



**Assinado
Digitalmente**

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0914996-1

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0914996-1

(22) Data do Depósito: 10/06/2009

(43) Data da Publicação do Pedido: 17/12/2009

(51) Classificação Internacional: A61L 27/24; A61L 27/36; A61L 27/58; B32B 5/26

(30) Prioridade Unionista: US 61/060.316 de 10/06/2008

(54) Título: ENXERTO CIRÚRGICO E MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DE UM ENXERTO CIRÚRGICO

(73) Titular: COOK BIOTECH, INC.. Endereço: 1425 Innovation Place, West Lafayette, IN 47906, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US)

(72) Inventor: JEFFREY MILLER; UMESH H. PATEL

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 10/06/2009, observadas as condições legais

Expedida em: 30/10/2018

Assinado digitalmente por:
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

“ENXERTO CIRÚRGICO E MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DE UM ENXERTO CIRÚRGICO”

Referência a Pedidos Relacionados

[001]O presente pedido reivindica o privilégio do Pedido Provisório de Patente U.S. Nº. Série 61/060.316 depositado em 10 de junho de 2008, intitulado ENXERTO PESPONTADO IMPLANTÁVEL que é aqui incorporado por referência em sua totalidade.

Antecedentes da Invenção

[002]A presente invenção está de modo geral relacionada a biomateriais implantáveis naturalmente derivados utilizados para reforçar e/ou regenerar o tecido natural.

[003]Enxertos teciduais remodeláveis colhidos como folhas intactas de uma fonte oriunda de mamíferos e processados para remover os restos celulares mantêm de forma vantajosa a estrutura natural da matriz extracelular colagenosa (MEC). Esta matriz de fibras de colágeno fornece um andaime para facilitar e apoiar crescimento interno de tecido, particularmente em materiais bioativos para uso em enxertos, tal como a submucosa do intestino delgado ou SIS de porco (*Surgisis Biodesign*®™, *Cook Medical*, em Bloomington IN), que é processada para manter um nível eficaz de fatores de crescimento e outros componentes que estimulam a angiogênese.

[004]Embora os biomateriais derivados da folha mantenham de forma proveitosa a estrutura natural da matriz de colágeno, o uso de folhas individuais não é o ideal para determinadas aplicações clínicas, tal como quando da reparação ou do reforço de um defeito na parede do corpo (por exemplo, uma hérnia). As folhas de camada única colhidas normalmente não possuem a resistência e durabilidade necessárias quando hidratadas de modo a permitir a fixação por meio de sutura ou de outras técnicas e fornecer o adequado reforço à medida que a matriz colagenosa implantada se degrada e é substituída. Para resolver esta limitação, folhas

sobrepostas são laminadas em conjunto por uma das várias técnicas conhecidas, tais como pressão sob vácuo, liofilização (incluindo liofilização por prensagem), reticulação química, etc., formando um construto multilamelar mais durável compreendendo até oito camadas ou mais.

[005]Enxertos de MEC multilamelares implantáveis têm demonstrado serem eficazes para aplicações clínicas, tais como correção de hérnia, eliminação de algumas das complicações associadas com malhas cirúrgicas poliméricas permanentes, as quais não são reabsorvidas pelo corpo. Um problema potencial com essas construções multilamelares é que as camadas unidas às vezes podem delaminar parcialmente durante o manuseio após a hidratação, o que pode tornar mais difícil a sutura do enxerto no local. Além disso, as camadas de separação do material em folhas podem propiciar bolsas para a formação de seroma, que pode inibir o processo de remodelamento.

[006]Existem necessidades quanto a métodos aprimorados e/ou alternativos de formar um material multilamelar para uso em enxerto. A presente invenção está direcionada para essas necessidades.

Sumário

[007]A presente invenção fornece, em certos aspectos, uma malha cirúrgica implantável compreendendo uma pluralidade de folhas de um material colagenoso bioativo ou remoldável, tal como uma matriz colagenosa extracelular que é colhida intacta a partir de uma fonte de origem de mamíferos (por exemplo, submucosa do intestino delgado de suínos, pericárdio bovino, derme de suínos ou de cadáveres humanos, etc.), em que uma ou mais folhas do material são fixadas umas às outras por suínos ou humanos, derme cadáver, etc.), onde uma ou mais folhas de material são afixadas entre si por fios, sutura ou uma ou mais tiras de material, etc., que se misturam com as folhas vizinhas, proporcionando assim um meio primário ou suplementar de fixação para ajudar a prevenir a delaminação do enxerto e a

separação das camadas durante o manuseio e/ou o período inicial de remodelação.

[008]Em um aspecto da invenção, a pluralidade de folhas colagenosas remodeláveis é colada através de um método tal como prensagem por vácuo ou “*lyobonding*” (colagem utilizando o processo de liofilização) antes do(s) elemento(s) de intertecedura ser entrelaçado em meio a elas. Em uma modalidade os elementos de intertecedura incluem uma ou mais linhas de material de sutura biorreabsorvível que é entrelaçado através do enxerto em uma configuração de ponto firme ou outro método adequado. O padrão da costura pode variar de acordo com a aplicação clínica e de preferência, sendo um exemplo, a inclusão de uma série de linha de sutura formando um padrão em losango ou uma linha de sutura única, tal como um padrão em espiral. A costura pode estender em toda a totalidade do enxerto ou ficar limitada às regiões periféricas para reforçar as bordas. Em uma modalidade alternativa, as camadas do enxerto podem ser fixadas com uma série de pontos de costura discretos ou não conectadas que são distribuídos através do enxerto, particularmente ao longo da sua periferia.

[009]Outro aspecto da invenção fornece um elemento de intertecedura que compreende um comprimento de sutura biorreabsorvível, cordões, fios ou tiras que incluem um agente bioativo, tal como um medicamento (por exemplo, analgésicos, antiinflamatórios, antibióticos, etc.), ou agentes/substâncias para estimular ou melhorar a remodelação do tecido (por exemplo, fatores de crescimento), por meio do que o agente é eluído do elemento de intertecedura após o implante. O agente bioativo pode ser carregado no material de sutura, aplicado ou colado na superfície externa ou incorporado a um elemento individual contendo a droga e compreende uma parte em separado daqueles selecionados dos elementos de intertecedura.

[010]Uma modalidade adicional da invenção fornece um enxerto multilamelar compreendendo uma primeira porção compreendendo uma ou mais folhas de material remoldável, uma segunda porção compreendendo uma ou mais folhas de material

remoldável e uma malha de material sintético disposta entre eles. A primeira e segunda porções que formam um "sanduíche" com a parte sintética e são afixadas entre si por pelo menos um ou mais elementos de intertecedura, podem ser ainda unidas juntas através do mesmo processo usado para formar uma configuração multilamelar (por exemplo, "*lyobonding*", prensagem sob vácuo, etc.) ou pelo uso de um agente de colagem (adesivo, por exemplo).

