menos un primer polímero biodegradable puede ser colágeno, tal como colágeno tipo I. Además, en otra realización, el al menos un primer polímero biodegradable puede ser una combinación de colágeno y ácido hialurónico.
- 35 Además, la capa de película de barrera precedente está formada por un segundo polímero biodegradable. Los ejemplos de un segundo polímero biodegradable que es apropiado para formar la capa de película de barrera mencionada anteriormente incluyen colágeno, gelatina, quitosano y ácido hialurónico.
- 40 El material compuesto de doble capa de la presente divulgación puede estar en forma de una membrana o en forma de una forma tridimensional que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura (por ejemplo, haciendo referencia a las figuras 2 a 7D).
- En otra realización adicional, la presente divulgación proporciona además equipo biomédico que comprende el material compuesto de doble capa anterior.

Ejemplos

A. Preparación de diferentes materiales compuestos de doble capa de la presente divulgación.

Ejemplo 1

- 45 Preparación de un material compuesto de doble capa que tiene una capa de andamio de colágeno porosa y una capa de película de barrera de ácido hialurónico
- El método de preparación de un material compuesto de doble capa que tiene una capa de andamio de colágeno porosa y una capa de película de barrera de ácido hialurónico se describe a continuación.
1. Se agregaron 4.5 g de colágeno tipo I al mezclador que contenía 300 ml de alcohol isopropílico al 10%, luego se mezcló a 5.0 °C, a 10500 rpm durante 90 minutos para obtener una lechada.
 - 50 2. La lechada se colocó en un horno de vacío para aspirar para eliminar el gas en la lechada.

3. Se vertieron 10 ml de la lechada en un molde con la dimensión de 6x6 cm² y se colocaron en un liofilizador para congelar a -30 °C.
4. La bomba de vacío del liofilizador se puso en marcha para mantener la presión de la cámara del liofilizador por debajo de 26.6 Pa (200 mTorr).
- 5 5. La lechada en el liofilizador se mantuvo a -30 °C, durante 3 horas.
6. La temperatura del liofilizador se elevó a 0 °C y la lechada se mantuvo a esta temperatura durante 12 horas.
7. La temperatura del liofilizador se elevó a 30 °C y la lechada se mantuvo a esta temperatura durante 6 horas.
8. La bomba de vacío del liofilizador se detuvo y el cuerpo de andamio formado se sacó de la cámara de vacío.
- 10 9. El cuerpo de andamio se colocó en un horno de vacío y se puso en marcha la bomba de vacío para mantener la presión por debajo de 26.6 Pa (200 mTorr), y luego la temperatura del horno de vacío se elevó a 105 °C para mantener el cuerpo de andamio a esta temperatura durante 24 horas.
10. Se agregaron 30 ml de agua y 2.0 g de ácido hialurónico a una jeringa de 50 ml, y luego se dejaron reposar durante la noche para formar un gel.
11. Se agregó agua a la jeringa hasta que el volumen total del contenido en la jeringa fuera de 50 ml.
- 15 12. El gel de ácido hialurónico formado se agitó suavemente hasta un grado homogéneo.
13. La jeringa se colocó verticalmente para dejar que las burbujas salgan de la superficie del gel de ácido hialurónico.
14. Se agregaron 20 ml del gel de ácido hialurónico en un molde de plástico con una dimensión de 6x6 cm² y la superficie del gel de ácido hialurónico esperó a ser aplanada.
- 20 15. El cuerpo de andamio se colocó sobre la superficie del gel de ácido hialurónico y se secó al aire a temperatura ambiente durante 24 horas en un flujo laminar.

Ejemplo 2

Preparación de un material compuesto de doble capa que tiene una capa de andamio de colágeno/ácido hialurónico porosa y una capa de película de barrera de colágeno

- 25 El método de preparación de un material compuesto de doble capa que tiene una capa de andamio de colágeno/ácido hialurónico porosa y una capa de película de barrera de colágeno se describe a continuación.
 1. Se agregaron 4.5 g de colágeno tipo I al mezclador que contenía 250 ml de ácido acético 0.05 M, luego se mezcló a 5.0 °C, a 10500 rpm durante 90 minutos para obtener una lechada de colágeno.
 2. Se agregaron 0.15 g de ácido hialurónico a 50 ml de ácido acético 0.05 M y se agitó para que se disolviera bien.
 - 30 3. La solución de ácido hialurónico se agregó al mezclador que contenía la lechada de colágeno anterior y se mezcló a 5.0 °C, a 10500 rpm durante 90 minutos para obtener una lechada de colágeno/ácido hialurónico.
 4. La lechada de colágeno/ácido hialurónico se colocó en un horno de vacío para aspirar para eliminar el gas en la lechada de colágeno/ácido hialurónico.
 - 35 5. Se vertieron 10 ml de la lechada de colágeno/ácido hialurónico en un molde con una dimensión de 6x6 cm² y se colocaron en un liofilizador para congelar a -30 °C.
 6. La bomba de vacío del liofilizador se puso en marcha para mantener la presión de la cámara del liofilizador por debajo de 26.6 Pa (200 mTorr).
 7. La lechada en el liofilizador se mantuvo a -30 °C, durante 3 horas.
 8. La temperatura del liofilizador se elevó a 0 °C y la lechada se mantuvo a esta temperatura durante 12 horas.
 - 40 9. La temperatura del liofilizador se elevó a 30 °C y la lechada se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas.
 10. La bomba de vacío del liofilizador se detuvo y el cuerpo de andamio de colágeno/ácido hialurónico formado se sacó de la cámara de vacío.

