

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 787 501**

51 Int. Cl.:

A61L 27/38 (2006.01)
A61L 27/56 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01)
D04H 3/02 (2006.01)
D04H 3/16 (2006.01)
D01D 5/00 (2006.01)
D01F 6/62 (2006.01)
D01F 6/84 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2006 PCT/JP2006/323648**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2007 WO07063820**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2006 E 06833452 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 1964582**

54 Título: **Material biocompatible que presenta un tejido de nano- o microfibras no tejidas producido por procedimiento de electrohilado**

30 Prioridad:

02.12.2005 JP 2005348799

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.10.2020

73 Titular/es:

SUNSTAR SUISSE SA (100.0%)
Victoria House, Route de la Pierre, 22
1024 Ecublens, CH

72 Inventor/es:

KITA, KAZUYOSHI;
KATSURAGI, YASUHIRO y
TAKEMURA, AKANE

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 787 501 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

Material biocompatible que presenta un tejido de nano- o microfibras no tejidas producido por procedimiento de electrohilado

Campo técnico

La presente invención se refiere a un material biocompatible que comprende un tejido no tejido de nano- o microfibras producido mediante un procedimiento de electrohilado

Estado de la técnica

Los materiales biocompatibles tales como membranas de regeneración de tejido guiada (membranas GTR) o membranas de regeneración ósea guiada (membranas GBR), se han utilizado en el campo de la medicina para la anagénesis o la osteoanagénesis, particularmente en odontología o cirugía oral. Como se divulga en el documento de patente 1, los materiales biocompatibles se han realizado de forma convencional a partir de un copolímero o un homopolímero de un ácido glicólico, de un ácido láctico o de un caprolactona; o de una mezcla de los mismos. Diversos tipos de materiales biocompatibles han sido divulgados, incluyendo un material que contiene un material polímero-cerámico microporoso (documento de patente 2); un material de tipo esponja realizado a partir de un producto de policondensación de un ácido láctico, un ácido glicólico, una caprolactona, o un copolímero de los mismos (documento de patente 3); una membrana bioabsorbible con poros completamente permeables, realizado mediante el moldeado de una emulsión de un material polimérico que forma membranas (documento de patente 4); una membrana multicapa que consiste en colágeno II (documento de patente 5); y un material que presenta una estructura de tipo laminar porosa realizada a partir de un material de mezcla molecular elevada seleccionado de entre un homopolímero o un copolímero de un ácido L-láctico, un ácido de DL-láctico, un ácido glicólico, o una e-caprolactona, en el cual los poros tiene un diámetro comprendido entre 1 a 50 μm , entre 5 a 95% en porosidad, y entre 50 a 500 μm de grosor (documento de patente 6). Adicionalmente, los documentos de patente 7 y 8 divulgan un material de andamiaje poroso que sirve para regenerar partes defectuosas de tejido vivo, lo que garantiza una aceleración del crecimiento celular y un aumento de la adhesión a las células madre.

Estos materiales y membranas se han producido típicamente utilizando un procedimiento mediante el cual un polímero se disuelve en un solvente y la solución se evapora para obtener un producto membrana, o un procedimiento mediante el cual una emulsión polimérica se aplica sobre un material de retención de forma y el producto de membrana seco se pela del material. Sin embargo, la perforación de las membranas necesita realizarse utilizando láseres o similares después de que las membranas se han formado, lo cual complica la fabricación.

- (Documento de patente 1) Publicación de patente no examinada japonesa No. H06-504702
- (Documento de patente 2) Publicación de patente no examinada japonesa No. H06-319794
- (Documento de patente 3) Publicación de patente no examinada japonesa No. H10-234844
- (Documento de patente 4) Publicación de patente no examinada japonesa No. H11-80415
- (Documento de patente 5) Publicación de patente no examinada japonesa No. 2001-519210
- (Documento de patente 6) Publicación de patente no examinada japonesa No. 2002-85547
- (Documento de patente 7) Publicación de patente no examinada japonesa No. 2005-110709
- (Documento de patente 8) Publicación de patente no examinada japonesa No. 2004-298544

El documento WO03/024297A2 divulga sistemas de almacenamiento y distribución de células y procedimientos para almacenar y distribuir células viables a un mamífero.

El documento US2002/0090725A1 divulga la formación y el uso de colágeno electro-procesado, incluyendo el uso como una matriz extracelular y, junto a células, su uso para formar un tejido diseñado.

Shin *et al.*, "in vivo bone tissue engineering using mesenchymal stem cells on a novel electospun nanofibrous scaffold", Tissue Engineering, Vol. 10, No. 1/2, 2004, divulga un estudio para evaluar la formación de hueso a partir de células madre mesenquimales sobre un andamio nanofibroso en un modelo de rata.