[011] Em certas modalidades, um enxerto cirúrgico inventivo compreende um material colagenoso remoldável e pelo menos um elemento de intertecedura. Em uma modalidade, o material colagenoso remoldável será composto por uma pluralidade de folhas dispostas em uma configuração de múltiplas camadas, e pelo menos um elemento de intertecedura estará intertecido através da pluralidade de folhas de material colagenoso remoldável de tal forma que as folhas fiquem conjuntamente fixas. Neste construto e em alguns outros construtos inventivos, pelo menos, um elemento de intertecedura presente na construção pode compreender um material biorreabsorvível. Adicionalmente ou alternativamente, um elemento de intertecedura pode incluir um comprimento de sutura, linha ou fio. Um elemento de intertecedura pode incluir uma tira do material. Um elemento de intertecedura pode incluir uma pluralidade de pontos discretos de sutura, por exemplo, tecidos através de uma pluralidade de folhas. Um elemento de intertecedura, em certos aspectos, estará intertecido através de uma pluralidade de folhas para criar uma série de pontos de costura. Estes pontos de costura podem ser espaçados por uma distância média maior que cerca de 1,50 mm, com uma distância média de preferência entre 1-7 mm. Esses pontos podem compreender uma pluralidade de linhas que formam um padrão através de um enxerto cirúrgico. Um padrão pode incluir linhas de interseção de pontos, por exemplo, de tal forma que o padrão seja composto por um losango ou outra forma de configuração em uma superfície do enxerto. Em certos aspectos, um modelo poderia incluir uma linha de costura se estendendo de modo geral em paralelo com uma linha

adjacente de pontos de costura em pelo menos uma dentre uma configuração concêntrica ou uma configuração em paralelo. Adicionalmente ou alternativamente, um enxerto cirúrgico pode incluir uma primeira superfície exterior e uma segunda superfície externa voltada em oposto a esta e esse enxerto cirúrgico pode ainda compreender primeira e segunda regiões da primeira e segunda superfície externa. Em algumas formas, a densidade de pontos de costura numa primeira região de um enxerto será maior que a densidade de pontos de costura numa segunda região e essa primeira região pode, de modo geral, se estender ao longo da periferia de um enxerto cirúrgico. Em outras formas, a densidade de pontos de costura numa segunda região de um enxerto será maior que a densidade de pontos de costura numa primeira região e essa segunda região pode ser de modo geral disposta em torno do centro de um enxerto cirúrgico. Adicionalmente ou alternativamente, uma pluralidade de folhas pode incluir uma configuração laminada com pelo menos um elemento de intertecedura sendo intertecido entre elas. Opcionalmente, em algumas formas, uma pluralidade de folhas, não estará colada àquelas adjacentes exceto por pelo menos um elemento de intertecedura. Um elemento de intertecedura pode incluir pelo menos um agente bioativo que é impregnado dentro e/ou aplicado à superfície dos elementos de intertecedura com o elemento de intertecedura estando configurado para entregar o agente bioativo no tecido adjacente quando implantado. Um agente bioativo pode ser selecionado de um grupo que consiste de um analgésico, um agente anti-inflamatório e um antibiótico. Um agente bioativo pode ser eficaz para a estimulação do crescimento interno de tecido para dentro da pluralidade de folhas de material colagenoso remoldável. Em certos aspectos, um material colagenoso remoldável compreende um material de matriz extracelular que foi colhido intacto a partir de uma fonte derivada de mamífero e submetido a processamento para tornar o material acelular ao mesmo tempo em que mantendo nele um nível de bioatividade. Um elemento de intertecedura pode compreender um material durável, que é eficaz

para proporcionar um reforço de um enxerto cirúrgico durante a degradação de um material colagenoso remoldável e o estabelecimento de tecido novo hospedeiro para substituir o material colagenoso remoldável. Uma pluralidade de folhas pode incluir uma configuração laminada multicamada que inclui um primeiro grupo de folhas lamelares, um segundo grupo de folhas lamelares e um material de malha sintética disposto entre estes, por exemplo, com o primeiro e o segundo grupo das folhas laminadas estando fixas umas às outras por meio de pelo menos um elemento de intertecedura. Um material de malha sintética pode compreender cadeias poliméricas possuindo um diâmetro na faixa de 0,04 mm a 1,00 mm, de preferência na faixa de 0,06 mm a 0,50 mm e ainda mais preferencialmente inferior a 0,15 mm, com as cadeias sendo configuradas para resistirem e reforçarem o tecido em torno do sítio de implantação após a remodelação do material da matriz extracelular remoldável estar substancialmente completa.

[012]Em ainda outra modalidade, um enxerto cirúrgico inventiva compreende um material da matriz extracelular remoldável e pelo menos um elemento de intertecedura. Pelo menos um elemento de intertecedura é selecionado a partir de um grupo composto de sutura, fios e uma tira do material. O material da matriz extracelular remoldável compreende uma pluralidade de folhas do mesmo dispostas em uma configuração lamelar multicamada. As folhas são colhidas intactas de uma fonte oriunda de mamíferos. Pelo menos um elemento de intertecedura é intertecido com a pluralidade de folhas de material de matriz extracelular remoldável para formar uma pluralidade de pontos de costura para unir ainda mais a pluralidade de folhas lamelares. Pelo menos um elemento de intertecedura compreende um material bioabsorvível configurado para sofrer degradação após o implante do enxerto cirúrgico. Em algumas formas, o enxerto irá ainda compreender um agente bioativo que está impregnado na e/ou aplicado na superfície relativamente ao pelo menos um elemento de intertecedura de tal forma que o agente bioativo é entregue no tecido

hospedeiro adjacente, quando implantado nele.

[013]Em outro aspecto, a invenção fornece um método para a fabricação de um enxerto cirúrgico. Este método inclui a provisão de uma pluralidade de folhas e pelo menos um elemento de intertecedura. Pelo menos um elemento de intertecedura é selecionado a partir de um grupo composto de sutura, fios e uma tira do material. A pluralidade de folhas inclui um material colagenoso remoldável colhido de uma fonte oriunda de mamíferos. As folhas estão dispostas em uma configuração de múltiplas camadas. O método inclui ainda o entrelaçamento pelo menos um elemento de intertecedura com a pluralidade de folhas de tal modo que a pluralidade de folhas fique fixa uma às outras. Em algumas formas, este método ainda compreende a colagem da pluralidade de folhas para formar uma configuração laminada. Adicionalmente ou alternativamente, este método pode ainda compreender a adição de um agente bioativo de pelo menos um elemento de intertecedura de tal forma que ele é entregue a partir do pelo menos um elemento de intertecedura para dentro do tecido disposto adjacente ao enxerto cirúrgico quando implantado.

[014]Outros objetivos, modalidades, formas, características, vantagens, aspectos e benefícios da presente invenção se tornarão evidentes a partir da descrição pormenorizada e desenhos incluídos neste documento.

Breve Descrição dos Desenhos

A Figura 1 é uma vista superior de uma modalidade da presente invenção compreendendo um enxerto multilamelar com um primeiro padrão da costura;

A Figura 2 é uma vista superior de uma porção de uma modalidade da presente invenção compreendendo um enxerto multilamelar com o primeiro padrão de costura e uma linha complementar de costura se estendendo em torno da periferia do enxerto;

A Figura 3 é uma vista superior de uma porção de uma modalidade da presente invenção compreendendo um enxerto multilamelar com um segundo padrão

de costura;

A Figura 4 é uma vista transversal do enxerto multilamelar da presente invenção entretecido com um ponto de bloqueio;

A Figura 5 é uma vista superior de uma porção de uma modalidade da presente invenção compreendendo uma série de pontos discretos distribuídos pela periferia do enxerto;

A Figura 6 é uma vista transversal de uma modalidade da presente invenção compreendendo um elemento de intertecedura que inclui um agente bioativo;

A Figura 7 é uma vista superior de uma modalidade da presente invenção em que os elementos de intertecedura compreendem tiras do material com função de eluição do material farmacológico;

A Figura 8 é uma vista superior de uma parte de uma modalidade da presente invenção compreendendo elementos de eluição do material farmacológico intertecidos com os selecionados dos elementos de intertecedura; e

A Figura 9 é uma vista superior de uma porção de uma modalidade da presente invenção compreendendo uma malha sintética disposta entre as camadas do material multilamelar de enxerto.

