

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 718**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/56** (2006.01)

**A61L 27/60** (2006.01)

**A61L 27/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2015** **E 15193974 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020** **EP 3167912**

54 Título: **Método para producir una matriz biocompatible con un diseño estructural dirigido**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.02.2021**

73 Titular/es:  
**MEDSKIN SOLUTIONS DR. SUWELACK AG**  
**(100.0%)**  
**Josef-Suwelack-Strasse**  
**48727 Billerbeck, DE**

72 Inventor/es:  
**BEHRENS, DANIEL TIMO y**  
**KUNZ, MICHAEL**

74 Agente/Representante:  
**VEIGA SERRANO, Mikel**

**ES 2 804 718 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 para producir una matriz biocompatible con un diseño estructural dirigido

### 5 Sector de la técnica

La presente invención se inscribe en el campo de los biopolímeros, particularmente en el campo de las matrices a base de biopolímeros. Además, la invención refiere a la producción de matrices a base de biopolímeros.

### 10 Estado de la técnica

Las matrices a base de biopolímeros sirven como base para distintos productos médicos y cosméticos, como apósitos para heridas, estructuras de soporte (scaffolds) para regeneración tisular y también máscaras cosméticas, geles o espesantes para sueros o cremas.

15 Muchas de estas matrices a base de biopolímeros se basan en el biopolímero colágeno. Otros biopolímeros son el ácido hialurónico, la elastina, la fibronectina, el perlecán, el agregano o la laminina. Las propiedades y usos de dichas matrices varían en función del biopolímero empleado como base. Las matrices a base de biopolímeros tienen varias ventajas frente a las matrices basadas en materiales artificiales como la silicona, los poliésteres o los  
20 polímeros poli(met)acrílicos, que cumplen una función estructural y/o mecánica sin inducir una respuesta a un cuerpo extraño, pero no proveen al organismo ningún estímulo biológico para que el organismo interactúe con la estructura de soporte (p. ej., un estímulo a la colonización celular).

25 Las matrices basadas en polímeros artificiales, como las siliconas, ofrecen un mayor control sobre las propiedades del polímero sobre la base de la composición de los polímeros artificiales. Se pueden controlar distintas propiedades de la matriz. Se han divulgados métodos para producir estructuras de colágeno en los documentos GB1234358 y US20140287006 A1.

30 El uso de biopolímeros en una matriz presenta grandes desafíos debido a la complejidad del sistema biológico. En vista de ello, un objetivo de la presente invención fue explotar las ventajas estructurales naturales e inherentes con el fin de proveer un método para la generación de matrices a base de biopolímeros con propiedades superiores.

### Objeto de la invención

35 La presente invención refiere a un método para la producción de una matriz biocompatible, donde el método comprende:

- a) proveer una composición que comprende al menos un biopolímero;
- 40 b) extrudir la composición por una rendija sobre una superficie hasta formar una capa, donde la rendija se mueve sobre la superficie;
- c) opcionalmente, congelar la capa;
- d) opcionalmente, repetir el proceso para agregar una o más capas adicionales;
- e) congelar la composición o las composiciones luego de la extrusión;
- 45 f) opcionalmente, secar la composición congelada,

donde, preferentemente, la superficie se puede enfriar.

Además, la invención refiere a un dispositivo para la producción de una matriz biocompatible, que comprende:

- 50 a) una superficie de temperatura controlada;
- b) un medio de extrusión con una rendija ubicada sobre la superficie;
- c) un medio para extrudir una composición por la rendija;
- d) un medio para mover la rendija y/o la superficie;

55 donde la superficie de temperatura controlada puede congelar la composición con una tasa de enfriamiento variable; y donde el ancho de la rendija se puede modificar durante la extrusión.

### 60 Descripción detallada de la invención

Las matrices a base de biopolímeros son una base importante de muchos productos cosméticos y médicos, como los implantes, los apósitos para heridas o las máscaras faciales. Por lo tanto, es esencial que las propiedades de las matrices puedan adaptarse al uso previsto. Los inventores desarrollaron un método que permite adaptar fácilmente las propiedades de una matriz a base de biopolímeros a muchas aplicaciones distintas.

65

Así, la presente invención refiere a un método para la producción de una matriz biocompatible con propiedades adaptables y/o mejoradas, donde el método comprende:

- 5 a) proveer una composición que comprende al menos un biopolímero;
- b) extrudir la composición por una rendija sobre una superficie hasta formar una capa, donde la rendija se mueve sobre la superficie;
- c) opcionalmente, congelar la capa;
- d) opcionalmente, repetir el proceso para agregar una o más capas adicionales;
- 10 e) congelar la composición o las composiciones luego de la extrusión;
- f) opcionalmente, secar la composición congelada,

donde, preferentemente, la superficie se puede enfriar.

15 Sorprendentemente, los inventores descubrieron que las propiedades de una matriz a base de biopolímeros producida con el método pueden ajustarse mediante una selección adecuada de los parámetros del proceso. Con el método anterior, se puede adaptar direccionalmente la resistencia a la tracción, la biodegradabilidad de la matriz, la deformación plástica o el módulo de elasticidad de la matriz a base de biopolímeros.