Won-Seok Song *et al.*, "The effects of a bioabsorbable barrier membrane containing safflower seed extracts on periodontal healing of 1-wall intrabony defects in beagle dogs", J. Periodontology, Vol. 74, No. 1, 1 January 2005, páginas 22-33, divulga un estudio que sugiere que la aplicación quirúrgica de una membrana no tejida de ácido glicólico poliáctido podría estimular la regeneración del hueso y el cemento alveolar en defectos periodontales intraóseos.

El documento JP2004024706 divulga una lámina para regeneración tisular viable.

Divulgación de la invención

Problema Técnico

Las operaciones de anagénesis y osteoanagénesis se realizan utilizando varios factores para inducir o facilitar la regeneración. Por lo tanto, los materiales biocompatibles para su uso en propósitos de anagénesis u osteogénesis, tales como una membrana de regeneración tisular guiada (membrana GTR), una membrana de regeneración ósea guiada (membrana GBR), un material de andamiaje para la anagénesis que puede contener células madre o factores de crecimiento (p.ej. un material laminar, un material de parche, o un material de compensación que sirva como material de andamiaje para la anagénesis) debe ser poroso para permitir el transporte de estos factores. Desde este punto de vista, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un material biocompatible microporoso tal como una membrana de regeneración tisular guiada (membrana GTR), una membrana de regeneración ósea guiada (membrana GBR), un material laminar, un material de parche, o un material de compensación. La presente invención también proporciona un procedimiento para la fácil fabricación de tales materiales biocompatibles.

Solución Técnica

Como resultado de estudios intensivos para alcanzar el producto anterior, los inventores de la presente invención hallaron que un material biocompatible que comprende un tejido no tejido de nano- o microfibra, tal como una membrana de regeneración tisular guiada o una membrana de regeneración ósea guiada, puede ser fácilmente producido utilizando un procedimiento de electrohilado. Sobre la base de este hallazgo, los inventores han completado la presente invención.

Específicamente, la presente divulgación relacionada con el material biocompatible según la reivindicación 1.

En la presente memoria, "biocompatibilidad" se refiere a la característica de no causar un efecto dañino excesivo a organismos vivos. "Nano- o microfibra" se refiere a una fibra fina tal como una nanofibra o una microfibra. Una nanofibra se refiere a una fibra de 1 μm o menos de diámetro. Una microfibra se refiere a una fibra de no menos de 1 μm y no más de 1 mm de diámetro. El diámetro de la nano- o microfibra varía preferentemente entre 10 nm y 500 pm, más preferentemente entre 100 nm y 100 pm. Además, un tejido no tejido de nano- o microfibra se refiere a un tejido no tejido realizado a partir de nano- o microfibra, incluyendo un tejido no tejido realizado a partir de fibras cuyo diámetro promedio se encuentra en una escala nanométrica o micrométrica. El contenido de las nano- o microfibras en un tejido no tejido es preferentemente de no menos de 50% en peso. Nótese que el diámetro de la nano- o microfibra se calcula mediante la realización de una medición SEM y a continuación, encontrando el diámetro promedio utilizando procesamiento de imagen o similar.

Un procedimiento de electrohilado generalmente adopta un hilado de solución, el cual es un procedimiento de fabricación públicamente conocido para un tejido no tejido de nano- microfibra. figura 1 muestra un mecanismo general del procedimiento de electrohilado. Un voltaje positivo alto se aplica sobre la solución de hilado (solución polimérica). La solución polimérica cargada se convierte en gotas de forma cónica y afilada en el electrodo positivo. A continuación, las gotas se estrechan más, y se dispersan hacia el suelo o hacia el electrodo negativo. Las salpicaduras de las gotitas de solución se vaporizan mientras vuelan en el aire, y los polímeros se convierten en fibras (nanofibras). Las fibras resultantes se recogen en el electrodo negativo, obteniendo de esta manera un tejido no tejido de nano- o microfibra. Esta teoría está descrita en *Kakou-gijyutsu* (processing technology) vol. 40, No. 2 (2005) 101-103, *Kakou-gijyutsu* (processing technology) vol. 40, No. 3 (2005) 167-171, o en *Kakou-gijyutsu* vol. 40, No. 4 (2005) 272-275. En la presente invención, el procedimiento de electrohilado incluye todos los procedimientos de fabricación basados en esta teoría.

Lo que viene a continuación describe un ejemplo típico del procedimiento de electrohilado según la presente invención.

En el procedimiento de electrohilado, la solución de hilado se carga con un voltaje alto. Por lo tanto, es conveniente utilizar un conjunto transformador de alto voltaje. Generalmente, el voltaje no es de más de 100 kV, preferentemente en un intervalo comprendido entre 1 y 40 kV.

El contenedor de la solución de hilado puede ser una jeringa, pipeta, o un capilar que generalmente está realizado a partir de polipropileno o vidrio. Una capacidad apropiada del contenedor depende de la forma, tamaño, y grosor del tejido no tejido de nano- o microfibra objetivo.