Descrição Detalhada

[015]Embora a presente invenção possa ser materializada em muitas formas diferentes, com a finalidade de promover uma compreensão dos princípios da presente invenção, será feita agora referência às modalidades ilustradas nos desenhos e será usada linguagem específica para descrevê-las. No entanto, será entendido que não é pretendida nenhuma limitação quanto ao escopo da presente invenção. Quaisquer alterações e modificações adicionais nas modalidades descritas e quaisquer outras aplicações dos princípios da presente invenção como aqui descritos são contemplados como normalmente ocorrentes aquele usualmente versado na técnica a que se refere à invenção.

[016]Como ilustrado nas modalidades das Figuras 1-9, a presente invenção compreende um enxerto cirúrgico implantável 10 para a reparação ou reforço tecidual, pelo que o enxerto é composto por múltiplas camadas 12 do material lamelar colagenoso remoldável 11 tal como folhas derivadas intactas a partir de uma fonte de origem animal ou humana e processadas para manter a capacidade da matriz de colágeno para se remodelar na forma do tecido do hospedeiro no sítio específico. Embora as múltiplas camadas do material de enxerto possam ser unidas umas às outras através de um processo, como liofilização, prensagem sob vácuo, calor, reticulação parcial, etc., o enxerto de multicamadas é ainda mantido agregado por pesponto ou costura do enxerto utilizando um ou mais elementos de intertecedura 13, tal como uma sutura bioabsorvível 14. O padrão 20 dos elementos de intertecedura está configurado para substancialmente reduzir ou evitar a delaminação do enxerto 10 durante a manipulação e/ou os estágios iniciais da remodelação. Outras potenciais vantagens previstas pela inclusão de um ou mais elementos de intertecedura será evidente a partir dos exemplos discutidos mais adiante no texto.

[017]Adequados materiais biorremoldáveis podem ser fornecidos através dos materiais da matriz extracelular colagenosa (MECs) possuidores de propriedades biotrópicas. Por exemplo, apropriados materiais colagenosos incluem MECs tais como submucosa, membrana da cápsula renal, colágeno dérmico, dura-máter, pericárdio, serosa, peritônio ou camadas de membrana basal, incluindo a membrana basal do fígado. Adequados materiais da submucosa para estes fins incluem, por exemplo, submucosa intestinal incluindo submucosa do intestino delgado, submucosa do estômago, submucosa da bexiga e submucosa uterina. Tal material colagenoso insolado pode ser processado de modo a ter propriedades angiogênicas, remoldáveis e promoverem a invasão celular e o crescimento interno. Os materiais remoldáveis podem ser utilizados neste contexto para fornecer tecido novo do paciente nas regiões corporais em que os construtos inventivos são implantados ou enxertados.

[018]Como preparados e utilizados, o material da submucosa e qualquer MEC utilizados podem opcionalmente manter fatores de crescimento ou outros componentes bioativos naturais ao tecido de origem. Por exemplo, a submucosa ou outra MEC podem incluir um ou mais fatores de crescimento como fator básico de crescimento fibroblástico (FGF-2), fator beta de transformação do crescimento (TGF-beta), fator de crescimento epidérmico (EGF), e/ou fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Também, a submucosa ou outra MEC usadas na invenção podem incluir outros materiais biológicos, tais como a heparina, sulfato de heparina, o ácido hialurônico, fibronectina e semelhantes. Assim, em geral, a submucosa ou material MEC podem incluir um componente bioativo que induza, direta ou indiretamente, uma resposta celular, tal como uma mudança na morfologia celular, proliferação, crescimento, expressão protéica ou gênica. Um preferido material MEC é submucosa intestinal de suínos (SIS), vendido comercialmente pela *Cook Medical Inc.* (Bloomington, IN), sob o nome comercial de *Surgisis Biodesign @TM*, um material que tem se mostrado se remodelar eficazmente no sítio específico no tecido do hospedeiro em inúmeras aplicações clínicas.

[019]Além disso, adicionalmente ou como uma alternativa para a inclusão de tais componentes bioativos naturais, componentes bioativos não naturais tais como aqueles produzidos de forma sintética através de tecnologia recombinante ou por outros métodos, podem ser incorporados no tecido da submucosa ou outro material da MEC. Esses componentes bioativos não naturais podem ser naturalmente proteínas derivadas naturais ou produzidas de forma recombinante que correspondam àsqueles naturalmente ocorrentes no tecido da MEC, mas talvez de uma espécie diferente (por exemplo, proteínas humanas aplicadas a MECs colagenosas provenientes de outros animais, tais como de suínos). Os componentes bioativos não naturais também podem ser substâncias medicamentosas. Exemplos de substâncias medicamentosas que podem ser incorporadas no e/ou sobre os dispositivos incluem,

por exemplo, antibióticos, substâncias trombo-promotoras tais como fatores de coagulação do sangue, por exemplo, trombina, fibrinogênio e assim por diante. Estas substâncias podem ser aplicadas ao enxerto como uma etapa de pré-fabricação, imediatamente antes do procedimento (por exemplo, por imersão do material em uma solução contendo um antibiótico apropriado, como a cefazolina) ou durante ou após a implantação do dispositivo no paciente.

[020]A submucosa ou outro tecido de MEC utilizados na invenção é preferivelmente altamente purificada, por exemplo, como descrito na Patente U.S. Nº. 6.206.931 de Cook et al. Assim, o preferido material da MEC irá apresentar um nível de endotoxina de menos de cerca de 12 unidades de endotoxina (UE) por grama, mais preferivelmente menos do que cerca de 5 por grama da UE, e mais preferivelmente menos que cerca de 1 UE por grama. Como preferências adicionais, a submucosa ou material da MEC podem ter uma biocarga de menos de cerca de 1 unidade formadora de colônia (UFC) por grama, mais preferivelmente menos do que cerca de 0,5 UFC por grama. Os níveis de fungo são desejavelmente igualmente baixos, por exemplo, menos do que cerca de 1 UFC/g, mais preferivelmente menos do que cerca de 0,5 UFC por grama. Os níveis de ácido nucléico são preferencialmente inferiores a cerca de 5 mg/mg, mais preferivelmente menos do que cerca de 2 mg/mg, e os níveis do vírus são preferencialmente inferiores a cerca de 50 unidades formadoras de placa (UFP) por grama, mais preferivelmente menos do que cerca de 5 UFP por grama. Essas e outras propriedades da submucosa ou outros tecidos da MEC ensinados na Patente U.S. Nº. 6206931 ou na publicação internacional Nº. WO 2008067085 (05 de junho de 2008) podem ser uma característica da submucosa ou de outro tecido MEC utilizados na presente invenção.

[021]Materiais contendo submucosa ou outros materiais contendo MEC da presente invenção podem ser derivados de qualquer fonte orgânica adequada ou outra fonte de tecidos, usualmente fontes contendo tecidos conjuntivos. Os materiais

da MEC processados para uso na invenção irão tipicamente incluir colágeno abundante, muito comumente sendo constituído de pelo menos cerca de 80% em peso de colágeno em uma base seca. Tais materiais de MEC naturalmente derivados irão incluir, em sua maior parte, fibras colágenas, que não são orientados aleatoriamente, por exemplo, ocorrentes geralmente como fibras uniaxiais ou multiaxiais, mas fibras regularmente orientadas. Quando processadas para manter os fatores bioativos naturais, o material de MEC pode manter esses fatores interdispersos como sólidos entre, por sobre e/ou dentro das fibras colágenas. Materiais de MEC naturalmente derivados particularmente desejáveis para uso na invenção irão incluir quantidades significativas de tais sólidos não colagenosos, interdispersos, que são prontamente identificáveis, em exame microscópico de luz com a coloração adequada. Tais sólidos não-colagenosos podem constituir uma percentagem significativa do peso seco do material MEC em determinadas modalidades inventivas, por exemplo, pelo menos, cerca de 1%, pelo menos cerca de 3% e pelo menos cerca de 5% em peso em várias modalidades da invenção.