20 En el contexto de la presente invención, los biopolímeros son aquellos polímeros producidos por organismos vivos y/o que los imitan. En la presente invención, el término "biopolímero" abarca todas las modificaciones naturales de los biopolímeros, tales como la glicosilación, la hidrólisis parcial o la unión de lípidos a los polipéptidos, pero no se limita a ellas.

25 Algunos ejemplos de biopolímeros de acuerdo con la presente invención son, sin carácter taxativo, los colágenos, el almidón, los derivados de la celulosa, los glicosaminoglicanos, los alginatos, los polisacáridos y los fucoidanos.

30 La matriz puede usar como base cualquier biopolímero. Sin embargo, se prefiere que al menos uno de los biopolímeros empleados en el método comprenda una organización supraestructural característica de componentes, por ejemplo, (micro)fibrillas, fibras o redes. En una realización preferente de la invención, la organización supraestructural característica es una estructura de fibras/fibrillas.

35 El biopolímero se provee en una composición. Dicha composición puede comprender un biopolímero purificado y/o modificado. Sin embargo, dicha composición puede comprender asimismo un biopolímero nativo. La composición puede comprender, además, otros componentes. En una realización, la composición comprende, además, proteínas, glicoproteínas, proteoglicanos, polisacáridos y/o glicosaminoglicanos, como el ácido hialurónico. En una realización preferente, la composición es una composición existente en la naturaleza o se deriva de una composición existente en la naturaleza.

40 En una realización de la invención, dicha composición es o comprende un tejido y/o componente tisular de origen biológico que, a su vez, comprenden dicho biopolímero. En una realización preferente, la composición que comprende al menos un biopolímero es o comprende un tejido o componente tisular de origen biológico seleccionado de entre el grupo que comprende el tejido bovino, equino, porcino, de roedor, ictícola, preferentemente el tejido dérmico, tendinoso o cartilaginoso, más preferentemente el tejido dérmico bovino partido.

45 En una realización de la invención, el tejido o componente tisular de origen biológico no se modifica ni procesa antes del uso. En una realización preferente, el tejido de origen biológico se ha procesado antes de su uso en el método. En una realización, se ha efectuado un procesamiento menor, como el agregado de agua, el lavado, la dilución y/o el tratamiento químico del tejido o componente tisular de origen biológico. En una realización alternativa, se ha efectuado un procesamiento sustancial, como la ruptura mecánica del material bruto, la aislación, la purificación, el agregado de agua, el lavado, la dilución, el tratamiento químico con agentes ácidos, alcalinos u oxidantes, el ajuste del pH, el tratamiento mecánico, la ruptura mecánica (p. ej., mediante mezclado, picado, molienda, corte o troquelado), y/o la congelación y/o descongelación.

50 En una realización de la invención, el paso b) involucra el uso de uno o más tejidos de origen biológico como composición, y la extrusión se realiza mediante el depósito de dicho(s) tejido(s) de origen biológico.

55 En una realización preferente, dicho depósito involucra el plegado de dicho(s) tejido(s) de origen biológico. En una realización más preferente, el depósito se realiza mediante el ensamble de dicho(s) tejido(s) de origen biológico en una estructura tridimensional multicapa.

60 En una realización de máxima preferencia, dicho depósito involucra un tratamiento mecánico de dicho(s) tejido(s) de origen biológico mediante planarización, corte, troquelado, grabado, ranurado o generación de orificios.

65 En una realización preferente alternativa, dicho depósito involucra el tratamiento mecánico de dicho(s) tejido(s) de origen biológico mediante una formación uni o bidimensional (por ejemplo, en el plano de la matriz o sobre una plantilla tridimensional).

En una realización alternativa, se emplea un biopolímero purificado y la composición es una composición artificial. En una realización, la composición imita una composición biológica.

5 En una realización preferente de la invención, el biopolímero es un biopolímero que ocurre naturalmente en un tejido de origen biológico. En una realización más preferente, el biopolímero se selecciona de entre el grupo que comprende el colágeno, la elastina, la fibronectina, el perlecán, el agregano, la laminina y el ácido hialurónico.

10 En la realización de máxima preferencia de la invención, el biopolímero es colágeno, más preferentemente colágeno bovino.

En una realización de la invención, el biopolímero es un análogo generado artificial o biotecnológicamente del biopolímero.

15 El biopolímero puede procesarse con métodos conocidos para la persona versada en la técnica para extraer u optimizar el biopolímero. Algunos tratamientos posibles incluyen, sin carácter taxativo, los siguientes:

- Agregado de agua
- Tratamiento químico con agentes ácidos, alcalinos y oxidantes, con o sin fuerzas mecánicas (p. ej.,  
20 rotación)
- Lavado
- Ajuste del Ph
- Tratamiento mecánico y/o ruptura mecánica (p. ej., mediante mezclado, picado, molienda, corte o  
25 troquelado)
- Congelación
- Descongelación
- Corte o troquelado hasta obtener el segmento o la forma deseados

35 El biopolímero puede procesarse con una combinación de dos o más tratamientos.

Con máxima preferencia, el biopolímero se ha preparado de la siguiente manera:

- Aislamiento y purificación de colágeno de dermis bovina mediante tratamiento químico con agentes ácidos,  
40 alcalino y/u oxidantes
- Picado del material tratado químicamente
- Molienda del material resultante hasta formar una dispersión de colágeno