El contenedor está unido a la boquilla (p.ej. una aguja inyectora), que está preferentemente realizada a partir de un material conductor. La boquilla está conectada al electrodo positivo. La salida de la boquilla es preferentemente de forma redondeada, pero puede tener una forma diferente dependiendo de la nanofibra objetivo. Es posible emitir una pluralidad de fibras a partir de la boquilla. La boquilla está conectada al electrodo positivo.

La nano- o microfibra emitida a partir de la boquilla se deposita sobre la superficie del objetivo, formando de esta manera un tejido no tejido. El objetivo es generalmente una placa, una barra, una malla de alambre, un objeto tridimensional moldeado específicamente etc. realizado a partir de cobre, acero inoxidable o similar. Para facilitar

la recogida del tejido no tejido, el tejido no tejido puede expandirse, por ejemplo, sobre un papel de aluminio o similar colocado sobre el objetivo. Con tal de lograr una mejor homogeneización, el tejido no tejido puede formarse sobre un objetivo con forma de placa giratorio o sobre un objetivo en forma de barra rodante. Además, un objetivo de cinta transportadora o un objetivo que contiene una cama rodante es útil para obtener un tejido no tejido de gran tamaño. Por ejemplo, para formar un tejido tridimensional, la fabricación se realiza utilizando un desplazador capaz de hacer rotar el objeto en un cierto ángulo. Con este desplazador, se rotan a un cierto ángulo una mesa que puede moverse en las direcciones X, Y y Z y una mesa para mantener la superficie de fabricación en una dirección particular (p.ej. dirección horizontal). A continuación, la fabricación se realiza desplazando el objetivo o la boquilla hasta una posición apropiada para formar la forma deseada. Sin embargo, la presente invención no está limitada a este procedimiento. El objetivo está conectado a la tierra del conjunto transformador de alto voltaje.

Una disposición posible en este procedimiento es que una jeringa con una boquilla esté dispuesta verticalmente, y el objetivo esté colocado directamente debajo de la jeringa. Sin embargo, en esta disposición, las gotitas desde la boquilla también aterrizan sobre el objetivo. Para evitar esto, es preferible que la jeringa, etc. esté dispuesta de tal manera que la nano- o microfibras sea expulsada oblicuamente (p.ej. en un ángulo de 30 a 45°), y que el objetivo esté posicionado para recibir la nano- o microfibras expulsada oblicuamente, permitiendo que la fibra sea depositada sobre el mismo. La distancia desde la cabeza de la boquilla hasta el objetivo es generalmente de 5 a 70 cm. Preferentemente, de 5 a 30 cm.

Ejemplos del material del tejido no tejido de nano- o microfibras contenido en el material biocompatible de la presente invención son un homopolímero o copolímero de por lo menos un tipo seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido láctico, ácido glicólico o una mezcla de estos polímeros.

El peso molecular promedio en peso del polímero no está limitado siempre y cuando el polímero pueda convertirse en nano- o microfibras con el procedimiento de electrohilado. El peso molecular promedio en peso del polímero que se utiliza es generalmente de 100.000 a 10 millones, preferentemente de 100.000 a 1 millón. Los polímeros con cantidades moleculares bajas pueden presentar dificultad en la conversión a nano- o microfibras; sin embargo, dichos polímeros pueden asegurarse para conversión mediante el mezclado con otros polímeros. Además, para garantizar la rigidez de la cadena polimérica, es preferible utilizar polímeros cristalinos. La concentración del polímero en la solución de hilado no está particularmente limitada siempre y cuando la solución polimérica sea convertible a nano- o microfibras mediante el procedimiento de electrohilado. La concentración es generalmente de entre 1 a 30% en peso, preferentemente de entre 5 a 10% en peso. El solvente utilizado para la solución de hilado está seleccionado sobre la base de su propiedad para disolver el polímero utilizado. ejemplos del solvente incluyen solventes orgánicos hidrofílicos tales como agua, ácido acético, N,N-dimetilformamida, metanol, etanol, acetona o tetrahidrofurano; solventes orgánicos hidrófobos tales como cloroformo, cloruro de metileno, dicloroetano, tetracloroetano, tricloroetano, dibromometano, o 1,1,3,3,3 hexafluoro-2-propanol; plastificantes tales como éster de ácido cítrico de acetilo, adipato éster, éster de ácido sebácico o éster de ftalato; y mezclas de los mismos.