[022]O material contendo submucosa ou contendo outra MEC utilizados na presente invenção também pode apresentar um caráter angiogênico e, portanto, ser eficaz para induzir a angiogênese em um hospedeiro enxertado com o material. Neste sentido, a angiogênese é o processo através do qual o corpo produz novos vasos sanguíneos para gerar maior fornecimento de sangue para os tecidos. Assim, os materiais angiogênicos, quando entrados em contato com o tecido hospedeiro, promovem ou incentivam a formação de novos vasos sanguíneos para os materiais. Métodos de medição na angiogênese *in vivo*, em resposta ao implante de biomateriais têm sido desenvolvidos recentemente. Por exemplo, um tal método usa um modelo de implante subcutâneo para determinar o caráter angiogênico de um material. Veja, Heeschen C. et al. Nature Medicine 7 (2001), Nº. 7, 833-839. Quando combinado com uma técnica de microangiografia por fluorescência, este modelo pode fornecer

medidas quantitativas e qualitativas da angiogênese em biomateriais. C. Johnson et al. *Circulation Research* 94 (2004), Nº. 2, 262-268.

[023]Materiais de MEC podem ser essencialmente livres de reticulação adicional, não natural ou podem conter reticulação adicional. Tal reticulação adicional pode ser conseguida através de técnicas de foto-reticulação, por reticuladores químicos ou pela proteína de reticulação induzida por desidratação ou outros meios. No entanto, devido a certas técnicas de reticulação, certos agentes de reticulação e/ou de certos graus de reticulação poderem destruir as propriedades de remodelação de um material remoldável, onde a preservação das propriedades de remodelação é desejada, qualquer reticulação do material MEC remoldável pode ser realizada a um nível ou em um modo que permita ao material manter pelo menos uma parcela de suas propriedades de remodelação.

[024]Referindo agora à modalidade representativa específica, a Figura 1 descreve uma modalidade da presente invenção que compreende uma porção do enxerto multilamelar 10 similar ao produto *Biodesign @ Surgisis Complex™ Hérnia Graft*, (um construto de enxertia liofilizado, de oito camadas de 20x20 cm) e um padrão de costura 20 compreendendo uma série de linhas de sutura paralelas 19 (separadas em cerca de 2,50 cm) se estendendo no sentido diagonal ao longo da extensão do enxerto 10 numa primeira direção e numa série secundária de linhas de sutura paralelas se estendendo ao longo da extensão do enxerto numa segunda direção tal que um padrão “losango” é criado. Na modalidade ilustrativa, as linhas de sutura 19 são espaçadas entre cada uma das demais outras fileiras de aberturas 29 que são formadas no enxerto 10 (tipicamente para permitir a passagem de fluido através dela) tal que cada “losango” inclui nele um agrupamento de 4-perfurações. Além de formas de losangos, em certas modalidades, outras formas costuradas serão construídas as quais envolvem totalmente ou parcialmente uma ou mais das perfurações que ocorrem no material. Essas formas incluem círculos, elipses, retângulos e diversas

outras formas com características curvilíneas e/ou retilíneas. O enxerto 10 pode ser opcionalmente provido de textura durante o processo de liofilização, por exemplo, para melhorar as características do seu manuseio. Ilustrativamente, um processo de texturização pode incluir o contato forçado de um material MEC hidratado com um outro objeto ou material (por exemplo, uma rede ou malha sintética) durante a secagem do material MEC.

[025]Quando um construto inventivo inclui um padrão de costura, esse padrão pode ocupar uma variedade de formas e configurações. Em algumas formas, um padrão útil irá incluir uma ou mais linhas de costura. Opcionalmente, um padrão que inclui uma pluralidade de linhas de costura terá linhas que se cruzam entre si. Em certas modalidades, um padrão que inclui uma pluralidade de linhas de costura inclui uma primeira linha que se estende juntamente com uma linha adjacente de forma concêntrica ou paralela, ou em uma combinação dos dois. Assim, quando um material de outro modo perfurado é usado na fabricação de um construto costurado, a costura e as perfurações podem ser dispostas numa variedade de modos relativamente uns aos outros. As perfurações podem aberturas do tipo fendas e aberturas de formas não em fenda.

[026]No elemento de intertecedura ilustrativo 13 da FIG. 1, o material de sutura 14 que costura juntas as camadas do enxerto, pode compreender tanto um material sintético ou material natural (por exemplo, colágeno). Um material polimérico de sutura bioabsorvível, tal como sutura 4-0 ® TRISORB (*Samyang Corporation*, Seul, Coréia) ou outra sutura vicryl (feito de um copolímero de bloco de ácido poliglicólico), vantajosamente permite a sutura de degradar e ser completamente reabsorvida pelo organismo à medida que remodela o enxerto. No entanto, um material de intertecedura sintético não reabsorvível, tal como uma sutura feita de colágeno com ligações cruzadas pode ser usada, especialmente se houver um desejo ou necessidade de aumentar a resistência do enxerto remoldável e/ou fornecer reforço continuado para

a consecução do tecido remoldado. Estes tipos de suturas podem ser fornecidas em diversas larguras e diâmetros como será reconhecido por aqueles hábeis na arte.

[027]Conforme demonstrado, a sutura 14 ou outro elemento de intertecedura 13 é costurado no enxerto 10 utilizando uma máquina de costura comercial adaptada para o tipo de material de costura selecionado. Os requerentes têm usado de forma bem sucedida uma máquina de costura número DDL-9000A-DS fabricada por *JUKI Corporation* (Tóquio, Japão) com sutura TRISORB® para criar uma série de 17 pontos de costura através de um enxerto laminado 10 SIS liofilizado com oito camadas. Um preferido espaçamento lateral das linhas de suturas paralelas 19 na modalidade representativa pode ser com separação de 2-4 cm com 3 cm sendo mais preferido. Um espaçamento longitudinal preferido 18 entre os pontos de costura em uma linha ou fileira de pontos é costura é de pelo menos cerca de 1 mm. No geral, o espaçamento entre os pontos de costura estará na faixa de 1-7 mm, com um espaçamento longitudinal preferido de cerca de 3 mm. Se espaçados mais proximamente, existe uma preocupação de que a linha de sutura 19 possa enfraquecer o material 11, criando essencialmente uma linha de perfuração que pode induzir o enxerto 10 a rasgar ao longo da sua extensão em casos onde tal rasgamento seja indesejável. Se muito espaçadas, a sutura 14 pode se desagregar ao longo das bordas quando o enxerto 10 é cortado para seu redimensionamento, aumentando o risco de delaminação da borda. O elemento de intertecedura representativo 13 compreende uma série de pontos de bloqueio 17, retratados na FIG. 4, em que uma primeira sutura 30 é capturada por debaixo por meio de uma segunda sutura 31 que penetrou as múltiplas camadas 12 do enxerto 10 com a ajuda da agulha de costura (não mostrado) ou de outro dispositivo adequado. O ponto de bloqueio 17 é simples de criar com as técnicas padrões de costura e resiste de modo vantajoso à desagregação; todavia, outros tipos de pontos de costura incluindo pontos de bloqueio dispostos de forma alternada podem ser eficazes para criar o padrão pespontado.

Como será compreendido por aqueles hábeis na arte, com os pontos de bloqueio, uma variedade de manipulações podem ser feitas com o(s) material(s) de costura, os materiais que estão sendo costurados e/ou o modo de costura para variar a configuração final dos pontos de costura. Na modalidade representativa, a posição do 'bloqueio' entre a primeira sutura 30 e a segunda sutura 31 pode ser movido relativamente às múltiplas camadas 12, mais no sentido de uma região interior da estrutura multilamelar. Em algumas formas, os pontos de costura serão suficientemente esticados para formar ondulações ou outras endentações na superfície do enxerto em posições onde o bloqueio é puxado para o interior do enxerto.