45 En otra realización, la composición comprende tejido de origen biológico que se ha preparado de la siguiente manera:

- Purificación del tejido mediante un tratamiento químico suave con agentes ácidos, alcalino y/u oxidantes
- Corte o troquelado opcionales hasta obtener el segmento o la forma deseados
- Formado opcional mediante fuerzas mecánicas (plantilla planar o tridimensional) y posterior congelación a  
50 presión
- Formado mecánico opcional en estado congelado mediante, por ejemplo, corte, corte criogénico, CNC, fresado o rectificado

55 La composición debe ser, preferentemente, una composición de alta viscosidad. No importa si la composición comprende una viscosidad naturalmente alta o si la composición comprende componentes adicionales que aumentan la viscosidad, como el ácido hialurónico, los polímeros celulósicos y/o polímeros sintéticos hidrófilos.

60 En otra realización, la viscosidad se adapta por dilución. En otra realización, el tamaño de partículas y, por consiguiente, la viscosidad, se modifican sin el agregado de componentes adicionales mediante, por ejemplo, molienda.

65 La composición que comprende al menos un biopolímero puede comprender otros componentes que afecten las propiedades de la matriz o contribuyan con el uso previsto. Algunos ejemplos no taxativos de otros componentes adecuados son las tinturas y los colorantes farmacéutica o cosméticamente admisibles, los principios médicamente activos y los compuestos que mejoran el desempeño o las propiedades del producto, como la biocompatibilidad, la

biodegradabilidad, las propiedades mecánicas, las propiedades sensoriales, la promoción de la curación de heridas y la regeneración tisular, las propiedades antioxidantes y/o la afinidad por el agua.

5 Los compuestos médicamente activos adecuados para agregar a la composición incluyen, sin carácter taxativo, los anestésicos, como la lidocaína y otros agentes que previenen la transmisión de impulsos nerviosos, los salicilatos, el diclofenaco, los analgésicos, los antibióticos o compuestos antibióticos, los antimicrobianos o compuestos antimicrobianos, como la plata y las sales de plata, las vitaminas y los antioxidantes, los compuestos que mejoran o promueven la autocuración, como el pantenol, y compuestos biológicamente activos como los factores de crecimiento.

10 Los inventores descubrieron que el método de extrusión de la composición afecta directamente las propiedades fisicoquímicas de la matriz. Sorprendentemente, los inventores descubrieron que la extrusión por una rendija, preferentemente de 0,5 a 5 mm de ancho y de longitud variable, permite un depósito ordenado de la estructura característica del biopolímero, que afecta las propiedades de la matriz.

15 Preferentemente, la rendija tiene un ancho de 0,5 a 5 mm. En una realización preferente, la rendija tiene un ancho entre 1 y 3 mm. La longitud de la rendija también es variable, preferentemente en el rango de 1 a 100 cm. Con máxima preferencia, la longitud de la rendija se encuentra en el rango de 20 a 60 cm.

20 En una realización, la superficie es un molde. En una realización preferente, la superficie o molde tiene una topografía especificada. En una realización más preferente, dicha topografía especificada comprende una o más de las siguientes estructuras topológicas: superficie plana, estructura planar, estructura no planar, estructura continua, estructura no continua, cordón, canal, plataforma, orificio, pasador, estructura tipo panal y red, o una combinación de las anteriores.

25 En una realización preferente de la invención, el molde se puede rotar horizontalmente para adaptar la dirección de extrusión.

30 Para extrudir la composición sobre una superficie o en un molde, la rendija debe moverse. Preferentemente, la rendija debe moverse en línea recta. El espesor de la capa derivada de la composición y, por consiguiente, algunas propiedades de la matriz pueden controlarse por medio de la velocidad de movimiento de la rendija y la presión de extrusión.

35 En una realización preferente, la extrusión se realiza en orientación longitudinal respecto del molde que define la forma y orientación posteriores de la matriz biocompatible producida. En una realización preferente alternativa, la extrusión se realiza en orientación ortogonal respecto del molde que define la forma y orientación posteriores de la matriz biocompatible producida (véase la Figura 2), creando así una capa plana, preferentemente rectangular, o la composición de capas.

40 En general, una rendija que se desplaza más rápidamente crea una capa más delgada, en tanto que una rendija que se mueve más lentamente produce una capa más gruesa si la presión y el caudal se mantienen constantes.

45 La velocidad de movimiento de la rendija, el tamaño y la forma de la rendija y el caudal de la composición se pueden variar para crear una matriz con espesor variable (p. ej., una matriz que comprenda puntos de quiebre predeterminados).

50 La composición se extrude aplicando presión, lo que permite extrudir la composición con un caudal variable. En una realización de la invención, la composición se extrude usando únicamente la presión de la gravedad, es decir, sin aplicar presión externa. En una realización preferente, la composición se extrude mediante presión mecánica (p. ej., proveyendo una bomba). En una realización más preferente, dicha bomba suministra, además, un suministro uniforme de la composición.

55 Cualquier método para aplicar presión es adecuado para extrudir la composición; preferentemente, la presión es controlable.

En una realización de la invención, la composición se extrude usando presión constante. En una realización alternativa de la invención, la composición se extrude usando presión variable.