Además, la solución de hilado puede contener varias sustancias funcionales para inducir o promover la regeneración de tejido o hueso de tal manera que el tejido no tejido de nano- o microfibras resultante tenga las propiedades derivadas de estas sustancias funcionales. De esta manera, mediante la incorporación de sustancias funcionales, no resulta necesario realizar una etapa adicional para proporcionar estas propiedades después de que el material biocompatible haya sido producido. Ejemplos de la sustancia funcional incluyen factores de crecimiento tisular y/u óseo, tales como PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), IGF (factor de crecimiento de tipo insulina), BMP (factor estimulante de neoplasia ósea), bFGF (factor de crecimiento de fibroblasto básico) u osteopontina; proteínas de esmalte, tales como amelogenina o enamulina; materiales biológicos, tales como albúmina, globulina, sulfato de condroitina, fibronectina, fibrinógeno o elastina; agentes antibacterianos que incluyen tetraciclinas, tales como la minociclina o la doxiciclina, macrólidos, tales como la claritromicina o la azitromicina; quinolonas nuevas, tales como la levofloxacina, y ketolidos, tales como la telitromicina; agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como el flurbiprofeno, agentes antiinflamatorios esteroideos, tales como la dexametasona; productos naturales, tales como el azuleno; y agentes medicinales, que incluyen inhibidores de resorción ósea, tales como el bifosfonato. Nótese que estas sustancias funcionales pueden tener una forma de gel que se aplica al tejido no tejido de nano- o microfibras. De otra manera, siempre y cuando sus propiedades no se vean alteradas, las medicinas pueden estar disueltas en el solvente junto al polímero cuando se prepara la solución de hilado, preparando de esta forma una solución de hilado medicada. Mediante el sometimiento de esta solución de hilado medicada a electrohilado, se obtiene un tejido no tejido con fibras medicadas.

La solución de hilado puede contener otros aditivos generalmente utilizados para el procedimiento de electrohilado, por ejemplo, un surfactante, o un electrolito tal como el cloruro de litio.

El material biocompatible según la presente invención contiene un tejido no tejido de nano- o microfibras biocompatible producido mediante el procedimiento de electrohilado. Según el procedimiento de la presente invención, la solución polimérica se rocía repetidamente sobre la superficie del mismo objetivo de manera que las nanofibras se depositan sobre el mismo. Mediante este procedimiento, la presente invención fabrica una estructura estereoscópica superior (sólida).

Un material biocompatible dental se refiere a un material biocompatible utilizado en el campo dental. Ejemplos del material biocompatible dental incluyen materiales de anagénesis o osteoanagénesis, tales como una membrana de regeneración tisular guiada (membrana GTR), una membrana de regeneración ósea guiada (membrana GBR) o un material de andamiaje de anagénesis que puede contener células madre o factores de crecimiento (p.ej. un material laminar, un material de parche, o un material de compensación que sirve como material de andamiaje de anagénesis). Las células madre o los factores de crecimiento pueden estar contenidos dentro del material biocompatible o sobre la superficie del material biocompatible. Un material biocompatible oral se refiere a un material biocompatible utilizado en el campo de la cirugía oral. Ejemplos del material biocompatible oral incluyen agentes antiadhesivos para prevenir la adhesión después de la cirugía; materiales de anagénesis o osteoanagénesis, tales como una membrana de regeneración tisular guiada (membrana GTR), una membrana de regeneración ósea guiada (membrana GBR) o un material de andamiaje de anagénesis que puede contener células madre o factores de crecimiento (p.ej. un material laminar, un material de parche, o un material de compensación que sirve de material de andamiaje de anagénesis). El material biocompatible de la presente divulgación es utilizado para el tratamiento dental de hueso alveolar defectuoso según la reivindicación 1 y según las reivindicaciones 2 a 7 todas ellas dependientes de la reivindicación 1. Además, el material biocompatible es preferentemente biodegradable. Esto aumenta la seguridad de uso en organismos vivos, y no requiere la retirada de la membrana después de que el material biocompatible haya sido aplicado a la parte afectada.

El grosor del material biocompatible según la presente invención no está limitado particularmente. En el caso de una membrana GTR o una membrana GBR, el material tiene un grosor generalmente de entre 100 a 1,000 pm, preferentemente de entre 200 y 700 pm. En el caso de un material de andamiaje de anagénesis para células madre, el tamaño del material corresponde preferentemente al de la parte afectada sobre la cual el material de andamiaje se aplica. El material puede ser cortado a un tamaño apropiado para la parte afectada antes de la aplicación.

La porosidad del material biocompatible de la presente invención es preferentemente de entre 5 y 95%. La distribución de poro puede ser ajustada mediante la concentración de polímeros, el peso molecular, o la frecuencia de aplicación.

La forma y el tamaño apropiados del material biocompatible de la presente invención se determinan según la forma y el tamaño de la parte afectada.

Al material biocompatible se le da la forma, el tamaño, el sistema poroso, y el grosor apropiados mediante el ajuste de la condición del procedimiento de electrohilado (p. ej. la velocidad de rotación del objetivo). Para fabricar un material biocompatible de forma complicada, el material biocompatible se procesa a la forma o estructura deseada después del electrohilado.