[028]A Figura 2 representa a modalidade semelhante a da FIG. 1 com a adição de uma linha de sutura 19 se estendendo juntamente ao longo da extensão da periferia 25 do enxerto 10 para limitar ainda mais a possibilidade das múltiplas camadas 12 de se delaminarem ao longo da sua extensão durante o manuseio e implantação. Está inserido no espírito da invenção quanto ao padrão de pesponto 20 compreender apenas a linha de sutura periférica 19 sem as linhas de sutura adicionais compreendendo o padrão losango. Alternativamente, como descrito na Figura 3, o elemento de intertecedura 13 pode compreender um padrão "espiral" 20 que se estende desde a primeira região interna 23 do enxerto para fora até a segunda região externa 24 do enxerto 10 (ou vice-versa), resultando em um padrão pespontado ao longo da extensão da face do enxerto 10 usando apenas uma única linha de sutura 19. Como uma alternativa (ou suplemento) para a uma ou mais linhas de sutura 19, o elemento de intertecedura 13 pode incluir também uma série de pontos discretos de fixação 16, tais como os nós de sutura ilustrativos da FIG. 5. Os nós 16 podem estar distribuídos ao longo da periferia do enxerto 25 ou através das totalidades dos mesmos para fixar e/ou reforçar as múltiplas camadas 12 do enxerto 10. Os nós podem ser criados individualmente (como mostrado) ou uma cadeia de nós 16 pode ser criada a partir de um único comprimento de sutura com a sutura interconectante

14 sendo deixada intacta entre nós adjacentes ou grampeada no nó após a cadeia ser criada tal que eles tenham a aparência de que eles poderiam ter sido criados individualmente. No geral, a densidade de sutura (ou densidade de outro elemento de intertecedura) pode variar em diferentes regiões de um construto inventivo. Ilustrativamente, pode haver uma quantidade relativamente maior de material de sutura ocorrente numa primeira região (por exemplo, periferia) de um enxerto relativamente a uma segunda referência (por exemplo, centro) do enxerto.

[029] Além de cumprir uma função de fixação, o elemento de intertecedura 13 da presente invenção também pode servir como substrato a partir do qual substância farmacologicamente ativa pode ser entregue. Como mostrado na FIG. 6, uma vez que o enxerto 10 tenha sido implantado no paciente, tal como mediante sua anexação a uma área do corpo que necessita de reparação utilizando uma série de pontos de ancoragem 28, a substância farmacologicamente ativa 26 é entregue desde o elemento de intertecedura 13 para dentro da camada de tecido 27 que está em contato com o enxerto. O agente bioativo ou o fármaco 26 pode ser revestido por sobre ou aplicado à superfície externa da sutura ilustrativa 14 ou outro elemento de intertecedura, carregado para dentro do polímero ou de outro material durante a fabricação ou embebida no agente e retomada por absorção. A dosagem e a quantidade de fármaco ou de agente aplicado e entregue é determinada por vários fatores, incluindo a potência do mesmo, o tamanho e diâmetro da sutura 14 ou do elemento de intertecedura, da densidade e do padrão de distribuição do elemento de intertecedura 13 através do enxerto. Exemplos de adequados agentes de eluição nesse contexto incluem compostos selecionados a partir de um grupo composto por composições farmacêuticas possuindo propriedades de ação antimicrobiana, analgésica, anti-inflamatória, antiaderente ou propriedades antitumorigênicas e substâncias que estimulam a remodelação, tal como fatores de crescimento.

[030] A Figura 7 representa uma modalidade do enxerto da presente invenção

em que o espaçamento dos elementos de intertecedura 13 é aumentado ao longo da região externa 24 ou periférica 25 do elemento de enxertia para aumentar a quantidade disponível de fármaco ali disposta. Alternativamente, o espaçamento dos elementos de intertecedura 13 pode ser aumentado na porção central 23 relativamente à porção externa 24 ou o agente pode ser seletivamente incorporado no elemento de intertecedura 13 dentro de uma porção do elemento de enxertia 10, embora aqueles numa outra porção não incluam o agente. Uma outra estratégia para a produção de aumentada entrega da droga de uma porção do enxerto 10 relativamente a uma outra pode ser aumentar o diâmetro ou o tamanho dos elementos de intertecedura 13 em áreas seletivas tal que eles possam segurar mais do agente ativo que uma contraparte padrão ou de menores dimensões.

[031] Uma estratégia alternativa de entrega de uma droga ou agente 26 ao tecido adjacente é representada pela modalidade do enxerto 10 mostrado na FIG. 8 em que o elemento de intertecedura 13 compreende uma primeira porção 32 que é entretecida através das múltiplas camadas 12 do enxerto e uma segunda porção 33 compreendendo a substância farmacologicamente ativa que é afixada ao enxerto pela primeira porção do elemento de intertecedura. A segunda porção 33, que pode compreender uma tira 15 ou outro elemento alongado, pode ser colocada sobre a superfície externa 21 do enxerto 10 ao longo de áreas selecionadas da linha de sutura pretendida e costurada no lugar durante o processo de intertecedura (tal como com uma máquina de costura) ou a segunda porção pode ser intertecida com a primeira porção 32 após a última ter sido entrelaçada no enxerto, particularmente se o primeiro elemento de intertecedura inclui suficiente espaçamento com o enxerto de modo a permitir ao segundo elemento compreendendo o fármaco ser inserido entre eles. O elemento contendo o fármaco pode ser fixado a uma ou ambas as superfícies externas 21, 22 do enxerto em padrões idênticos ou variados e podem incluir um tipo ou grupo de agentes em uma superfície externa 21 do enxerto 10 e um diferente agente ou

grupo de agentes incorporados nela no lado oposto 22 do enxerto. O uso de uma tira 15 separada compreendendo o agente 26 vantajosamente permite que o medicamento contendo porção 33 seja otimizado para a entrega do agente (ou seja, dosagem, taxa de liberação, a localização do enxerto, etc.), enquanto que a primeira porção do elemento de intertecedura 32 é otimizada para oferecer a função de intertecedura (por exemplo, a compatibilidade com uma máquina de costura). A segunda porção 33 ou tira 15 podem ser formadas a partir de um polímero poroso biodegradável ou bioabsorvível, um material biológico, ou qualquer substrato biocompatível para transportar e entregar um agente para obter uma resposta biológica previsível e eficaz. Além de fixar as tiras ilustrativas 15 ou elementos a uma ou ambas as superfícies externas do enxerto, elas podem ser costuradas entre as camadas do biomaterial, particularmente se fosse proveitoso controlar ou retardar a liberação da substância bioativa, tal como a um momento posterior no processo de remodelação.

[032]A Figura 9 mostra uma modalidade do enxerto 10 em que o elemento de intertecedura 13 que fixa em conjunto as camadas 12 do enxerto proporciona a função de evitar a delaminação precoce dos mesmos, quando uma malha sintética 34 é inserida em meio às camadas do biomaterial. Na modalidade representativa, uma exemplificativa, um tecido de malha de polipropileno de grau médico disponível comercialmente da *ATEX Technologies, Inc.* (Pinebluff, NC), é colocado entre um primeiro grupo de folhas 35 e um segundo grupo de folhas 36 (ou duas folhas individuais de um enxerto de duas camadas) e o enxerto é laminado com a malha sintética embutida. Os elementos de intertecedura proporcionam desse modo uma fixação adicional para ajudar a evitar a delaminação. Alternativamente, a malha pode ser inserida entre os construtos multicamadas 35, 36 que tenham sido previamente liofilizados ou laminados juntos, tal que a costura do elemento de intertecedura oferece a dupla função de manter o enxerto coeso e a de evitar a delaminação. Uma

variedade de materiais de malha de uso clínico, incluindo alguns que já são comercialmente disponíveis, pode ser utilizado nesse contexto como será reconhecido por aqueles hábeis na arte.