60 En una realización de máxima preferencia, el espesor de la capa de la composición se controla mediante una combinación de los parámetros, la velocidad de la rendija, el ancho de la rendija y la presión de extrusión.

65 En una realización, la capa extrudida de la composición tiene un espesor uniforme. En una realización alternativa, la capa extrudida tiene un espesor variable. En una realización, una capa extrudida tiene un espesor de entre 3 mm y 5 cm. En una realización preferente, la capa tiene un espesor de entre 3 y 40 mm. Más preferentemente, una capa tiene un espesor de entre 5 y 25 mm y, con máxima preferencia, una capa tiene un espesor de entre 7,5 y 15 mm.

La composición se extrude sobre una superficie, donde la superficie puede enfriarse por debajo de la temperatura de congelación.

5 La extrusión puede ocurrir a cualquier temperatura adecuada para el biopolímero. En una realización de la invención, la extrusión se realiza a temperatura ambiente. En una realización preferente, la extrusión se realiza a una temperatura entre 0 y +40 °C. En una realización, la superficie o el molde tienen una temperatura entre -80 y +40 °C.

10 En una realización, la superficie sobre la que se extrude la composición es un molde. El molde puede tener cualquier forma, aunque se prefiere una forma rectangular. En una realización preferente, la longitud de la rendija de extrusión se adapta al molde.

15 La extrusión hasta formar una capa puede realizarse simultáneamente al enfriamiento o la congelación de la capa naciente o bien la cada extrudida puede enfriarse o congelarse luego de finalizada la extrusión de dicha capa. Las nuevas capas se pueden agregar antes o después de la congelación completa de las respectivas capas anteriores. En una realización de la invención, la matriz biocompatible se basa en una única capa. En una realización alternativa, la matriz se basa en múltiples capas. En una realización particular de la invención, el método involucra la repetición del paso de extrusión para agregar una o más capas adicionales.

20 Las capas adicionales pueden agregarse del mismo modo que la primera capa, preferentemente por extrusión a través de una rendija. Dichas capas pueden consistir en una composición idéntica a la de la primera capa, o bien consistir en una composición diferente. En una realización de la invención, todas las capas comprenden el mismo biopolímero. En una realización alternativa, al menos una capa comprende otro biopolímero. La extrusión de diferentes capas puede lograrse mediante un dispositivo de extrusión con rendijas independientes o con dispositivos de extrusión independientes.

25 Incluso si los biopolímeros de las capas son idénticos, las composiciones de las capas pueden ser diferentes para adaptar las propiedades de la matriz al uso futuro de la matriz. Así, las diferentes capas pueden basarse en el mismo biopolímero base, pero, como ejemplo, una capa puede comprender un compuesto con actividad antimicrobiana y una segunda capa puede comprender únicamente un colorante.

30 El espesor de la matriz depende del espesor de las capas. En una realización, la matriz tiene un espesor total de entre 3 y 40 mm. En una realización preferente, la matriz tiene un espesor total de entre 5 y 25 mm. En una realización preferente, la matriz tiene un espesor de entre 7,5 y 15 mm antes de todos los pasos de secado.

35 En función de la composición y el uso previsto de la matriz, las capas sucesivas se pueden agregar en orientaciones diferentes a la de la primera capa (véase la Fig. 2).

40 La Figura 2 muestra lo siguiente:

1 Dispositivo de extrusión

1.1 Puerto de entrada para la composición

45 1.2 Rendija de tamaño y forma variables

1.3 Movimiento del dispositivo de extrusión

2 Molde de tamaño y forma variables

50 2.1 Superficie inferior del molde, de topografía variable y opcionalmente enfriada

3 Dispositivo que permite un movimiento variable del molde (p. ej., motor)

3.1 Motor con movimiento rotacional

55 3.2 Superficie opcional (p. ej., mesa para el molde). La superficie puede ser movida por 3 y, opcionalmente, es enfriada.

60 3.3 Dispositivo del punto 3, que se usa para el movimiento rotacional del molde hasta un ángulo de 90° respecto de la orientación original del molde

4 Primera capa preparada por extrusión de la composición a través de la rendija

4.1 Primera capa obtenida con una orientación de extrusión longitudinal respecto de la orientación inicial del molde

65 5 Segunda capa depositada sobre la primera capa por extrusión de la composición por la rendija

5.1 Segunda capa obtenida con una orientación de extrusión ortogonal/transversal respecto de la orientación inicial del molde.

5 En una realización de la invención, todas las capas se extruden en la misma orientación respecto de la primera capa. En una realización alternativa, una o más capas se extruden ortogonales a la primera capa.

10 El método permite crear una la resistencia a la tracción unidimensional superior. Al adaptar la orientación de las sucesivas capas se puede aumentar la resistencia a la tracción en varias direcciones. Preferentemente, la composición y el biopolímero son idénticos en las sucesivas capas. En una realización, las composiciones que comprenden al menos un biopolímero son idénticas en todas las capas.

15 Los inventores descubrieron que es esencial congelar la composición extrudida en la capa anterior a un paso opcional de secado. Es importante que, si se utiliza, por ejemplo, liofilización para el secado, la composición se congele de antemano y no simultáneamente.