Efecto de la invención

Utilizando el procedimiento de electrohilado, la presente invención fabrica fácilmente un tejido no tejido de nano- o microfibras que tiene vacíos, el cual sirve como un material biocompatible superior.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un diagrama esquemático que ilustra un aparato utilizado en los ejemplos 1 a 3.

La figura 2 es una imagen de microscopía óptica de un tejido no tejido de nano- o microfibras producido en el ejemplo 2. Un grado de la escala es 1 µm.

La figura 3 es un diagrama esquemático que ilustra una parte afectada de un modelo de perro del ejemplo 4, que muestra el hueso alveolar y la posición del tejido no tejido de nano fibra (membrana GTR) aplicado al hueso alveolar. La línea negra, gruesa indica la membrana GTR. La figura muestra el estado después de la operación en la que el tejido epitelial regenerado está cubriendo el tejido no tejido, y el nuevo hueso está apareciendo principalmente a lo largo de la dirección indicada por la flecha.

La figura 4 es un diagrama esquemático que ilustra la parte afectada de un modelo de perro del ejemplo 6, que muestra la parte nacida defectuosa y la posición del tejido no tejido de la presente invención. La línea negra, gruesa indica la membrana GTR. La figura muestra el estado después de la operación en la que el tejido epitelial regenerado está cubriendo el tejido no tejido, y el nuevo hueso aparece principalmente a lo largo de la dirección indicada por la flecha.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención será descrita más específicamente con referencia a los siguientes ejemplos; sin embargo, la presente invención no está limitada a estos ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se disolvió ácido L-poliláctico (peso molecular promedio en peso aproximadamente 110,000) en cloroformo para obtener una solución al 7% en peso. La solución se vierte en una jeringa mostrada en la figura 1 para ser sometida a electrohilado a 12 kV. De esta manera, se obtuvo un tejido no tejido de nanofibra. La distancia desde la punta de la boquilla hasta el objetivo fue de 15 cm. El diámetro promedio de las nanofibras en el tejido no tejido de nanofibra resultante fue de aproximadamente 500 nm. El grosor del tejido no tejido fue de aproximadamente 40 pm.

Ejemplo 2

Se disolvió un copolímero de ácido d,l-poliláctico y ácido glicólico (proporción de composición: 10:90, peso molecular promedio en peso: aproximadamente 750,000) en 1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol para obtener una solución al 10% en peso. La solución se sometió a electrohilado a 2 kV. De esta manera, se obtuvo un tejido no tejido de nanofibra. La distancia desde la punta de la boquilla hasta el objetivo fue de 15 cm. El diámetro promedio de las nanofibras en el tejido no tejido de nanofibra resultante fue de aproximadamente 1,000 nm. El grosor del tejido no tejido fue de aproximadamente 280 pm. La figura 2 muestra una imagen de microscopio de este tejido no tejido.

Ejemplo 3

Se disolvió quitosano de viscosidad 500 mPa·s aproximadamente (0.5% ácido acético) en ácido acético 90% para obtener una solución al 7% en peso. La solución se sometió a electrohilado a 4 kV. De esta manera, se obtuvo un tejido no tejido de nanofibra. La distancia desde la punta de la boquilla hasta el objetivo fue de 5 cm. El diámetro promedio de las nanofibras en el tejido no tejido resultante fue de aproximadamente 150 nm.

Ejemplo 4: membrana GTR

Se extrajeron los 4^{os} dientes bicúspide derecho e izquierdo en la mandíbula inferior de un sabueso, dejando el sabueso un defecto periodontal intraóseo de dos paredes artificial. La parte afectada fue expuesta, y seguidamente el modelo de sabueso se trató con un raspado y un alisado radicular. El tejido no tejido de nanofibra (membrana GTR) obtenido en el ejemplo 1 fue esterilizado y aplicado a la parte afectada, asegurando, al mismo tiempo, suficiente espacio para permitir la recuperación del hueso alveolar y la membrana periodontal. A continuación, la encía se colocó de nuevo y se vendó con una sutura quirúrgica absorbible. Entre 1 mes y 3 meses después de la aplicación del tejido no tejido de nanofibra a la parte afectada, se realizó una muestra de tejido patológico para observar el cambio de la forma del tejido periodontal, utilizando procesamiento de imagen. La densidad ósea también fue examinada con una imagen de rayos X suave. La figura 3 muestra un diagrama esquemático de la membrana GTR aplicada a la parte afectada.

Además, la misma operación se realizó en relación con el mismo modelo de perro utilizando una membrana que comprende ácido láctico experimental, y se observó la progresión.