[033]Os construtos aqui descritos têm ampla aplicação. Em alguns aspectos, os produtos inventivos encontrarão uso como precursores para a última formação mencionada de uma variedade de outros produtos médicos ou seus componentes. Enxertos e materiais médicos que já são comercialmente disponíveis também podem ser modificados de acordo com a presente invenção. Em certas modalidades, os produtos inventivos são úteis em procedimentos de substituir, aumentar, suporte, reparo e/ou qualquer outro modo apropriado de tratar tecidos doentes ou de outro modo danificados ou defeituosos de pacientes. Alguns dos construtos ilustrativos aqui descritos serão úteis, por exemplo, no tratamento de tecido herniado embora os construtos e materiais inventivos possam ser desenvolvidos e usados em muitos outros contextos médicos. Neste sentido, quando usados como um enxerto médico, os construtos inventivos podem ser utilizados em qualquer procedimento onde a aplicação do enxerto a uma estrutura corpórea forneça benefícios ao paciente. Ilustrativamente, materiais de enxerto da invenção podem ser processados na sob diversas configurações e formas, por exemplo, na forma de uma variedade de transformados em várias formas e configurações, por exemplo, em uma variedade de formas diferentes de fundas uretrais, almofadas de apoio cirúrgico ou materiais de reforço (por exemplo, para uso na ressecção de tecidos e processos similares), produtos para uso em ferimentos e outros enxertos e materiais do tipo enxerto.

[034]Todas as publicações e pedidos de patentes citados nesta especificação estão aqui incorporados por referência, como se cada uma das publicações individuais ou pedidos de patentes específicos fossem individualmente apresentados para serem incorporados por referência. Além disso, qualquer teoria, mecanismo de operação, prova ou descoberta aqui mencionada é considerada para reforçar ainda mais a

compreensão da presente invenção, não se pretendendo a limitar a presente invenção de nenhum modo a tal teoria, mecanismo de operação, prova ou descoberta. Embora a invenção tenha sido ilustrada e descrita em detalhes nos desenhos e descrição acima, os mesmos devem ser considerados como ilustrativos e não restritivos em suas caracterizações, ficando entendido que apenas modalidades selecionadas foram mostradas e descritas e que todos os equivalentes, alterações e modificações que estejam inseridas no escopo da invenção como aqui definido ou reivindicados pelas reivindicações apresentadas adiante são para serem protegidos.

REIVINDICAÇÕES

1. Enxerto cirúrgico **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

um material colagenoso remoldável, o referido material colagenoso remoldável compreendendo uma pluralidade de folhas do material de matriz extracelular remoldável que foi colhido intacto a partir de uma fonte oriunda de mamíferos e submetido a processamento para produzir as referidas folhas acelulares, em que as referidas folhas do material de matriz extracelular remoldáveis são dispostas em uma configuração de múltiplas camadas;

uma ou mais linhas de material de sutura fixadas junto às referidas pluralidades de folhas de material de matriz extracelular remoldável;

em que as linhas das referidas uma ou mais linhas de material de sutura compreendem suturas espaçadas longitudinalmente umas das outras por pelo menos 1 mm nas linhas; e

em que as suturas espaçadas longitudinalmente umas das outras nas referidas linhas de material de sutura são fornecidas por um primeiro comprimento de sutura e um segundo comprimento de sutura, o referido primeiro comprimento de sutura definindo uma pluralidade de segmentos de laço que penetram através de uma grossura da referida configuração de multicamada a partir de um primeiro lado da referida configuração de multicamada para um segundo lado da referida configuração de multicamada, os referidos segmentos de laço do referido primeiro comprimento de sutura laçando sobre segmentos do referido segundo comprimento de sutura no referido segundo lado da referida configuração de multicamada.

2. Enxerto cirúrgico, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido primeiro comprimento de sutura e o segundo comprimento de sutura compreendem um material biorreabsorvível.

3. Enxerto cirúrgico, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as referidas suturas são espaçadas por uma distância média maior

que 1,50 mm nas linhas.

4. Enxerto cirúrgico, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as referidas suturas compreendem uma pluralidade de linhas formando um padrão ao longo de todo enxerto cirúrgico.

5. Enxerto cirúrgico, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o padrão compreende linhas interceptantes das referidas suturas tal que o padrão compreende uma configuração de losango.

6. Enxerto cirúrgico, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o padrão compreende uma pluralidade de linhas das referidas suturas que se estendem geralmente em conjunto com aquelas adjacentes da referida pluralidade de linhas das referidas suturas em pelo menos uma de uma configuração concêntrica ou configuração paralela.

7. Enxerto cirúrgico, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido enxerto cirúrgico compreende adicionalmente uma primeira e uma segunda regiões dos referidos primeiro e segundo lados.

8. Enxerto cirúrgico, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a densidade das referidas suturas na referida primeira região do referido enxerto é maior que a densidade das referidas suturas na referida segunda região; a primeira região geralmente se estende ao longo da periferia do referido enxerto cirúrgico.

9. Enxerto cirúrgico, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a densidade das referidas suturas na referida segunda região do referido enxerto é maior que a densidade das referidas suturas na referida primeira região, a segunda região disposta de modo geral ao redor do centro do referido enxerto cirúrgico.

10. Enxerto cirúrgico, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida pluralidade de folhas compreende uma configuração

laminada com pelo menos uma pluralidade de segmentos de laço do referido primeiro comprimento de sutura se estendendo através dela.

11. Enxerto cirúrgico, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a pluralidade de folhas não estão unidas àquelas adjacentes, exceto por meio do primeiro comprimento de sutura e segundo comprimento de sutura.

12. Enxerto cirúrgico, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente compreende um agente bioativo que é impregnado no e/ou aplicado à superfície para um primeiro comprimento de sutura ou segundo comprimento de sutura, o primeiro comprimento de sutura ou segundo comprimento de sutura configurados para entregar o referido agente bioativo no tecido adjacente, quando implantado nele.

13. Enxerto cirúrgico, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido agente bioativo é selecionado a partir de um grupo que consiste em um analgésico, um agente anti-inflamatório e um antibiótico.

14. Enxerto cirúrgico, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente bioativo é eficaz para a estimulação do crescimento interno tecidual para dentro da referida pluralidade de folhas de material colagenoso remoldável.

15. Enxerto cirúrgico, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida pluralidade de folhas compreende uma configuração lamelar multicamada incluindo um primeiro grupo de folhas laminadas, um segundo grupo de folhas laminadas e um material de malha sintética disposta entre elas, em que os referidos primeiro e segundo grupo de folhas laminadas são fixos uns aos outros por meio do referido primeiro comprimento de sutura e segundo comprimento de sutura.

16. Enxerto cirúrgico, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o material de malha sintética compreende cadeias poliméricas com

um diâmetro menor que 0,15 mm, as cadeias são configuradas para resistir e reforçar o tecido no entorno do sítio de implantação após a remodelação do referido material da matriz extracelular remoldável estar substancialmente completa.

17. Enxerto cirúrgico, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as folhas de material de matriz extracelular remoldável são ligadas umas às outras por liofilização.

18. Enxerto cirúrgico **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

um material de matriz extracelular remoldável compreendendo uma pluralidade de folhas deste dispostas em uma configuração laminar multicamada, as referidas folhas são colhidas intactas a partir de uma fonte proveniente de mamíferos, e em que as referidas folhas são ligadas umas às outras por liofilização;

uma ou mais linhas de material de sutura fixadas junto às referidas pluralidades de folhas de material de matriz extracelular remoldável;

em que as linhas das referidas uma ou mais linhas de material de sutura compreendem suturas espaçadas longitudinalmente umas das outras por pelo menos 1 mm nas linhas;

em que as suturas espaçadas longitudinalmente umas das outras nas referidas linhas de material de sutura são fornecidas por um primeiro comprimento de sutura e um segundo comprimento de sutura, o referido primeiro comprimento de sutura definindo uma pluralidade de segmentos de laço que penetram através de uma grossura da referida configuração de multicamada a partir de um primeiro lado da referida configuração de multicamada para um segundo lado da referida configuração de multicamada, os referidos segmentos de laço do referido primeiro comprimento de sutura laçando sobre segmentos do referido segundo comprimento de sutura no referido segundo lado da referida configuração de multicamada; e

em que o primeiro comprimento de sutura e o segundo comprimento de sutura compreende um material bioabsorvível configurado para sofrer degradação após o

implante do enxerto cirúrgico.

19. Enxerto cirúrgico, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente compreende um agente bioativo que está impregnado no e/ou aplicado na superfície para o primeiro comprimento de sutura ou segundo comprimento de sutura tal que o referido agente bioativo é entregue no tecido hospedeiro adjacente quando implantado nele.

20. Método para a fabricação de um enxerto cirúrgico **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende as etapas de:

fornecer uma pluralidade de folhas compreendendo um material colagenoso remoldável colhido a partir de uma fonte oriunda de mamíferos, em que as referidas folhas são colhidas intactas;

dispor a referida pluralidade de folhas em uma configuração de multicamada;

fixar juntas a referida pluralidade de folhas com uma ou mais linhas de sutura;

em que as linhas das referidas uma ou mais linhas de material de sutura compreendem suturas espaçadas longitudinalmente umas das outras por pelo menos 1 mm nas linhas; e

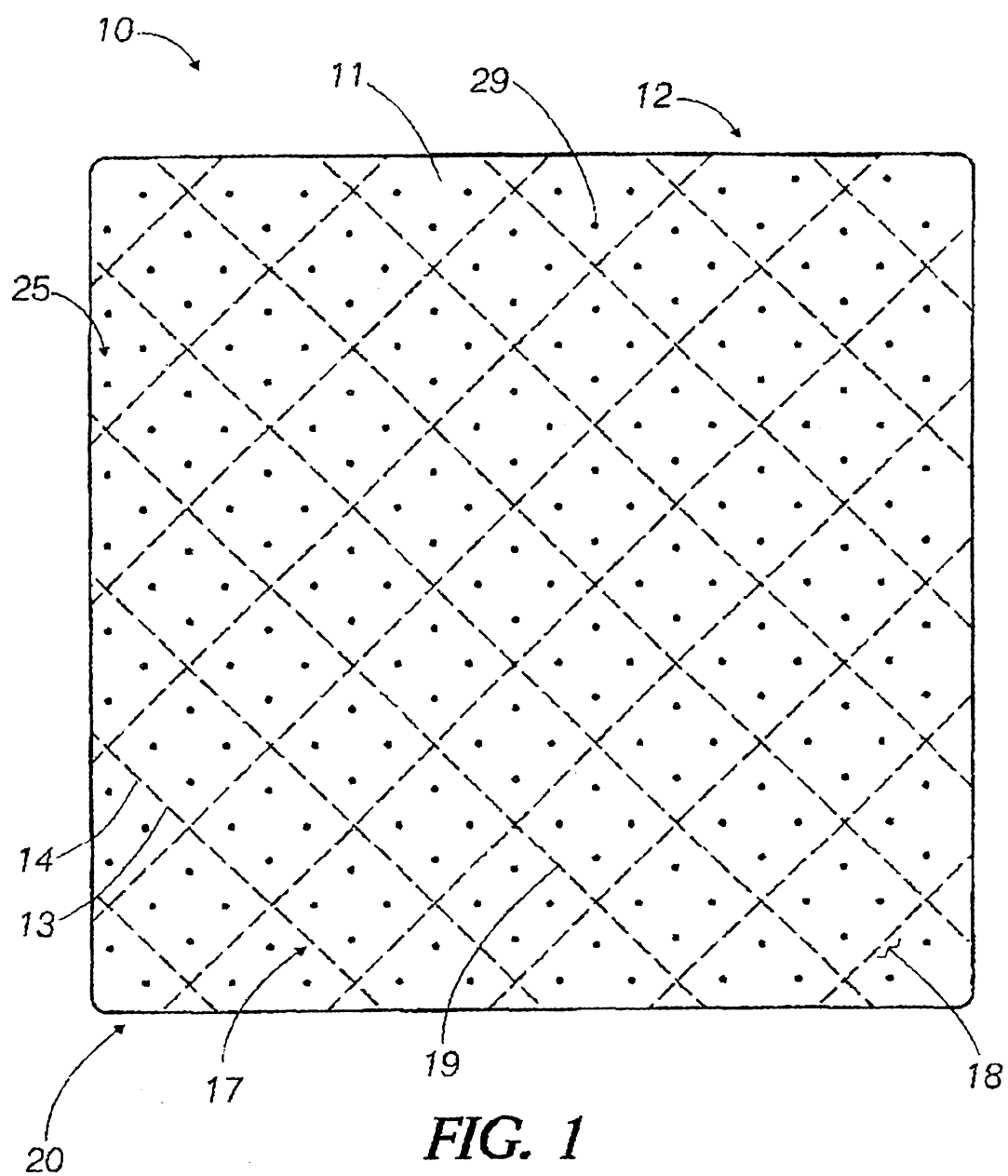
em que as suturas espaçadas longitudinalmente umas das outras nas referidas linhas de material de sutura são fornecidas por um primeiro comprimento de sutura e um segundo comprimento de sutura, o referido primeiro comprimento de sutura definindo uma pluralidade de segmentos de laço que penetram através de uma grossura da referida configuração de multicamada a partir de um primeiro lado da referida configuração de multicamada para um segundo lado da referida configuração de multicamada, os referidos segmentos de laço do referido primeiro comprimento de sutura laçando sobre segmentos do referido segundo comprimento de sutura no referido segundo lado da referida configuração de multicamada.

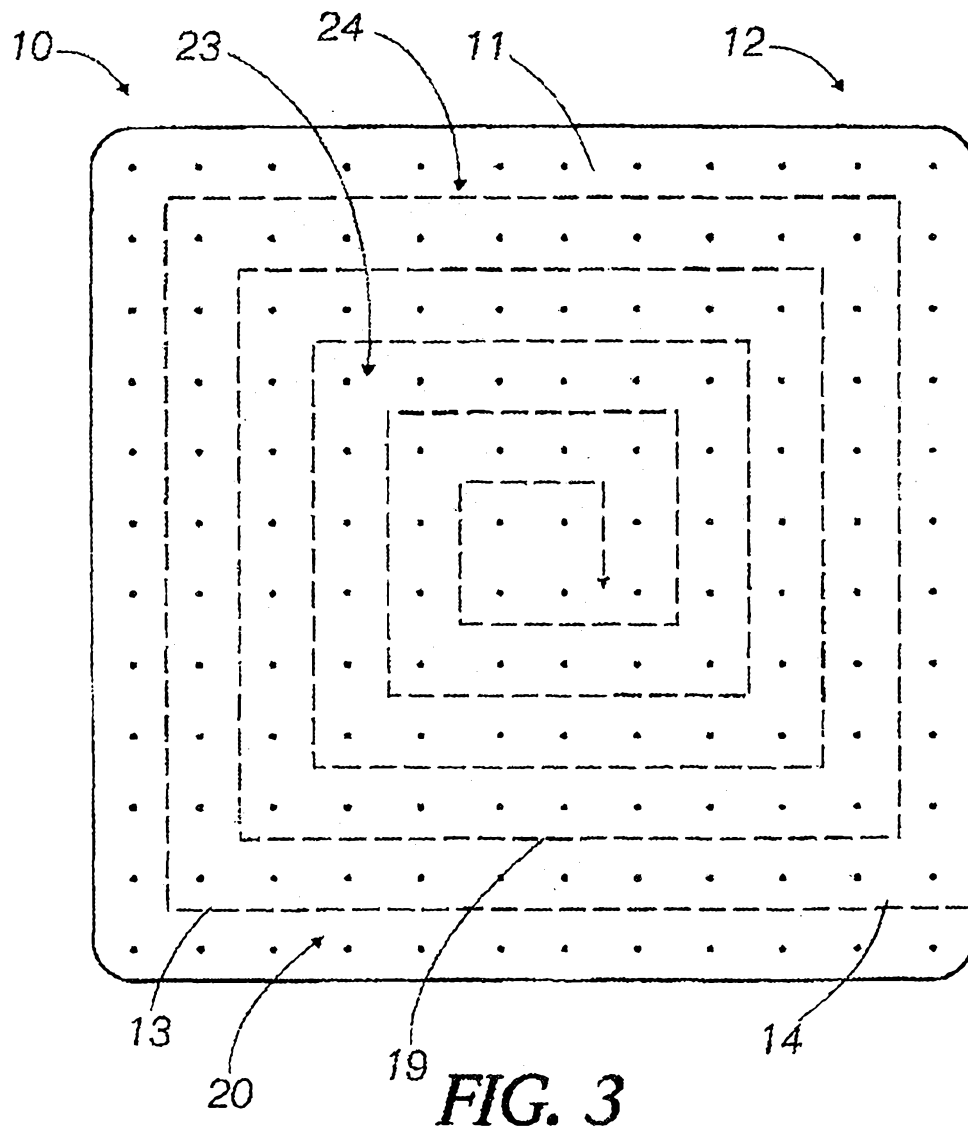
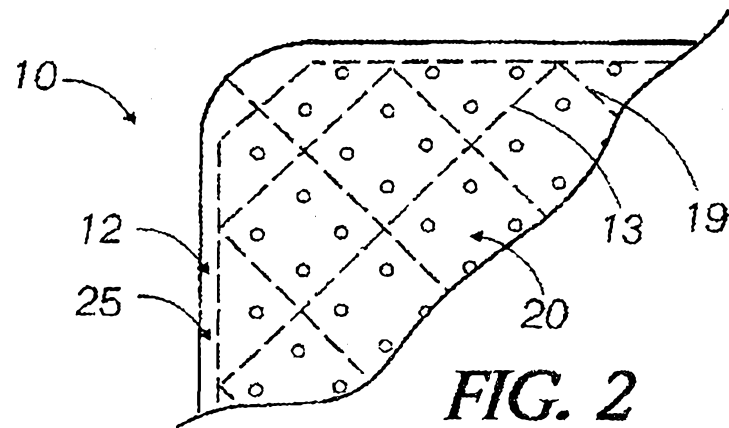
21. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente compreende a etapa de unir a pluralidade de folhas em

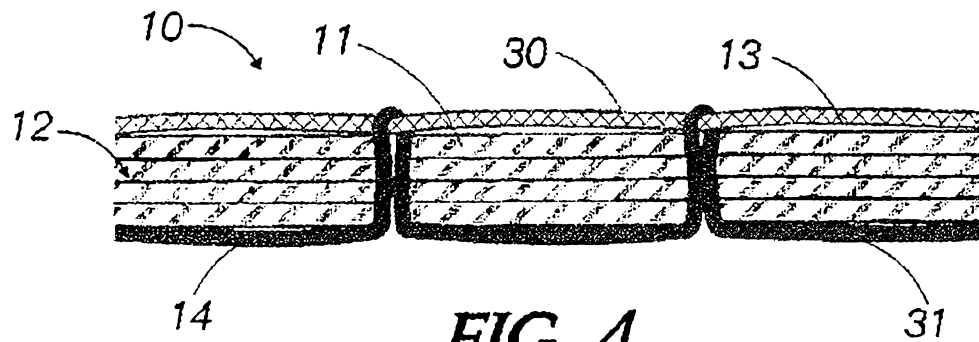
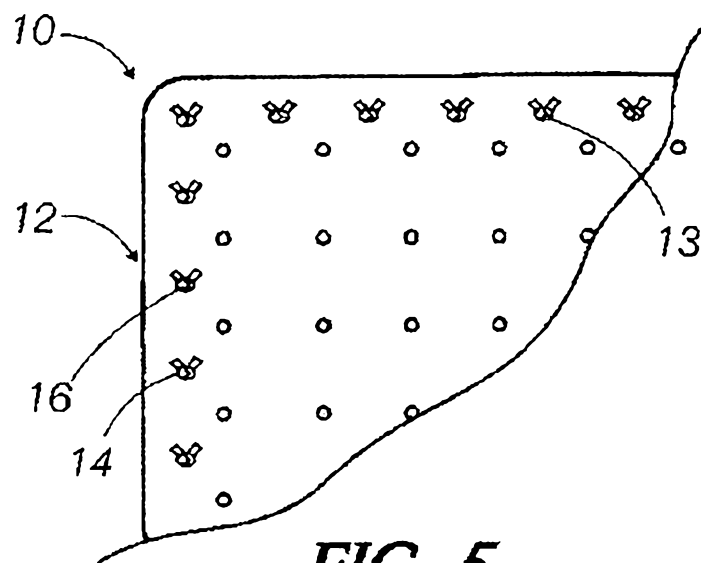
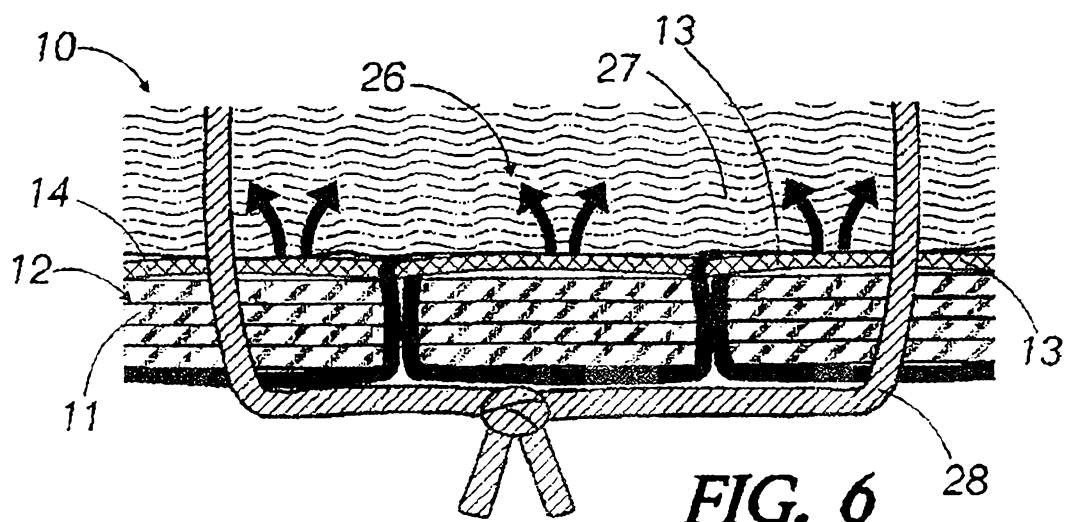
conjunto para formar uma configuração laminada.

22. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente compreende a etapa de adição de um agente bioativo ao referido pelo menos um elemento de intertecedura de tal forma que ele seja entregue a partir do referido pelo menos um elemento de intertecedura para dentro de tecido disposto adjacente ao enxerto cirúrgico quando nele implantado.

23. Método, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a ligação é uma ligação por liofilização.





**FIG. 4****FIG. 5****FIG. 6**