20 Si la composición comprende varias capas, es posible extrudir y depositar todas las capas y congelar toda la matriz base o bien extrudir y congelar capas individuales. En una realización de la invención, cada capa se congela tras la extrusión antes de extrudir una nueva capa. En una realización alternativa, se extruden varias capas y la composición se congela luego de haber extrudido al menos dos capas. Luego de congelar las primeras capas, las capas subsiguientes se pueden agregar y congelar en cualquier orden. Aquí, la expresión "congelar" también incluye la congelación parcial, es decir, una situación en la que queda material líquido en una capa parcialmente congelada, lo que garantiza una adhesión adecuada a las restantes capas.

25 Los inventores descubrieron que el proceso de congelación afecta las propiedades de la matriz. En una realización, la composición se somete a congelación rápida luego de la extrusión. En una realización alternativa, la composición se congela lentamente luego de la extrusión.

30 El enfriamiento o la congelación se pueden realizar con tasas de enfriamiento altas o bajas. La modificación de la dinámica de enfriamiento o congelación permite adaptar el tamaño de los cristales. Una tasa de enfriamiento más alta da lugar a cristales más pequeños. El tamaño de los cristales determina la porosidad posterior de la matriz biocompatible.

35 La congelación puede realizarse mediante cualquier proceso adecuado. En una realización preferente, la composición se extrude sobre una superficie enfriada o en un molde enfriado. En una realización alternativa, la composición se extrude en un molde y, luego, se congela en un congelador, que provee una interfaz matriz-aire, o en nitrógeno líquido.

40 Luego de congelarse, la composición extrudida se debe secar. Cualquier proceso de secado es adecuado siempre que sea compatible con el biopolímero usado en la composición. En una realización preferente, el secado se realiza mediante liofilización.

45 En una realización de la invención, la matriz se procesa antes del secado. En una realización, dicho procesamiento involucra el formado mecánico de la matriz base completa congelada. En una realización particular, el formado mecánico se realiza mediante laminación, ranurado, corte, corte criogénico, troquelado, CNC, fresado, rectificación o generación de orificios.

50 La liofilización de las composiciones provee la ventaja adicional de que la composición mantiene la forma y la alineación básicas de la estructura característica del biopolímero, así como sus propiedades estructurales auténticas.

55 La adaptación dirigida de los parámetros del proceso de liofilización es esencial para determinar las características posteriores de la matriz biocompatible. Por ejemplo, la temperatura de liofilización tiene un impacto sobre la densidad de reticulación dehidrotérmica, que da lugar a diferentes propiedades mecánicas (p. ej., resistencia a la tracción y módulo de elasticidad) y biológicas (p. ej., migración celular y biodegradabilidad).

En una realización alternativa, la matriz biocompatible se seca térmicamente.

60 La presente invención refiere, además, a matrices biocompatibles que se pueden obtener mediante el método descrito anteriormente.

Dichas matrices biocompatibles pueden comprender una o más capas que consisten en una composición que comprende un biopolímero como los descritos anteriormente.

65 Los inventores descubrieron que las matrices biocompatibles obtenidas mediante un método de acuerdo con la invención muestran propiedades superiores a las matrices conocidas en la técnica. Por ejemplo, una matriz basada en el colágeno producida con los métodos de la invención muestra una resistencia a la tracción, propiedades de

elongación y un módulo de elasticidad adaptables, así como menor deformación plástica en función de la orientación de extrusión en comparación con las matrices conocidas en la técnica.

5 Los inventores descubrieron que, en particular, ciertas matrices basadas en polímeros que forman fibras y/o fibrillas muestran propiedades superiores, dado que la extrusión dirigida a través de la rendija genera una alineación estructural preferente, lo que mejora propiedades como la resistencia al desgarre, el módulo de elasticidad y la elongación, la resistencia a la perforación y la deformación plástica.

10 En función del biopolímero seleccionado y otros compuestos de la composición —o las composiciones, si la matriz se basa en más de una capa— se pueden mejorar otras propiedades de la matriz. Los inventores descubrieron que la biocompatibilidad, la biodegradabilidad, las propiedades de migración celular y la respuesta a cuerpos extraños se pueden modificar con el método de la invención.

15 Las matrices biocompatibles de la invención pueden usarse directamente o bien modificarse posteriormente. Un ejemplo de modificación posterior es la reticulación de dicho biopolímero. La persona versada en la técnica entenderá las posibilidades de modificación física y química posterior.

20 Las posibles modificaciones físicas del producto secado incluyen, sin carácter taxativo: corte, picado, aplicación de presión, grabado y/o formado tridimensional.

Dichas matrices también pueden usarse sin procesamiento posterior. La persona versada en la técnica comprenderá inmediatamente que las matrices con arreglo a la invención son adecuadas para diversas aplicaciones. Preferentemente, las matrices se usan en productos cosméticos o dispositivos médicos.

25 Así, la invención refiere, además, al uso de una matriz con arreglo a la invención como dispositivo médico o producto cosmético.

30 Preferentemente, las matrices con arreglo a la invención se usan en campos de aplicación clínica seleccionados de entre el grupo que comprende las aplicaciones abdominales, mamarias, tendinosas, en el manguito de los rotadores, ligamentarias, oculares, pericárdicas, en la duramadre, arteriales, dentales y faciales, así como la cirugía traumatológica y la cirugía mínimamente invasiva.