11. El cuerpo de andamio de colágeno/ácido hialurónico se colocó en un horno de vacío y se puso en marcha la bomba de vacío para mantener la presión por debajo de 26.6 Pa (200 mTorr), y luego la temperatura del horno de vacío se elevó a 105 °C para mantener el cuerpo de andamio a esta temperatura durante 24 horas.
- 5 12. Se agregaron 30 ml de ácido acético 0.5 M y 4.0 g de colágeno a una jeringa de 50 ml, y luego se dejaron reposar durante la noche para formar un gel.
13. Se agregó ácido acético 0.5 M a la jeringa para que el volumen total del contenido en la jeringa fuera de 50 ml.
14. El gel de colágeno formado se agitó suavemente hasta un grado homogéneo.
15. La jeringa se colocó verticalmente para dejar que las burbujas salgan de la superficie del gel de colágeno.
- 10 16. Se agregaron 20 ml del gel de colágeno en un molde de plástico con una dimensión de 6x6 cm² y la superficie del gel de colágeno esperó a ser aplanada.
17. El cuerpo de andamio de colágeno/ácido hialurónico se colocó sobre la superficie del gel de colágeno y se secó al aire a temperatura ambiente durante 24 horas en un flujo laminar.

B. experimentos con animales

(a) Material y método

- 15 1. Equipo electrónico: báscula, maquinilla de afeitar eléctrica, electrocoagulador (60 W)
2. Anestésico: Zoletil 50: 0.025 ml/100 g de peso corporal (P.C.) + xilazina (Rompun): 0.025 ml/100 g de peso corporal (Ratas SD)
3. Solución: etanol, solución salina estéril, tintura de yodo, solución de fijación de formalina.
- 20 4. Material general: toalla de papel, tubo de centrifuga de 50 ml, cuentagotas de plástico, gasa, bolsa de basura, jeringa de 1 ml
5. Sutura: suturas de seda negra 3-0
- Instrumento quirúrgico: tijeras quirúrgicas, pinzas de apósito con un solo gancho, porta agujas, pinzas hemostáticas, bisturí

(b) Animales experimentales

- 25 1. Rata
- Cepa: ratas Sprague-Dawley (SD)
- Sexo: hembra
- Edad: 12-14 semanas
- Peso corporal: 210-260 g

(c) Métodos experimentales y resultados

1. Método
- 1.1 Las ratas se dividieron en tres grupos, en los que el primer grupo era un grupo control, el segundo grupo se trató con un producto comercial, Seprafilm®, y el tercer grupo se trató con un material compuesto de doble capa de la presente divulgación (el material compuesto de doble capa formado por el ejemplo 1 mostrado anteriormente).
- 35 O, las ratas se dividieron en cuatro grupos, en los que el primer grupo era un grupo control, el segundo grupo se trató con un producto comercial, Seprafilm®, y el tercer grupo y el cuarto grupo se trataron con un material compuesto de doble capa de la presente divulgación (el material compuesto de doble capa formado por el ejemplo 1 mostrado anteriormente).
- 40 O, las ratas se dividieron en seis grupos, en los que el primer grupo, el segundo grupo y el tercer grupo eran grupos de control, y el cuarto grupo, el quinto grupo y el sexto grupo fueron tratados con un material compuesto de doble capa de la presente divulgación (el material compuesto de doble capa formado por el ejemplo 2 mostrado anteriormente).

1.2 Anestesia

Zoletil 50: 0.025 ml/100 g de peso corporal (P.C.) + xilazina (Rompun): 0.025 ml/100 g de peso corporal; inyección intraperitoneal (I.P.)

1.3 Afeitar los pelos y pulverizar etanol

5 Los pelos del abdomen se afeitaron con una maquinilla de afeitar eléctrica, y luego se pulverizó el etanol sobre ellos para realizar una esterilización local para prevenir la infección.

1.4 Laparotomía

El abdomen de la rata se cortó hacia arriba desde el segundo par de pezones cerca del ano para crear una herida con un tamaño de 3-4 cm.

1.5 Creación de heridas

10 1.5.1 Botones de costura en la pared peritoneal derecha

Se cosieron botones de costura en la pared peritoneal derecha desde la posición correspondiente al segundo par de tetinas para hacer un total de cuatro botones. Los botones se espaciaron en un intervalo de 0.5 cm. Cada botón tiene tres nudos al respecto.

1.5.2 Incisiones y suturas para cuerno uterino izquierdo

15 Se cortó una herida de 1 cm en el cuerno uterino cerca de una posición 1 cm por encima del útero y luego se suturó con tres suturas.

1.5.3 Herida en la pared peritoneal izquierda

Se realizó una herida con un diámetro de aproximadamente 2 cm y una profundidad de aproximadamente 0.5-1 mm en la pared peritoneal izquierda.

20 1.6 Uso de material de prevención de adherencia

Después de eliminar el líquido redundante de la herida, se aplicó una pinza seca para proteger la herida con una membrana (Seprafilm® o un material compuesto de doble capa de la presente divulgación) de prevención de adhesión con un tamaño de 2 cm x 2 cm (no hubo cobertura para el grupo de control). La membrana de prevención de adhesión tenía que cubrir completamente la herida para proporcionar una protección completa.

25 1.7 Sutura para herida

La sutura se realizó mediante suturas de seda negra 3-0. La capa muscular se suturó por sutura continua mientras que la capa epidérmica se suturó por sutura no continua. Finalmente, la tintura de yodo se untó sobre la herida en la capa epidérmica, y la rata esperó a ser revivida.