En relación con el tejido no tejido de nano- o microfibra, 3 meses después de la aplicación, se observó una tendencia de relleno de un haz de fibras de colágeno grueso en el ligamento periodontal recién surgido, y también se observó un nuevo anclaje en el que las cepas de fibra están incrustadas en el nuevo cemento o el nuevo hueso alveolar. La densidad ósea de la parte que tiene el hueso defectuoso se recuperó hasta aproximadamente 10% después de un mes, y se recuperó a aproximadamente 20% después de 3 meses. En contraste, en el modelo de perro utilizando la membrana de ácido poliláctico, a pesar de que se observó la nueva adhesión en una parte del tejido después de 3 meses, la densidad ósea de la parte que presenta el hueso defectuoso permaneció igual que la del momento de aplicación, después de un mes y después de 3 meses, y no se observó ninguna mejora en la imagen transmisiva de la parte del defecto óseo. Esto demostró que el tejido no tejido de nanofibra fue útil para la regeneración del tejido periodontal.

Ejemplo 5: membrana GBR

Se disolvió un copolímero de ácido d,l-poliláctico y ácido glicólico (proporción de composición: 75:25, peso molecular promedio en peso: aproximadamente 6,000) en una solución híbrida de tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida (proporción en volumen 1:1) para obtener una solución al 5% en peso. La solución se sometió a electrohilado a 18 kV. De esta manera, se obtuvo un tejido no tejido de nanofibra. La distancia desde la punta de la boquilla hasta el objetivo fue de 20 cm. El diámetro promedio de las nanofibras en el tejido no tejido de nanofibra resultante fue de aproximadamente 700 nm. Una solución al 0.1% en peso obtenida mediante la disolución de bFGF (producto de Merck) en una solución tampón de aminoácidos se colocó en este tejido no tejido. A continuación, el tejido se liofilizó para obtener un tejido no tejido que contiene bFGF.

Se proporcionó anestesia general a tres ratas (de 30 semanas de edad). Después de cortar las porciones palatinas derecha e izquierda del molar de la mandíbula superior, se despegó la capa de la membrana palatina entera. Para distinguir el hueso existente de hueso nuevo, se colocó hilo de nylon (marca registrada, nombre general: hilo de poliamida) en las superficies nacidas de la porción palatina derecha y la porción palatina izquierda. En la porción palatina izquierda, se colocó el tejido no tejido que contiene bFGF producido de este modo anteriormente sobre el hilo para encajar en el surco palatino. En la porción palatina derecha, se colocó un tejido no tejido libre de bFGF, de otro modo similar al tejido no tejido que contiene bFGF sobre el hilo para encajar en el surco palatino. A partir de ahí, se suturaron ambas porciones palatinas. Después de 6 semanas de observación, la parte afectada se observó histopatológicamente.

La altura promedio de los huesos nuevos en la porción palatina derecha donde se aplicó el tejido no tejido libre de bFGF fue de 41 pm. Esto demuestra que el tejido no tejido es efectivo para la regeneración de huesos nuevos. Además, la altura promedio de los huesos nuevos en la porción palatina izquierda donde se aplicó el tejido no tejido que contiene bFGF fue de 98 pm. Esto demuestra que el tejido no tejido que contiene bFGF puede facilitar todavía más la regeneración.

Ejemplo 6: membrana GBR

Se extrajeron los 4^{os} dientes bicúspide derecho e izquierdo en la mandíbula inferior de un sabueso, dejando el sabueso un defecto periodontal intraóseo de dos paredes artificial. La parte afectada fue expuesta, y seguidamente se cubrió la porción defectuosa izquierda con el tejido no tejido que contiene bFGF producido en el ejemplo 5, y se cubrió la parte defectuosa derecha con un tejido no tejido libre de bFGF de otro modo similar al tejido no tejido que contiene bFGF (Figura 4). Las dos porciones defectuosas se cubrieron con tejido gingival. Entre 1 mes y 3 meses después de la aplicación a la parte afectada, se realizó una muestra de tejido patológico. También se examinó la densidad ósea con una imagen de rayos X suave. La figura 4 muestra un diagrama esquemático de la membrana GBR aplicada a la parte afectada.

El análisis mostró que las densidades óseas de las dos porciones óseas defectuosas derecha e izquierda aumentaron. La tasa de recuperación de densidad ósea de la porción ósea defectuosa izquierda fue 50% mayor que la de la porción ósea defectuosa derecha, en ambos casos después de 1 y 3 meses. Este resultado demostró que el tejido no tejido libre de bFGF es útil para aumentar la densidad del hueso alveolar, y que el tejido no tejido que contiene bFGF facilita todavía más el aumento de la densidad del hueso alveolar.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Material biocompatible que comprende un tejido no tejido de nano- o microfibra biocompatible producido mediante electrohilado para su uso en el tratamiento de hueso alveolar defectuoso,
- 10 siendo un material de tejido no tejido un homopolímero o copolímero de por lo menos un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido láctico y ácido glicólico, o una mezcla de estos polímeros, conteniendo el tejido no tejido un factor de crecimiento, en el cual el factor de crecimiento es bFGF, estando el material biocompatible liofilizado.
- 15 2. Material biocompatible según la reivindicación 1, en el que el procedimiento de electrohilado se realiza utilizando una solución de hilado que contiene el factor de crecimiento.
- 20 3. Material biocompatible según la reivindicación 1 o 2, en el que el factor de crecimiento está contenido en el tejido no tejido mediante las siguientes etapas: colocar una solución obtenida mediante la disolución del factor de crecimiento en el tejido no tejido, y liofilizar el tejido no tejido.
- 25 4. Material biocompatible según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material del tejido no tejido es un copolímero de ácido d,l-poliláctico y ácido glicólico.
- 30 5. Material biocompatible según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material biocompatible es una membrana de regeneración ósea guiada (membrana GBR).
6. Material biocompatible según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la nano- o microfibra tiene un diámetro de fibra comprendido entre 10 nm y 500 µm.
7. Material biocompatible según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el material biocompatible tiene un grosor comprendido entre 100 y 1000 µm.

Fig. 1

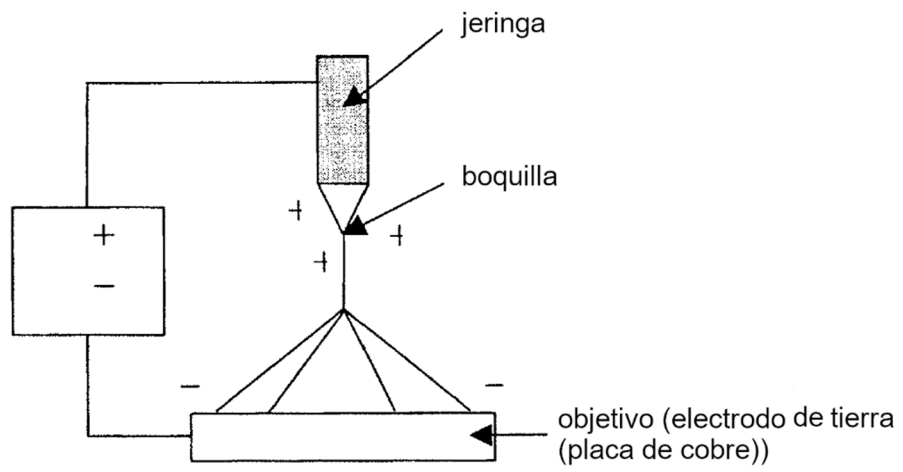


Fig. 2

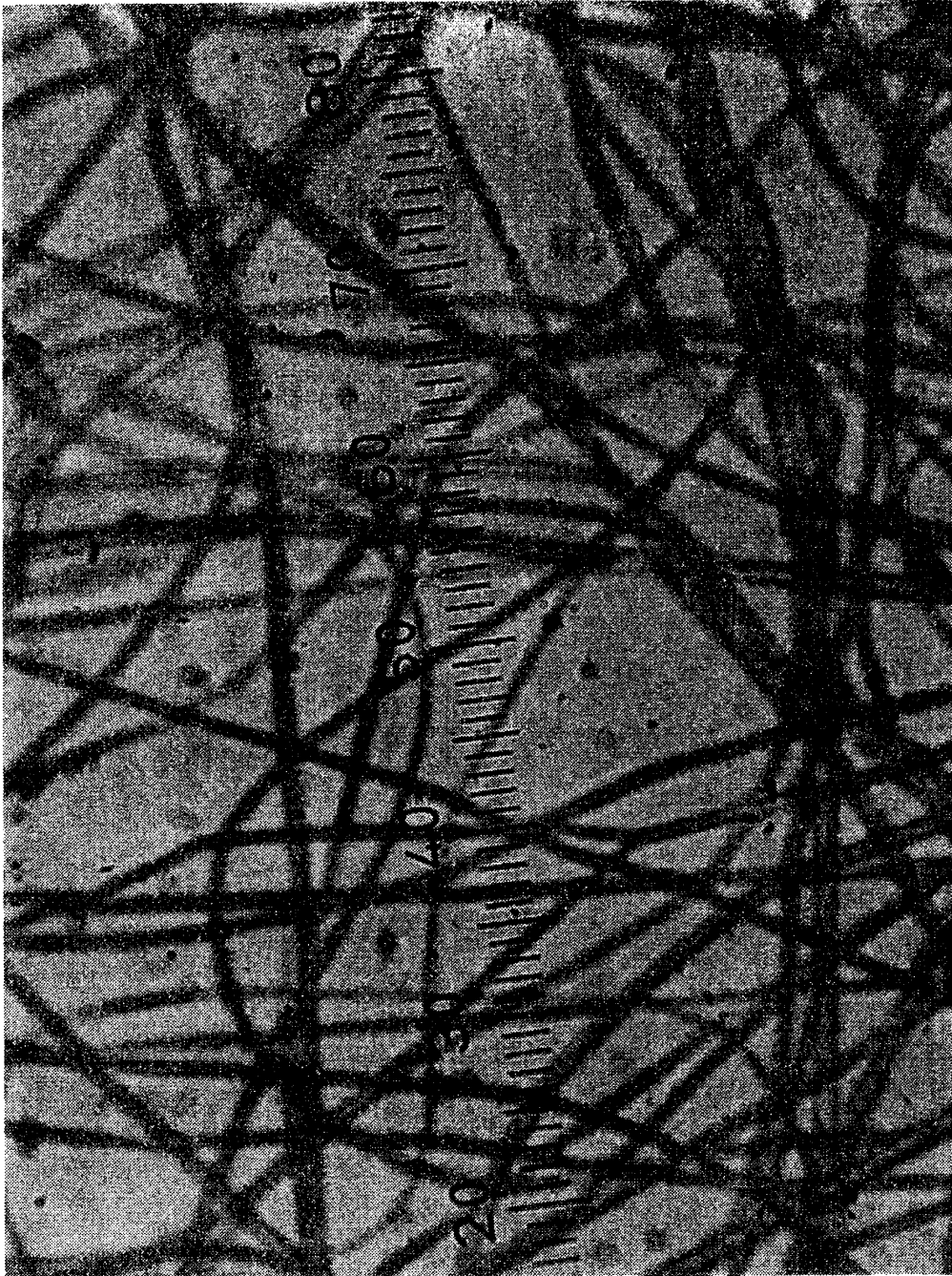
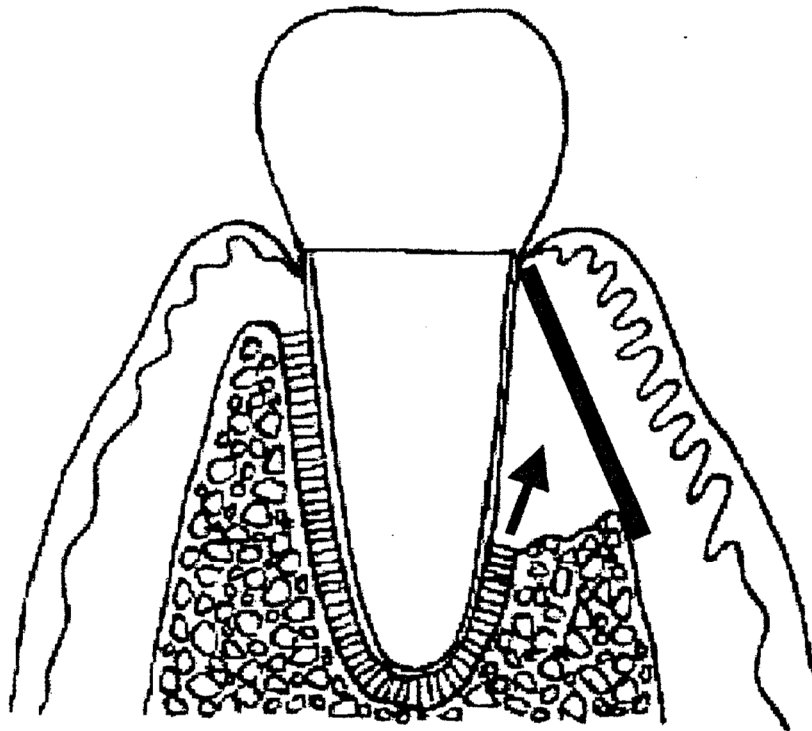