35 Las matrices con arreglo a la invención son adecuadas para metas de tratamiento clínico seleccionadas de entre el grupo que comprenden el soporte mecánico, el refuerzo mecánico, la potenciación, la reparación, la reconstrucción, la regeneración, el cierre de defectos y la promoción de la curación.

En una realización preferente, la matriz se emplea como implante médico. En una realización más preferente, la matriz con arreglo a la invención se emplea como implante biodegradable.

40 La presente invención refiere a un dispositivo que es adecuado para la producción de matrices biocompatibles con arreglo a la invención. Así, la invención refiere a un dispositivo para la producción de una matriz biocompatible, que comprende:

- 45 a) un molde o una superficie;  
b) un medio de extrusión con una rendija ubicada sobre el molde o la superficie;  
c) un medio para extrudir una composición por la rendija;  
d) un medio para mover la rendija y/o el molde o la superficie;  
donde la superficie de temperatura controlada puede congelar las composiciones con una tasa de enfriamiento variable; y donde el ancho de la rendija puede modificarse durante la extrusión.

50 En una realización preferente, el dispositivo comprende un molde. En una realización más preferente, el molde o la superficie pueden enfriarse o refrigerarse. En una realización más preferente, el molde puede congelar una composición. En una realización preferente, el molde es capaz de congelar una composición con una tasa de enfriamiento elevada. En una realización preferente alternativa, el molde puede congelar con una tasa de enfriamiento baja. En una realización de máxima preferencia, el molde es capaz de proveer tasas de enfriamiento variables en función del tiempo.

60 En el contexto de esta invención, una tasa de enfriamiento variable significa una tasa de enfriamiento de entre 40 y 300 °C/h. En una realización preferente, la tasa de enfriamiento es de 60 a 250 °C/h, más preferentemente de 100 a 200 °C/h.

65 El dispositivo debe ser capaz de extrudir una composición por una rendija. Los medios adecuados para hacerlo serán evidentes para la persona versada en la técnica. En una realización preferente, el dispositivo comprende un depósito sobre la realización preferente y el medio de extrusión es la gravedad. En una realización alternativa de la invención, la composición se bombea a través de la rendija. En esta realización, el dispositivo comprende, además, una bomba.

En una realización donde el dispositivo con arreglo a la invención comprende una bomba, la bomba permite preferentemente una extrusión uniforme de la composición. En una realización preferente, el medio de extrusión permite la extrusión de la composición a presión constante. En una realización alternativa, el medio de extrusión permite la extrusión de la composición a presión variable.

5 Como se indicó anteriormente, la matriz biocompatible puede tener espesor uniforme o variable. El dispositivo con arreglo a la invención permite modificar el espesor de las capas extrudidas. Un método es modificar la presión de extrusión (ver arriba).

10 De acuerdo con la invención, el dispositivo permite modificar el ancho de la rendija, donde el ancho de la rendija se puede modificar durante la extrusión. En una realización, el ancho de la rendija puede ajustarse entre 0,5 y 5 mm, preferentemente entre 1 y 3 mm.

15 Para proveer una matriz biocompatible con arreglo a la invención, la rendija y la extrusión de la capa deben moverse sobre el molde. Esto puede lograrse moviendo la rendija, el molde o ambos.

20 Un dispositivo preferente de acuerdo con la invención comprende una rendija móvil. En una realización más preferente, la velocidad de movimiento de la rendija es variable. En una variante alternativa, el molde es móvil. En una realización preferente, el molde puede moverse en una dirección o en más de una dirección y puede ser girada en su lugar. En una realización de máxima preferencia, la rendija y el molde son móviles.

Una representación esquemática de una realización preferente de un dispositivo con arreglo a la invención se muestra en la Figura 1. La Figura muestra lo siguiente:

25 1 Dispositivo de extrusión  
 1.1 Puerto de entrada para la composición  
 1.2 Rendija de tamaño y forma variables  
 1.3 Movimiento del dispositivo de extrusión

30 2 Molde de tamaño y forma variables  
 2.1 Superficie inferior del molde, de topografía variable y opcionalmente enfriada

3 Dispositivo que permite un movimiento variable del molde (p. ej., motor)

35 3.1 Motor con movimiento rotacional

3.2 Superficie opcional (p. ej., mesa para el molde). La superficie puede ser movida por (3) y, opcionalmente, es enfriada.

#### 40 Ejemplos

Se extrajo y se purificó colágeno de dermis bovina mediante un tratamiento ácido, alcalino y oxidante. El colágeno purificado se picó y molió hasta formar una dispersión de colágeno homogénea y de viscosidad media. La dispersión de colágeno se usó como composición para su extrusión a caudal constante y la velocidad de movimiento de la rendija a temperatura ambiente produciendo capas de colágeno de acuerdo con la invención. Moldes que definían la forma y orientación posteriores de la matriz se ubicaron longitudinal u ortogonalmente respecto de la dirección de movimiento de la rendija. Las capas se congelaron a  $-45^{\circ}\text{C}$  y se liofilizaron. De las capas liofilizadas se cortaron muestras para realizar pruebas mecánicas.