1.8 Evaluación de la eficacia de las membranas de prevención de adhesión.

30 14 días después de la operación, los operadores evaluaron la adhesión posterior a la operación con doble verificación, y se realizó una tabla de evaluación de la adhesión según el sistema de puntuación de Linsky (véanse J. Reprod. Med., 32, 17-20, 1987 y Human Reproduction Vol. 18, No.8 pp.1703-1706, 2003, que se incorporan en este documento como referencia). Además, las muestras de tejido se recogieron para la evaluación patológica de la reparación de tejidos.

35 El estándar de puntuación para el sistema de puntuación de Linsky se describe a continuación.

(1) grado de adhesión

0 = sin adherencias

1 = 20% del área traumatizada

2 = 50% del área traumatizada

40 3 = participación total

(2) severidad de adhesión

0 = sin resistencia a la separación

0.5 = cierta resistencia a la separación (se requiere fuerza moderada)

1 = se necesita una disección aguda

1.9 Nota

1.9.1 El tiempo de tratamiento para cada rata debe ser el mismo (25-30 minutos/rata)

1.9.2 Todas las operaciones deben ser realizadas por la misma persona para garantizar la consistencia.

5 2. Resultados experimentales

(1) Experimentos con animales para el material del ejemplo 1

Se realizaron tres experimentos independientes.

(i) Primer experimento

10 Las posiciones y la manera de crear heridas en el primer experimento comprendieron botones de costura en la pared peritoneal derecha, electrocoagulación en el cuerno uterino derecho e incisiones y suturas para el cuerno uterino izquierdo. Después de las operaciones, las ratas se observaron durante 28 días, y 14 días después de las operaciones, se realizó una evaluación de la adhesión de la herida en las ratas de cada grupo. La rata numerada 1-1 murió después de las operaciones. Los resultados de la evaluación para la adhesión de la herida para cada grupo se muestran en la tabla 1. Según la tabla 1, en comparación con el producto comercial, el material compuesto de doble capa de la presente divulgación tiene un mejor efecto antiadhesivo.

15

Tabla 1: Evaluación de adherencia para el primer experimento.

Número de ratas	Botones de costura en la pared peritoneal derecha			Electrocoagulación en el cuerno uterino derecho			Incisiones y suturas para el cuerno uterino izquierdo			Peso corporal (g)	
	E	S	Total	E	S	Total	E	S	Total	Antes de las operaciones	Después de las operaciones
Primer grupo (grupo de control)											
1-2	1.00	0.50	1.50	0.00	0.00	0.00	3.00	1.00	4.00	240.00	250.00
1-3	3.00	1.00	4.00	3.00	1.00	4.00	3.00	1.00	4.00	240.00	271.00
1-4	3.00	1.00	4.00	3.00	1.00	4.00	3.00	1.00	4.00	240.00	284.00
Media	2.33	0.83	3.17	2.00	0.67	2.67	3.00	1.00	4.00	240.00	268.33
Desviación estándar	0.94	0.24	1.18	1.41	0.47	1.89	0.00	0.00	0.00	0.00	14.01
Segundo grupo (Septrafilm®)											
2-1	0.00	0.00	0.00	2.00	0.50	2.50	2.00	1.00	3.00	240.00	282.00
2-2	3.00	1.00	4.00	3.00	1.00	4.00	3.00	1.00	4.00	240.00	266.00
2-3	2.00	0.50	2.50	2.00	0.50	2.50	2.00	1.00	3.00	240.00	277.00
Media	1.67	0.50	2.17	2.33	0.67	3.00	2.33	1.00	3.33	240.00	275.00
Desviación estándar	1.25	0.41	1.65	0.47	0.24	0.71	0.47	0.00	0.47	0.00	6.68
Tercer grupo (Ejemplo 1)											

ES 2 780 931 T3

3-1	2.00	0.50	2.50	1.00	0.00	1.00	2.00	1.00	3.00	240.00	281.00
3-2	1.00	0.50	1.50	2.00	0.50	2.50	3.00	1.00	4.00	240.00	283.00
3-3	2.00	1.00	3.00	0.00	0.00	0.00	2.00	1.00	3.00	240.00	272.00
Media	1.67	0.67	2.33	1.00	0.17	1.17	2.33	1.00	3.33	240.00	278.67
Desviación estándar	0.47	0.24	0.62	0.82	0.24	1.03	0.47	0.00	0.47	0.00	4.78
E: grado de adhesión S: grado de adherencia											

(ii) Segundo experimento

5 Las posiciones y la manera de crear heridas en el segundo experimento comprendieron botones de costura en la pared peritoneal derecha, electrocoagulación en la pared peritoneal izquierda e incisiones y suturas para el cuerno uterino izquierdo. Después de las operaciones, las ratas se observaron durante 14 días, y 14 días después de las operaciones, se realizó una evaluación de la adhesión de la herida en las ratas de cada grupo. La rata numerada 3-1 murió después de las operaciones. Los resultados de la evaluación de la adhesión de la herida para cada grupo se muestran en la tabla 2. Según la tabla 2, en comparación con el producto comercial, el material compuesto de doble capa de la presente divulgación tiene un mejor efecto antiadhesivo.

10

Tabla 2: Evaluación de adhesión para el segundo experimento.

Número de ratas	Botones de costura en la pared peritoneal derecha			Electrocoagulación en la pared peritoneal izquierda			Incisiones y suturas para el cuerno uterino izquierdo			Peso corporal (g)	
	E	S	Total	E	S	Total	E	S	Total	Antes de las operaciones	Después de las operaciones
Primer grupo (grupo de control)											
1-1	3.00	1.00	4.00	2.00	0.50	2.50	3.00	1.00	4.00	250.00	260.50
1-2	3.00	1.00	4.00	0.00	0.00	0.00	3.00	1.00	4.00	248.20	265.00
1-3	3.00	1.00	4.00	0.00	0.00	0.00	3.00	1.00	4.00	251.70	265.00
Media	3.00	1.00	4.00	0.67	0.17	0.83	3.00	1.00	4.00	249.97	263.50
Desviación estándar	0.00	0.00	0.00	0.94	0.24	1.18	0.00	0.00	0.00	1.43	2.12
Segundo grupo (Seprafilm®)											
2-1	3.00	1.00	4.00	0.00	0.00	0.00	2.00	1.00	3.00	250.00	289.00
2-2	3.00	1.00	4.00	0.00	0.00	0.00	2.00	0.50	2.50	246.80	267.00
2-3	3.00	0.50	3.50	0.00	0.00	0.00	3.00	1.00	4.00	266.10	275.00
Media	3.00	0.83	3.83	0.00	0.00	0.00	2.33	0.83	3.17	254.30	277.00

ES 2 780 931 T3

Desviación estándar	0.00	0.24	0.24	0.00	0.00	0.00	0.47	0.24	0.62	8.45	9.09
Tercer grupo (Ejemplo 1)											
3-1	Muerte										
3-2	2.00	0.50	2.50	0.00	0.00	0.00	2.00	1.00	3.00	249.10	253.00
3-3	1.00	0.50	1.50	0.00	0.00	0.00	2.00	1.00	3.00	264.60	254.00
Media	1.50	0.50	2.00	0.00	0.00	0.00	2.00	1.00	3.00	256.85	253.50
Desviación estándar	0.50	0.00	0.50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	7.75	0.50
E: grado de adhesión S: grado de adherencia											

(ii) Tercer experimento

5 Las posiciones y la manera de crear heridas en el tercer experimento comprendieron botones de costura en la pared peritoneal derecha, electrocoagulación en la pared peritoneal izquierda e incisiones y suturas para el cuerno uterino izquierdo. Después de las operaciones, las ratas se observaron durante 14 días y 14 días después de las operaciones, se realizó una evaluación de la adhesión de la herida en las ratas de cada grupo. Los resultados de la evaluación de la adhesión de la herida para cada grupo se muestran en la tabla 3. Según la tabla 3, en comparación con el producto comercial, el material compuesto de doble capa de la presente divulgación tiene un mejor efecto antiadhesivo.

10

Tabla 3: Evaluación de adhesión para el tercer experimento.

Número de ratas	Botones de costura en la pared peritoneal derecha			Electrocoagulación en la pared peritoneal izquierda			Incisiones y suturas para el cuerno uterino izquierdo			Peso corporal (g)	
	E	S	Total	E	S	Total	E	S	Total	Antes de las operaciones	Después de las operaciones
Primer grupo (grupo de control)											
1-1'	3.00	1.00	4.00	0.00	0.00	0.00	3.00	1.00	4.00	265.66	261.00
1-2'	3.00	1.00	4.00	1.00	0.50	1.50	3.00	1.00	4.00	255.00	281.00
1-3'	3.00	1.00	4.00	3.00	1.00	4.00	3.00	1.00	4.00	255.00	265.00
Media	3.00	1.00	4.00	1.33	0.50	1.83	3.00	1.00	4.00	258.55	269.00
Desviación estándar	0.00	0.00	0.00	1.25	0.41	1.65	0.00	0.00	0.00	5.03	8.64
Segundo grupo (Seprafilm®)											
2-1'	3.00	1.00	4.00	0.00	0.00	0.00	3.00	1.00	4.00	263.67	258.00
2-2'	3.00	1.00	4.00	3.00	1.00	4.00	3.00	1.00	4.00	258.00	300.00

ES 2 780 931 T3

2-3'	3.00	1.00	4.00	0.00	0.00	0.00	3.00	1.00	4.00	260.00	286.00
Media	3.00	1.00	4.00	1.00	0.33	1.33	3.00	1.00	4.00	260.56	281.33
Desviación estándar	0.00	0.00	0.00	1.41	0.47	1.89	0.00	0.00	0.00	2.35	17.46
Tercer grupo (Ejemplo 1)											
3-1'	3.00	0.50	3.50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	266.13	297.00
3-2'	3.00	0.50	3.50	3.00	1.00	4.00	0.00	0.00	0.00	260.20	269.00
3-3'	3.00	0.50	3.50	3.00	1.00	4.00	0.00	0.00	0.00	259.60	284.00
Media	3.00	0.50	3.50	2.00	0.67	2.67	0.00	0.00	0.00	261.98	283.33
Desviación estándar	0.00	0.00	0.00	1.41	0.47	1.89	0.00	0.00	0.00	2.95	11.44
Cuarto grupo (Ejemplo 1)											
4-1'	3.00	0.50	3.50	3.00	1.00	4.00	0.00	0.00	0.00	264.47	291.00
4-2'	3.00	0.50	3.50	0.00	0.00	0.00	1.00	0.50	1.50	266.00	271.00
4-3'	1.00	0.50	1.50	1.00	0.50	1.50	0.00	0.00	0.00	262.60	276.00
Media	2.33	0.50	2.83	1.33	0.50	1.83	0.33	0.17	0.50	264.36	279.33
Desviación estándar	0.94	0.00	0.94	1.25	0.41	1.65	0.47	0.24	0.71	1.39	8.50
E: grado de adhesión S: grado de adherencia											

2) Experimentos con animales para el material del ejemplo 2

Las posiciones y la manera de crear heridas comprendieron electrocoagulación en la pared peritoneal izquierda e incisiones y suturas para el cuerno uterino izquierdo. Después de las operaciones, las ratas se observaron durante 14 días, y 14 días después de las operaciones, se realizó una evaluación de la adhesión de la herida en la rata en cada grupo. Los resultados de la evaluación de la adhesión de la herida para cada grupo se muestran en la tabla 4. Según la tabla 4, se sabe que el material compuesto de doble capa de la presente divulgación tiene un mejor efecto antiadhesivo.

5

Tabla 4: Evaluación de adherencia

	Electrocoagulación en pared peritoneal izquierda		Incisiones y suturas para cuerno uterino izquierdo		Peso corporal (g)	
	E	S	E	S	Antes de las operaciones	Después de las operaciones
Primer grupo (grupo de control)	3	1	3	1	315.3	312.8

ES 2 780 931 T3

Segundo grupo (grupo de control)	3	1	3	1	311.8	309.3
Tercer grupo (grupo de control)	0	0	3	1	299.7	307.8
Cuarto grupo (Ejemplo 2)	0	0	2	0.5	346.1	342.3
Quinto grupo (Ejemplo 2)	0	0	0	0	311.4	287.3
Sexto grupo (Ejemplo 2)	1	0.5	1	0.5	289.7	296.5

E: grado de adhesión
 S: grado de adherencia

REIVINDICACIONES

1. Un método de formación de un material compuesto de doble capa, en el que el material compuesto de doble capa es un material biomédico, que comprende:
- 5 recubrir un material formador de capa de película de barrera sobre una superficie de una capa de andamio porosa para formar un producto intermedio de doble capa; y
- secar el producto intermedio de doble capa para formar un material compuesto de doble capa que comprende la capa de andamio porosa y una capa de película de barrera, en el que la capa de andamio porosa y la capa de película de barrera son inseparables entre sí, y
- en el que un método de formación de la capa de andamio porosa comprende:
- 10 mezclar al menos un primer polímero biodegradable con un primer disolvente a una velocidad de agitación de 3500-12000 rpm, a 4-10 °C, durante 90-180 minutos, para formar una lechada, en el que el al menos un primer polímero biodegradable se selecciona de un grupo que consiste en colágeno, gelatina, quitosano y una combinación de colágeno, gelatina o quitosano y ácido hialurónico;
- colocar la lechada en un molde y congelar la lechada;
- 15 realizar un procedimiento de liofilización en la lechada para eliminar las moléculas de agua y obtener un cuerpo de andamio; y realizar un procedimiento de calentamiento al vacío en el cuerpo de andamio para deshidratar y reticular el cuerpo de andamio para formar la capa de andamio porosa, y
- en el que un método de formación del material formador de capa de película de barrera comprende:
- 20 mezclar un segundo polímero biodegradable con un segundo disolvente y luego dejarlo reposar para formar un gel, en el que el segundo polímero biodegradable se selecciona de un grupo que consiste en colágeno, gelatina, quitosano y ácido hialurónico; y
- agitar el gel hasta un grado homogéneo para formar el material formador de capa de película de barrera.
2. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, en el que el al menos un primer polímero biodegradable representa el 1.0-2.0% en peso de la lechada.
- 25 3. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, en el que el al menos un primer polímero biodegradable es colágeno.
4. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 3, en el que el colágeno es colágeno tipo I.
- 30 5. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, en el que el al menos un primer polímero biodegradable es una combinación de colágeno, gelatina o quitosano y ácido hialurónico.
6. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 5, antes de la etapa de mezclar al menos un primer polímero biodegradable con un primer disolvente a una velocidad de agitación de 3500-12000 rpm, a 4-10 °C, durante 90-180 minutos, para formar una lechada, que comprende además:
- 35 mezclar el colágeno, la gelatina o el quitosano con el primer disolvente a una velocidad de agitación de 3500-12000 rpm, a 4-10 °C, durante 90-180 minutos, previamente, para formar una mezcla; y
- verter una solución del ácido hialurónico en la mezcla.
7. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, en el que el al menos un primer polímero biodegradable es una combinación de colágeno y ácido hialurónico.
- 40 8. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 7, en el que el colágeno es colágeno tipo I.
9. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 7, en el que una relación en peso del colágeno al ácido hialurónico es 90-99.9:10-0.1.
10. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, en el que el primer disolvente comprende agua, isopropanol o ácido acético.
- 45 11. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, en el que en la etapa de colocar la lechada en un molde y congelar la lechada, la lechada se congela a -40 a -20 °C.

12. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, en el que la presión en el procedimiento de liofilización es 3.99-26.6 Pa (30-200 mTorr).
13. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 12, en el que el procedimiento de liofilización comprende:
- 5 a -40 a -20 °C, congelar la lechada durante 3-6 horas;
- a -40 a 10 °C, congelar la lechada durante 12-16 horas; y
- colocar la lechada a 20 a 30 °C, durante 3-6 horas.
14. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, en el que una presión en el procedimiento de calentamiento al vacío es 3.99-26.6 Pa (30-200 mTorr).
- 10 15. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, en el que la temperatura en el procedimiento de calentamiento al vacío es 80-110 °C.
16. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, en el que el tiempo para el procedimiento de calentamiento al vacío es de 12-24 horas.
- 15 17. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, entre la etapa de mezclar al menos un primer polímero biodegradable con un primer disolvente a una velocidad de agitación de 3500-12000 rpm, a 4-10 °C, durante 90-180 minutos, para formar una lechada, y la etapa de colocar la lechada en un molde y congelar la lechada, que comprende además una etapa de eliminar el gas en la lechada.
18. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, en el que el segundo polímero biodegradable representa del 3 al 10% p/v del gel.
- 20 19. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, en el que el segundo polímero biodegradable es ácido hialurónico.
20. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, en el que el segundo polímero biodegradable es colágeno.
- 25 21. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 20, en el que el colágeno es colágeno tipo I.
22. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, en el que el segundo disolvente comprende agua o ácido acético.
- 30 23. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, en el que en la etapa de mezclar un segundo polímero biodegradable con un segundo disolvente y luego dejarlo reposar, con un tiempo de reposo de 12-24 horas.
24. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, después de la etapa de agitar el gel hasta un grado homogéneo, que comprende además eliminar las burbujas en el gel.
25. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, en el que el producto intermedio de doble capa se seca a 15-30 °C.
- 35 26. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, en el que el producto intermedio de doble capa se seca durante 12-24 horas.
27. El método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, en el que el producto intermedio de doble capa se seca a temperatura ambiente durante 24 horas.
- 40 28. Un material compuesto de doble capa formado por el método de formación de un material compuesto de doble capa según la reivindicación 1, en el que el material compuesto de doble capa está en forma de una membrana o en forma de una forma tridimensional, que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura.
29. El material compuesto de doble capa según la reivindicación 28, en el que la forma tridimensional es una forma de globo, una forma ovalada, una forma de tubo, una forma de embudo o una forma de cono.
- 45 30. El material compuesto de doble capa según la reivindicación 28, en el que el material compuesto de doble capa tiene la forma de una forma tridimensional que comprende una parte hueca o canal con al menos una abertura, y en el que la capa de andamio porosa es ubicado fuera de la forma tridimensional mientras que la capa de película de barrera se encuentra dentro de la forma tridimensional y abarca la parte hueca o canal, o en el que la capa de

película de barrera se encuentra fuera de la forma tridimensional mientras que la capa de andamio porosa está ubicada dentro de la forma tridimensional y abarca la parte hueca o el canal.

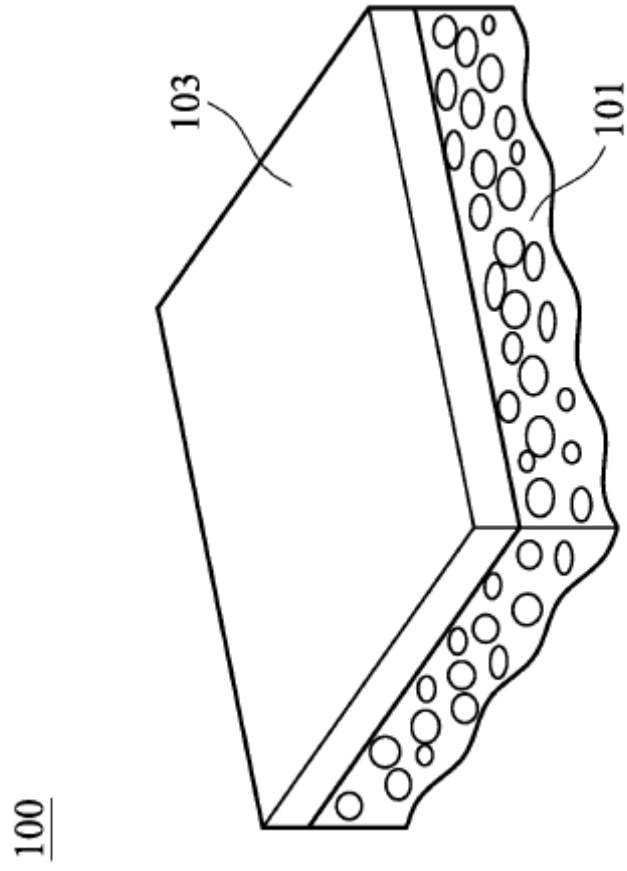


FIG. 1

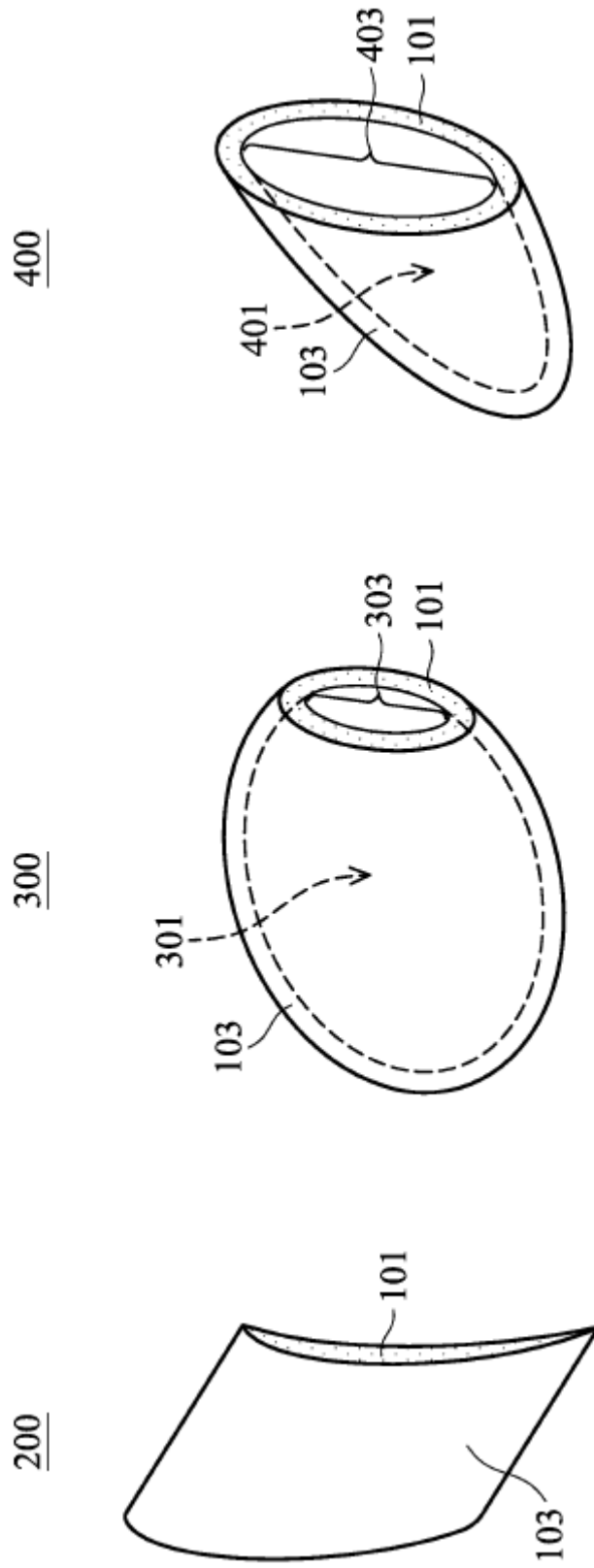


FIG. 4

FIG. 3

FIG. 2

500

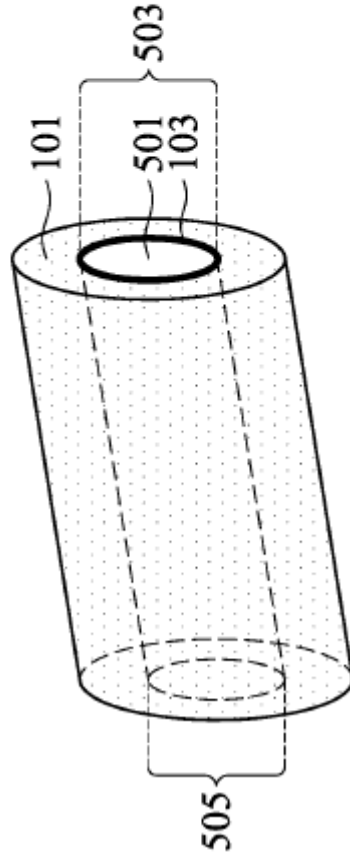


FIG. 5A

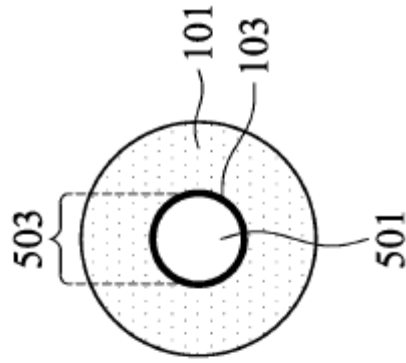


FIG. 5B

600

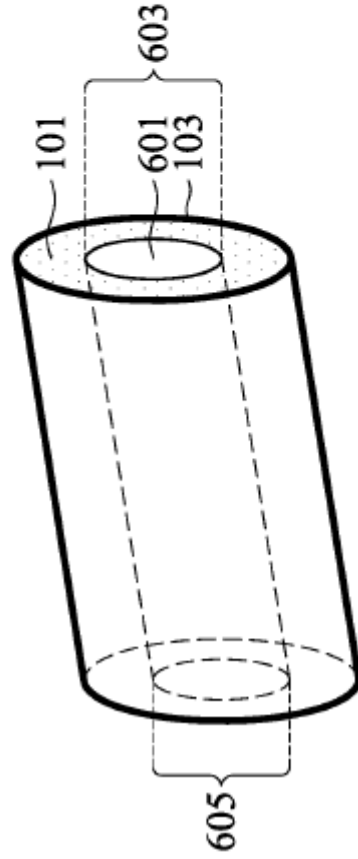


FIG. 6A

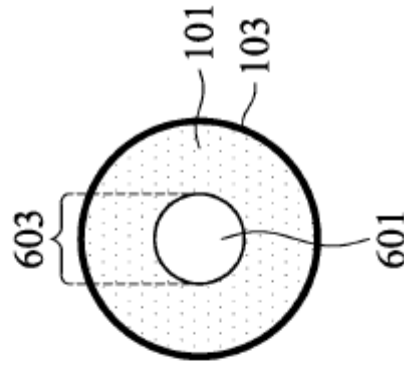


FIG. 6B

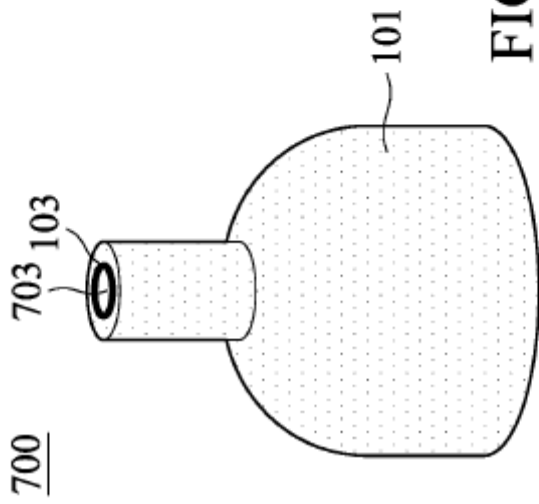


FIG. 7A

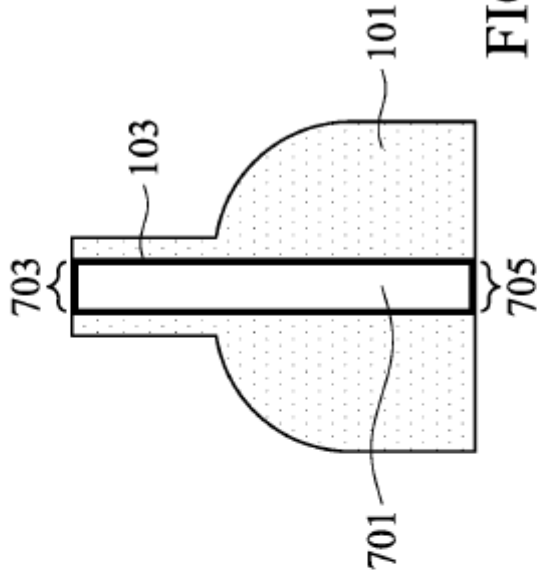


FIG. 7B

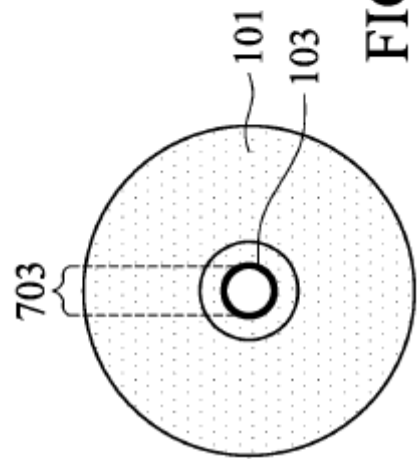


FIG. 7C

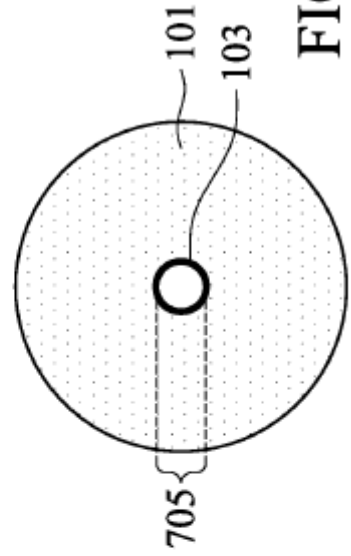


FIG. 7D

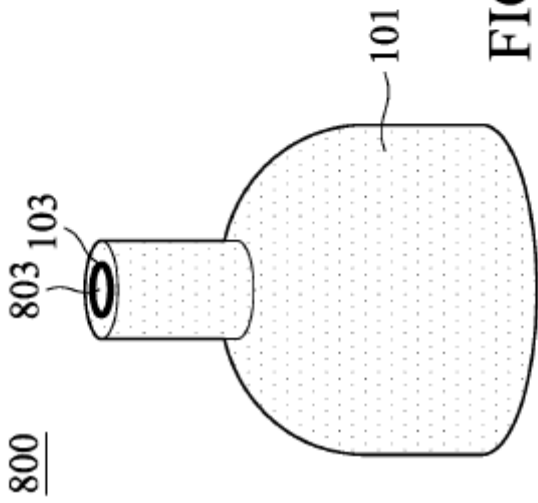


FIG. 8A

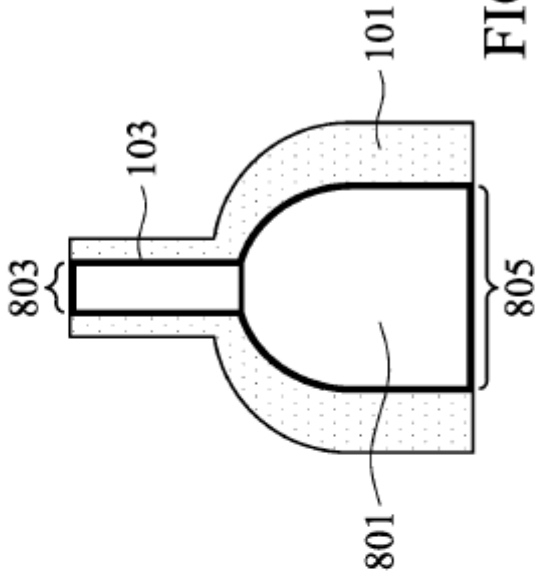


FIG. 8B

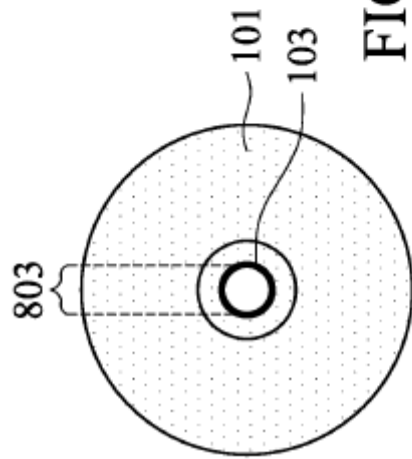


FIG. 8C

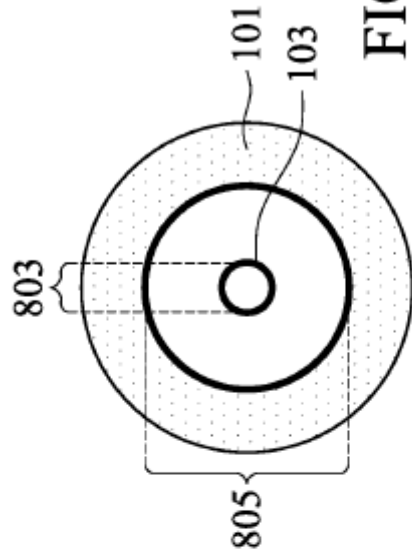


FIG. 8D