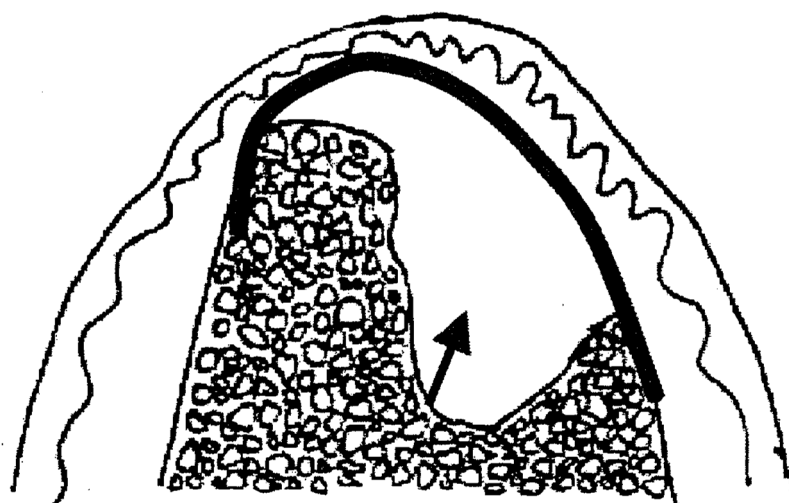


Fig. 3



GTR: regeneración de tejido periodontal

Fig. 4



GBR: regeneración de hueso alveolar