50 La Figura 3 muestra diferentes propiedades de las matrices con arreglo a la presente invención. Las matrices consisten en dos capas. Las matrices se obtuvieron extruyendo la composición para ambas capas longitudinalmente (gris oscuro) u ortogonalmente (gris claro) respecto de la orientación del molde que definía las dimensiones y la orientación posteriores de la matriz.

55 Es evidente que el método da lugar a una resistencia al desgarre, un módulo de elasticidad y una elongación dependientes de la orientación. Las matrices muestran diferencias considerables en términos de los parámetros de desempeño biomecánicos resistencia a la tracción, elongación y módulo de elasticidad. Las matrices obtenidas mediante extrusión longitudinal muestran una resistencia a la tracción superior que las matrices producidas mediante extrusión ortogonal. Las matrices obtenidas mediante extrusión longitudinal también son más rígidas y, por ende, poseen un módulo de elasticidad mayor. La elongación al quiebre ( $F_{\text{máx.}}$ ) es menor en estas matrices.

Los datos muestran que las propiedades de las matrices biocompatibles con arreglo a la invención pueden modificarse específicamente para lograr las características deseadas del material y adaptarse al uso previsto.

#### 65 Descripción de las figuras

Figura 1: Diagrama esquemático de un dispositivo con arreglo a la presente invención.

Figura 2: Diagrama esquemático de un dispositivo que extrude dos capas orientadas ortogonalmente con arreglo a la presente invención.

5  
Figura 3: Comparación de las propiedades físicas de una matriz obtenida extrudiendo la composición longitudinalmente (gris oscuro) u ortogonalmente (gris claro) con arreglo a la invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para la producción de una matriz biocompatible, donde el método comprende:
- 5 a) proveer una composición que comprende al menos un biopolímero;
  - b) extrudir la composición por una rendija sobre una superficie hasta formar una capa, donde la rendija se mueve sobre la superficie;
  - c) opcionalmente, congelar la capa;
  - d) opcionalmente, repetir el proceso para agregar una o más capas adicionales;
  - 10 e) congelar la composición o las composiciones luego de la extrusión;
  - f) opcionalmente, secar la composición congelada,
- donde, preferentemente, la superficie se puede enfriar.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición que comprende un biopolímero comprende, además, proteínas, glicoproteínas, proteoglicanos, polisacáridos y/o glicosaminoglicanos.
- 15 3. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde la composición que comprende al menos un biopolímero es de origen biológico o biotecnológico, un tejido y/o componente tisular de origen biológico.
- 20 4. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la composición que comprende al menos un biopolímero es un tejido de origen biológico seleccionado de entre el grupo de origen que comprende el tejido bovino, equino, porcino, de roedor, ictícola, preferentemente el tejido dérmico, tendinoso o cartilaginoso, más preferentemente el tejido dérmico bovino partido.
- 25 5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el biopolímero es colágeno.
6. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la composición comprende, además, uno o más aditivos cosmética y farmacéuticamente admisibles, preferentemente compuestos antibióticos, más preferentemente plata o sales de plata.
- 30 7. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde los pasos del a) al c) se repiten al menos una vez, donde las capas subsiguientes se extruden en la misma orientación o en una orientación diferente en comparación con las respectivas capas anteriores.
- 35 8. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde los pasos del a) al c) se repiten al menos una vez, donde la segunda capa se extrude en una orientación diferente en comparación con las respectivas capas anteriores.
- 40 9. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el paso e) comprende el secado por liofilización.
10. Un dispositivo para la producción de una matriz biocompatible que comprende:
- 45 a) una superficie de temperatura controlada;
  - b) un medio de extrusión con una rendija ubicada sobre la superficie;
  - c) un medio para extrudir una composición por la rendija;
  - d) un medio para mover la rendija y/o la superficie,
- donde la superficie de temperatura controlada puede congelar la composición con una tasa de enfriamiento variable;
- 50 donde el ancho de la rendija se puede modificar durante la extrusión.
11. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 10 que comprende, además, una bomba para extrudir la composición.
- 55

Figura 1:

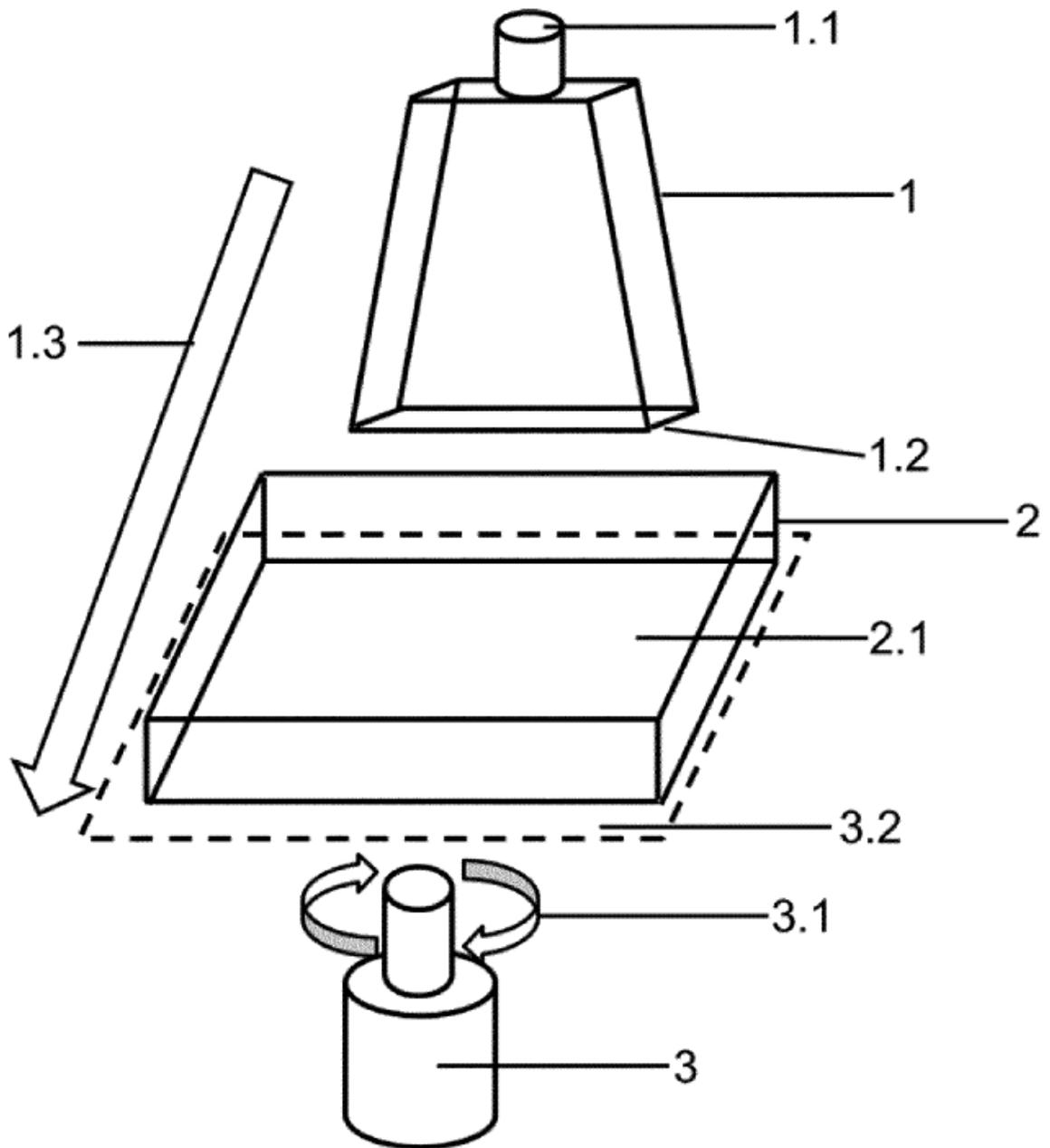


Figura 2:

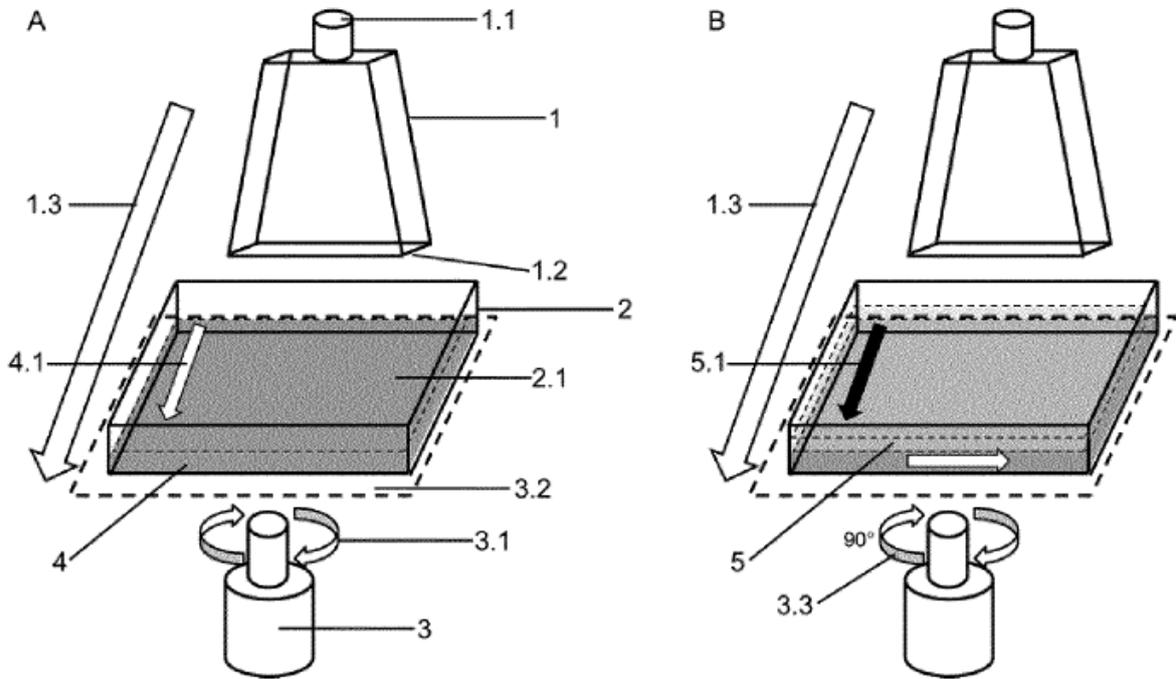


Figura 3:

