

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 920**

51 Int. Cl.:

A61L 27/34 (2006.01)

A61L 27/36 (2006.01)

A61L 27/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2020** **PCT/US2020/046309**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2021** **WO21030660**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2020** **E 20771944 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2024** **EP 4013465**

54 Título: **Membrana de regeneración de tejidos adaptada para la adherencia y la lubricación, y procedimientos para la preparación de la misma**

30 Prioridad:

15.08.2019 US 201962887146 P
13.08.2020 US 202016992857

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.12.2024

73 Titular/es:

AXOGEN CORPORATION (100.0%)
13631 Progress Boulevard Suite 400
Alachua, FL 32615, US

72 Inventor/es:

DEISTER, CURT

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 992 920 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

Membrana de regeneración de tejidos adaptada para la adherencia y la lubricación, y procedimientos para la preparación de la misma

CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente invención se refiere, de manera general, al tratamiento de tejido dañado. Más específicamente, la presente divulgación se refiere a membranas que se pueden utilizar para fortalecer, proteger o tratar tejido dañado y proporcionar adherencia y/o lubricación a la membrana.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

[0002] La lesión en el sistema nervioso, tanto el sistema nervioso central (SNC) como el sistema nervioso periférico (SNP), puede ser causada por una lesión física, trastornos neurológicos, determinados procedimientos o terapias médicas, isquemia, tumores, trastornos metabólicos o nutricionales, trastornos cognitivos o emocionales, exposición a elementos químicos o fármacos, infecciones y diferentes enfermedades. El periodo de recuperación de lesiones en el sistema nervioso central a menudo es extenso debido a que la regeneración de axones está limitada a pocos milímetros por día y puede haber niveles significativos de inhibidores del crecimiento. Existe la necesidad de desarrollar tratamientos y procedimientos eficaces que puedan ayudar en la regeneración nerviosa después de lesión.

[0003] Un procedimiento conocido de tratamiento de daño en los nervios implica rodear o envolver el nervio dañado con una membrana que típicamente está fijada por suturas o microclips durante la cirugía. Este procedimiento precisa de dispositivos médicos adicionales (por ejemplo, suturas o clips), necesita tiempo adicional de intervención y puede requerir habilidades microquirúrgicas importantes, en particular cuando se emplean suturas. Adicionalmente, el procedimiento y los materiales adicionales utilizados durante la fijación (por ejemplo, nudo de sutura y/o microclips) pueden aumentar un potencial traumatismo del nervio y tejido circundante y la probabilidad de adherencias debido a las reacciones del material de dispositivo de fijación.

[0004] Existen varios productos de membranas que se pueden utilizar en el tratamiento del daño en los nervios, tal como SeptraFilm. SeptraFilm es una membrana de barrera de adherencia que es una barrera de adherencia estéril, biorreabsorbible, translúcida, constituido por dos polisacáridos aniónicos, a saber hialuronato de sodio y carboximetilcelulosa. Adicionalmente están disponibles también productos basados en saco amniótico. Una desventaja importante de estos productos es que son mecánicamente débiles y por ello no se pueden manipular de manera eficaz en el campo quirúrgico. Esta debilidad mecánica también impide que se fijen mecánicamente, debido a que los dispositivos no se adhieren fuertemente al nervio, puede existir también un riesgo de migración después de la colocación y llevar al fracaso el procedimiento de protección.

[0005] El documento WO 01/54593 A1 se refiere a un conducto de regeneración de nervios para regeneración quirúrgica de nervios cortados transversalmente o aplastados. El conducto incluye: un soporte poroso biocompatible que incluye una superficie interior y una superficie exterior, estando el soporte en forma de un rollo. El soporte puede contener un material biológico de origen natural, por ejemplo, submucosa pequeña (SIS) o alternativamente un material sintético. El conducto puede incluir una capa de hidrogel de polímero adherida al propio soporte. Los materiales adecuados para el uso en un gel de polímero incluyen geles de alginato y geles de quitosano.

[0006] El documento WO 2016/168669 A1 se refiere a conductos nerviosos y envolturas de nervios biocompatibles y biorreabsorbibles (dispositivos de asistencia al nervio (NADs, *nerve assist devices*)) para el tratamiento o la regeneración de una lesión del nervio periférico, cuya acción biológica se mejora adicionalmente con los recubrimientos para controlar la infiltración de tejido fibroso. Se da a conocer un conducto nervioso que incluye un tubo trenzado poroso para la regeneración nerviosa. El tubo trenzado poroso se recubre con un hidrogel biorreabsorbible y se fabrica a partir de un polímero reabsorbible biocompatible que favorece el crecimiento de axones debido a la adsorción de proteínas endógenas en su superficie. En algunas realizaciones, el NAD poroso se recubre con un hidrogel biorreabsorbible, que puede ser, opcionalmente, un ácido hialurónico (HA, *hyaluronic acid*) reticulado mediante recubrimiento por inmersión. A continuación, los conductos recubiertos con hidrogel se secan.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

[0007] El alcance de la presente invención se define en las reivindicaciones. Cualquier «realización» o «ejemplo» que se divulga en la descripción, pero que no está cubierto por las reivindicaciones, debería considerarse como que se presenta con fines de ilustración solamente. Las realizaciones en la descripción que se refieren a los procedimientos de tratamiento no están cubiertas por las reivindicaciones.

[0008] La presente divulgación se refiere a una membrana de regeneración de tejidos de acuerdo con las reivindicaciones 1-10 y a un procedimiento de preparación de dicha membrana de regeneración de tejidos de acuerdo con las reivindicaciones 11-16.

[0009] La presente divulgación se refiere a una membrana de regeneración de tejidos que puede ser capaz de envolver tejido dañado y ser autoadherente y/o es capaz de proporcionar lubricación para reducir la interacción indeseada, por ejemplo, fricción, con material circundante o adyacente, por ejemplo, tejido. Adicionalmente, la presente divulgación puede reducir el número de productos/componentes que se necesitan para fijar el tejido dañado en algunos casos de utilización.

[0010] De acorde con algunos aspectos de la presente divulgación, los procedimientos quirúrgicos se pueden simplificar y el tiempo total de cirugía se puede disminuir utilizando las membranas de regeneración tisular divulgadas.

[0011] En algunas realizaciones, la presente divulgación puede permitir una reducción de la posibilidad de fibrosis y las complicaciones que surgen de los dispositivos de sujeción/fijación que se utilizan actualmente durante la regeneración de tejidos, tales como suturas y clips.

[0012] En algunas realizaciones acordes con la presente divulgación, la autoadherencia de una membrana de regeneración tisular con adherencia mínima a materia circundante o adyacente, por ejemplo, tejido, puede facilitar de manera significativa la administración de la membrana de regeneración de tejido y, por consiguiente, la regeneración general del tejido. Esto puede dar lugar a más control, adaptabilidad y flexibilidad a cirujanos debido a que el cirujano puede ser capaz de ajustar la posición de la membrana durante la cirugía para rodear/sostener el tejido dañado. El cirujano puede ser capaz de ajustar la posición de la membrana múltiples veces en lugar de una única vez (debido a la actual exigencia de fijar la membrana sobre el tejido dañado con suturas u otros dispositivos de fijación).

[0013] En algunas realizaciones la presente divulgación puede proporcionar la capacidad de autoadherencia a la membrana de regeneración tisular mediante la adición de una capa superficial de un material de hidrogel biocompatible. En algunas realizaciones de ejemplo, el material de hidrogel puede mostrar propiedades de adherencia celular bajas y puede añadir efectos de volumen mínimos, si los hay, a la membrana de regeneración de tejidos.

[0014] En algunas realizaciones, la membrana de regeneración tisular se puede modificar (química o físicamente) para aceptar el material de hidrogel biocompatible. En algunas realizaciones, la membrana de regeneración tisular puede ser capaz de unirse a un material que es un material polianiónico y/o policatiónico.

[0015] En una realización de ejemplo acorde con la presente divulgación, una membrana de regeneración de tejidos se trata con el polímero hidrófilo para proporcionar una superficie adherente y lubricante para la membrana de regeneración tisular. En una realización de ejemplo, la membrana de regeneración tisular puede ser una membrana protectora de nervio. En algunas realizaciones acordes con la presente divulgación, se puede mejorar el deslizamiento de la membrana en relación con la materia circundante o adyacente, por ejemplo, tejido, y se pueden reducir acoplamientos de tejido blando a la membrana. La lubricación puede aumentar también para el cirujano las opciones de una temprana o tardía movilización.

[0016] El material de hidrogel biocompatible incluye ácido hialurónico. El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano aniónico no sulfatado ampliamente distribuido a lo largo de los tejidos conectivos, epiteliales y nerviosos. El ácido hialurónico sinovial humano oscila entre aproximadamente 3 y 7 millones de Daltons por molécula. En algunas realizaciones, el uso del ácido hialurónico puede mejorar las características de remodelación de la membrana.

[0017] En una realización de ejemplo, la presente divulgación puede emplear la unión del material de hidrogel biocompatible a la membrana de regeneración de tejidos. En una realización de ejemplo, la presente divulgación puede proporcionar la unión covalente del material de hidrogel biocompatible con la membrana de regeneración de tejidos. Esto se puede conseguir utilizando una membrana de regeneración de tejidos que posea enlaces químicos en la superficie exterior de la membrana que permitirán su unión covalente con el material de hidrogel biocompatible. Algunas realizaciones acordes con la presente divulgación pueden proporcionar procedimientos de modificación de una membrana tisular para añadir grupos de enlaces químicos adecuados. En una realización de ejemplo, la membrana puede contener aminos primarias u otros grupos reactivos de aldehídos que se pueden unir de manera covalente con los grupos de unión adecuados sobre el material de hidrogel biocompatible. El material de hidrogel biocompatible se puede incorporar en la membrana de regeneración de tejidos subyacente mediante la interpenetración de las cadenas poliméricas, por ejemplo, unión física. La unión de la membrana de regeneración de tejidos y el material de hidrogel biocompatible puede contemplar una sujeción más fuerte del recubrimiento sobre la membrana de la que sería posible con los recubrimientos no adherentes.

[0018] Adicionalmente, el material de hidrogel biocompatible puede proporcionar lubricación a la membrana en lo que se refiere al material circundante o adyacente, por ejemplo, tejido, debido a su naturaleza hidrófila.

[0019] Algunas realizaciones acordes con la presente divulgación pueden proporcionar la incorporación de regiones con superficie policatiónica y polianiónica sobre la superficie de la membrana de regeneración de tejidos. Estas regiones pueden formar complejos de polielectrolitos cuando entran en contacto entre sí. Esta interacción entre grupos cargados positivamente y negativamente puede proporcionar la adherencia de la membrana a sí misma (por ejemplo, con solo adherencia limitada a tejido circundante en algunas realizaciones).

[0020] La presente divulgación puede tener diferentes grados de recubrimiento de la superficie polianiónica y el policatiónica sobre la membrana de regeneración de tejido. Los niveles de recubrimiento que oscilan de 1:99 polianiónica/catiónica y 99:1 polianiónica/catiónica forman parte del alcance de la presente divulgación. En una realización de ejemplo, se puede utilizar el recubrimiento polianiónico sobre la mayor parte de la zona de membrana. Esto puede permitir la adherencia con las regiones policatiónicas y también un grado alto de lubricación con respecto al tejido al que se puede aplicar la membrana de regeneración tisular, debido a la fricción y/o adherencia disminuidas de la membrana al material circundante o adyacente, por ejemplo, tejido, a la vez que se permite que la membrana se adhiera a sí misma.

[0021] La presente divulgación puede proporcionar procedimientos de aplicación del material de hidrogel a la membrana de regeneración de tejido.

[0022] La presente divulgación puede proporcionar beneficios para todos los tipos de la regeneración tisular. Los tipos de tejido que pueden ser adecuados para la presente invención incluyen tejido nervioso, tejido de músculo, tendones, ligamentos, tejido cutáneo, tejido cardíaco, tejido vascular, tejido de duramadre, tejido de fascia, tejido seroso que envuelve los órganos o periostio.

[0023] La presente invención no se limita al uso en humanos y también es compatible con el uso veterinario.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0024]

La Figura 1 es un ejemplo ilustrativo de la estructura 2 de «aldehído AH».

La Figura 2 es un ejemplo ilustrativo de aldehídos creados en el esqueleto del polímero de hidrogel.

La Figura 3 es un ejemplo ilustrativo de residuo de imina (un motivo de aldehído unido de manera no covalente) reducido con agentes reductores suaves.

La Figura 4 es un ejemplo ilustrativo de complejación de polielectrolito que puede tener lugar cuando un polímero cargado positivamente interactúa de manera iónica con un polímero cargado negativamente para dar lugar a un sólido/gel.

La Figura 5 es un ejemplo ilustrativo de complejo de polímero de hidrogel/membrana y polímero policatiónico.

La Figura 6 es un gráfico que muestra la evaluación experimental del coeficiente de fricción estática de varias muestras de prueba.

La Figura 7 es un gráfico que muestra la evaluación experimental del coeficiente de fricción estática de varias muestras de prueba de acuerdo con una realización de ejemplo.

La Figura 8 es un gráfico que muestra la evaluación experimental del coeficiente de fricción estática de varias muestras de prueba de acuerdo con una realización de ejemplo.

La Figura 9 es un gráfico que muestra la evaluación experimental del coeficiente de fricción estática de varias muestras de prueba de acuerdo con una realización de ejemplo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES DE EJEMPLO

[0025] A continuación, se proporcionará una descripción de realizaciones acordes con la presente divulgación. Se espera que la presente divulgación pueda tener muchas otras formas y figuras, por lo tanto, la siguiente divulgación pretende ser ilustrativa y no limitativa y el alcance de la divulgación se debería determinar mediante la referencia a las reivindicaciones adjuntas.

[0026] Los materiales de hidrogel incluyen los polímeros polianiónicos, ácido hialurónico y alginato reivindicados. Típicamente, estos materiales son polisacáridos altamente hidrófilos con un grado relativamente alto de biocompatibilidad debido a que ambos materiales son elementos de la matriz extracelular original. Los polímeros adecuados pueden adherirse de manera deficiente a células. Típicamente, las membranas celulares pueden tener un potencial de carga negativa (los valores típicos para la mayoría de las células se encuentran en el intervalo entre -40 y -80 mV), y, por lo tanto, los polímeros cargados negativamente, tales como ácido hialurónico o equivalentes del mismo, por lo general no se adherirán (o solamente de manera débil) al tejido celular. Adicionalmente, este puede ser uno de los medios mediante el cual se puede generar la ventaja de lubricación del polímero de hidrogel.

[0027] El ácido hialurónico puede tener interacciones complejas impulsadas por el peso molecular. En determinadas realizaciones, el ácido hialurónico con alto peso molecular puede proporcionar una adherencia anticelular y también puede bloquear y/o inhibir la migración celular. Esto puede generar una barrera adicional para el tejido dañado. En otras realizaciones, el ácido hialurónico con peso molecular bajo puede actuar como un factor proangiogénico.

[0028] Los materiales poliméricos aniónicos adicionales se pueden seleccionar entre, pero no están limitados a, condroitina, celulosa oxidada, en particular, celulosa oxidada no regenerada (en donde el grado de la celulosa oxidada contiene grupos de ácido carboxílico y aldehído); heparina y versiones sulfatadas de los polímeros anteriores y combinaciones de los mismos.

[0029] Los materiales poliméricos catiónicos adicionales se pueden seleccionar entre, pero no se limitan a, polilisina, poliornitina, polihexametilen biguanida (PHMB), polietilenimina (PEI), dietilaminoetil-dextrano (DEAE-dextrano), poli(amidoamina) (PAMAM) y versiones de amonio cuaternario de los polímeros anteriores y combinaciones de los mismos.

[0030] Las membranas de regeneración de tejidos adecuadas para ser utilizadas en relación con la presente divulgación se pueden preparar a partir de tejido humano que incluye tejido de cadáver, tejido de animales, tales como, pero no limitados a, tejido porcino y tejido rumiante, tejido de placenta, tejido de células madre o combinaciones de los mismos. De acuerdo con otras realizaciones, se pueden utilizar varias membranas de regeneración tisular adicionales y/o alternativas, que incluyen ambos materiales naturales, así como materiales sintéticos, tales como, pero no limitados a, membranas de colágeno tejido o no tejido, policaprolactona o fibras de ácido poliláctico.

[0031] Las membranas acordes con la presente divulgación pueden ser capaces de aceptar el material de hidrogel a través de diferentes procedimientos. Uno de dichos procedimientos puede incluir proporcionar enlaces covalentes entre grupos reactivos de aldehído y aminas primarias. Los materiales policationicos también se pueden unir a la membrana mediante unión covalente u otros procedimientos conocidos.

[0032] Las realizaciones acordes con la presente divulgación pueden utilizar los procedimientos de oxidación para romper una fracción de los anillos heterocíclicos en el esqueleto de polisacárido del material de hidrogel (tal como en el ácido hialurónico) lo que genera dos motivos de aldehídos, en donde el polímero en sí se puede conservar a través un enlace éter del esqueleto original.

[0033] Los agentes de oxidación de ejemplo adecuados pueden incluir peryodato de sodio y tetraacetato de plomo. Alternativamente, el grupo de alcohol primario se puede oxidar parcialmente hasta un aldehído mediante el uso de un catalizador TEMPO o químicas equivalentes.

[0034] La Figura 1 es una representación de un monómero de ácido hialurónico oxidado en la preparación de un enlace a una amina primaria sobre la superficie de membrana (por ejemplo, un ejemplo de estructura de «aldehído HA»), consistente con una realización ilustrativa de ejemplo.

[0035] Algunas realizaciones acordes con la presente divulgación pueden utilizar polímeros de hidrogel con diferentes grados de sustitución. Un nivel ilustrativo de ejemplo de sustitución puede ser de aproximadamente el 5 %. Los niveles de sustitución entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 100 % se incluyen en el alcance de la presente divulgación.

[0036] Tal como se muestra en la Figura 2 los aldehídos creados en el esqueleto del polímero de hidrogel, tal como el ácido hialurónico mostrado anteriormente, pueden reaccionar fácilmente con grupos aminas libres presentes en las membranas basadas en proteínas dando lugar a un anclaje del polímero de ácido hialurónico a la membrana a través de enlaces imina. Otros enlaces de unión se incluyen en el alcance de la presente divulgación. Los ejemplos de otros enlaces incluyen enlaces peptídicos, de éteres, ésteres y disulfuros a través de diferentes químicas.

[0037] A continuación, el residuo de imina (el motivo de aldehído unido de manera no covalente) se puede reducir con los agentes reductores suaves, tales como un cianoborohidruro, tri-acetoxi-borohidruro o borohidruro (especialmente las sales de sodio de estos iones), tal como se muestra en la Figura 3. De manera alternativa, incluso agentes reductores más suaves, tales como foramida, zinc sólido, ácido ascórbico, tiosulfato de sodio y ditionito de sodio, pueden ser útiles en determinados casos. La reducción de la imina puede ayudar a eliminar el color asociado (por ejemplo, normalmente un marrón rojizo) y aumentar la estabilidad.

[0038] Las condiciones de la reacción se pueden monitorizar cuidadosamente y utilizar para limitar la modificación del polímero de hidrogel y la membrana y, específicamente, en las zonas de cada material tratado con el polímero.

[0039] Algunas realizaciones acordes con la presente divulgación pueden proporcionar enlaces entre el material de hidrogel y la membrana de regeneración de tejido. Determinadas realizaciones pueden tener un grado más alto de enlaces entre los dos componentes. En una realización ilustrativa de ejemplo, un nivel de enlace puede ser aproximadamente cada monómero (100 % de modificación) con respecto a cada millar de monómeros (0,1 % de modificación) en el polímero. Otras realizaciones tendrán enlaces de aproximadamente uno en cada veinte (5%) a uno en cada cinco (20%).

[0040] Otras técnicas de unión entre el material de hidrogel y la membrana se incluyen en el alcance de la presente divulgación. El material de hidrogel se puede injertar sobre la superficie de membrana utilizando otras técnicas de unión conocidas. Las posibles técnicas incluyen, pero no se limitan a, éster de EDC/NHS, unión de sulfhidrilo/disulfuro, reacción de tio-cna, maleimida, epóxido, imidoéster, cualquier química «click» o combinaciones de los mismos.

[0041] EDC (1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida) es un agente reticulante de longitud cero utilizado para acoplar grupos carboxilo o fosfato a aminas primarias. Se puede utilizar EDC para formar enlaces de amida. Para aumentar la estabilidad de la EDC, se puede utilizar N-hidroxisuccinimida (NHS) o N-hidroxisulfoxuccinimida (sulfo-

NHS). La adición de sulfo-NHS puede estabilizar el intermedio que reacciona con aminas convirtiéndolo en un éster sulfo-NHS que reacciona con aminas aumentando la eficiencia de reacciones de acoplamiento mediadas por EDC.

[0042] En una realización de ejemplo, similar a la química de la maleimida, se puede seguir con la oxidación del ácido hialurónico (descrita previamente) hasta que los aldehídos se convierten en ácidos carboxílicos. Debido a la localización espacial cercana de los dos ácidos carboxílicos, pueden imitar la actividad en la química de la maleimida, a través de la cual los dos restos de ácido carboxílico se acoplan a un único carbono central y generan un enlace iónico anormalmente fuerte con una amina.

[0043] Las membranas con grupos reactivos con aldehídos, tales como aminas primarias, aminas terciarias, aminas cuaternarias o sustituyentes con propiedades químicas similares, se pueden incluir en la presente divulgación. Estas membranas pueden reaccionar de manera similar con materiales de hidrogel formando enlaces con los grupos aldehído o sustituyentes de unión equivalentes para formar un material de membrana/polímero de hidrogel adecuado para ser utilizado como una membrana de regeneración de tejidos, tal como se describe en el presente documento.

[0044] Adicionalmente, se puede obtener la unión física sumergiendo la membrana en un sol-gel antes del secado, lo que da lugar a una red de polímero interpenetrante en una escala micro o macro (membrana de base e hidrogel).

[0045] Existen diferentes procedimientos que se pueden utilizar para preparar el complejo de polímero de hidrogel-membrana acorde con la presente divulgación.

[0046] En una realización de ejemplo, se puede sumergir la membrana en una solución de polímero de hidrogel antes del secado y la esterilización. Tras la hidratación, el polímero de hidrogel puede estar presente en la superficie de la membrana, así como en la mayor parte de la membrana y puede proporcionar una funcionalidad similar, tal como se describe en el presente documento (adherencia y/o lubricación), pero no puede estar unido de manera covalente a la membrana. Esto puede permitir la retención del polímero de hidrogel en la superficie de la membrana y puede facilitar la migración y la difusión del polímero de hidrogel alrededor de la membrana. En dicha realización de ejemplo, no se necesita ninguna especie reactiva entre el polímero de hidrogel y la membrana, debido a que la interacción de unión puede ser el entrelazado físico de las cadenas de polímero. Cuando está presente el alginato, se puede aumentar adicionalmente este efecto de entrelazado físico introduciendo iones de calcio para reticular con iones el componente de polímero.

[0047] En otra realización de ejemplo ilustrativa, antes de la complejación con la membrana, se puede oxidar parcialmente el polímero de hidrogel para crear grupos reactivos con determinados monómeros de la cadena polimérica. En una realización, se puede oxidar el ácido hialurónico con peryodato de sodio para crear grupos aldehídos reactivos en la cadena polimérica. A continuación, los grupos aldehído pueden reaccionar con grupos de aminas primarias en una membrana basada en tejido formando enlaces imina y un complejo de membrana/polímero de hidrogel. A continuación, se pueden reducir los grupos reactivos restantes (aldehídos) hasta grupos alcohol. Los agentes reductores adecuados de ejemplo pueden incluir, pero no se limitan a, cianoborohidruro de sodio. Otros agentes reductores que se pueden utilizar en relación con la presente divulgación, en determinados casos, pueden incluir triacetoxiborohidruro de sodio (especialmente las sales de sodio de estos iones), foramida, zinc sólido, ácido ascórbico, tiosulfato de sodio y ditionito de sodio.

[0048] En una realización adicional acorde con la presente divulgación, se puede añadir adicionalmente el polímero policatiónico en la parte superior de, al menos, una parte del complejo de polímero de hidrogel polianiónico/membrana. Alternativamente, se puede invertir el orden de aplicación (por ejemplo, polímero policatiónico, a continuación, polianiónico).

[0049] La complejación de polielectrolitos puede tener lugar cuando un polímero cargado positivamente interactúa de manera iónica con un polímero cargado negativamente para generar un sólido/gel. Esto puede tener lugar con quitosano y ácido hialurónico bajo condiciones fisiológicas, tal como se muestra, en general, en la Figura (no de acuerdo con la invención reivindicada).

[0050] El hialuronato modificado para incluir grupos aldehído (tales como formil hialuronato de sodio, que se muestra en la Figura 5) puede reaccionar sucesivamente con la membrana y, a continuación, con el quitosano (no de acuerdo con la invención reivindicada). Esto puede crear enlaces imina entre el ácido hialurónico y la superficie de la membrana (y también sobre la mayor parte de la membrana) y también enlaces imina entre el quitosano y la membrana con la superficie modificada por el ácido hialurónico. También puede existir una complejación de polielectrolitos. La Figura 5 representa, en general, una realización acorde con la presente divulgación, que incluye la complejación de polímero de hidrogel-membrana y polímero policatiónico.

[0051] No todos los grupos ácido carboxílico y amina primaria se ionizarán de manera adecuada bajo condiciones fisiológicas. Puede ser necesario utilizar reactivos para ajustar el pH u otras cualidades de la solución de la formación para proporcionar las condiciones de reacción necesarias. Los grupos de aldehído residuales de hidrogeles, tales como ácido hialurónico oxidado, pueden neutralizarse, si se desea, mediante una variedad de procedimientos químicos. En una realización de ejemplo, se pueden reducir los aldehídos hasta grupos alcohol mediante la reacción

con un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio. En determinados casos, otros agentes reductores adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio (especialmente las sales de sodio de estos iones), foramida, zinc sólido, ácido ascórbico, tiosulfato de sodio y ditionito de sodio.

[0052] En algunas realizaciones de ejemplo ilustrativas adicionales, se puede llevar a cabo la neutralización con una amina de molécula pequeña, por ejemplo, glicina, que genera como resultado enlaces imina adicionales o agentes reductores basados en azufre, tales como bisulfito de sodio o ditionito de sodio, que generan aductos de bisulfito. La ventaja adicional de los aductos de bisulfito puede ser que pueden participar en la formación de complejos de polielectrolitos.

[0053] El peso molecular de los polímeros de policación y polianión puede influir en la fuerza de unión del complejo de membrana-polímero. Especialmente, los pesos moleculares más grandes se pueden correlacionar con mayor interacción y fuerza de unión. Los pesos moleculares de ejemplo del polímero polianiónico oscilan entre 10.000 Da y más de 4.000.000 Da. En algunas realizaciones, los pesos moleculares del polímero polianiónico oscilan entre 1.000.00 y 2.000.000 Da. Los pesos moleculares de ejemplo del polímero policaciónico oscilan entre 10.000 Da y más de 4.000.000 Da. En algunas realizaciones, los pesos moleculares del polímero policaciónico oscilan entre 80.000 y 120.000 Da. Adicionalmente, se pueden utilizar también polímeros ramificados o reticulados con peso molecular aumentado.

[0054] En lo que se refiere al ácido hialurónico en particular, el peso molecular puede ser una característica importante de las interacciones celulares/biocompatibilidad del complejo de polímero-membrana. El ajuste del grado de sustitución, tal como el número de aldehídos por molécula, puede influir en el tamaño promedio de los fragmentos de ácido hialurónico que forman el complejo, en algunas realizaciones, los pesos moleculares en el intervalo superior o igual a aproximadamente 1000k Daltons se puede asociar con la prevención de inflamación y migración celular. Los fragmentos con peso molecular más pequeño, en particular los polímeros con pesos moleculares inferiores a aproximadamente 10k Daltons, se pueden asociar con la estimulación de angiogénesis y cicatrización de heridas. Estos polímeros con peso molecular inferior se pueden asociar también con la inflamación aumentada. En algunas realizaciones, los polímeros con peso molecular más grande pueden proporcionar ventajas de bioregeneración en vista de muchas enzimas que son comunes en el entorno extracelular, que puede seguir con la reducción del tamaño del fragmento del polímero.

[0055] Adicionalmente, en algunas realizaciones, las moléculas modificadas con aldehído con peso molecular superior pueden tener radios hidráulicos más grandes lo que puede permitir que el polímero tenga un grado superior de interacción y unión con la superficie de membrana. En cambio, en algunas situaciones, los polímeros con peso molecular inferior penetran en la membrana hasta un grado superior.

[0056] Acorde con lo que se mencionó anteriormente, de manera general, la presente divulgación puede proporcionar, en general, membranas de regeneración de tejidos que pueden ser autoadherentes de manera exclusiva (es decir, la membrana de regeneración de tejidos se puede adherir a sí misma), a la vez que muestra poca adherencia a material circundante o adyacente, por ejemplo, tejido y/o que proporciona incluso un efecto lubricante y/o coeficiente de fricción relativamente bajo entre la membrana de regeneración de tejidos y material circundante o adyacente, por ejemplo, tejido. En algunas implementaciones, la membrana de regeneración de tejido puede incluir regiones con superficie polianiónica y regiones con superficie policaciónica en la membrana de regeneración de tejido. En algunas implementaciones, estas regiones con superficie polianiónica y policaciónica pueden formar complejos de polielectrolitos cuando entran en contacto una con la otra. La interacción entre grupos cargados positivamente y negativamente puede proporcionar una adherencia preferencial de la membrana de regeneración de tejido a sí misma, con una adherencia limitada, si la hay, al material circundante o adyacente, por ejemplo, tejido. En algunas implementaciones, las regiones con superficie polianiónica pueden actuar como una capa lubricante para la membrana de regeneración de tejido con respecto a, por ejemplo, tejido circundante o adyacente (es decir, tejido que entra en contacto con la membrana de regeneración de tejido). En algunas realizaciones cuando actúan como una capa lubricante, las regiones con superficie polianiónica pueden disminuir la fricción y/o adherencia de la membrana de regeneración de tejido con, por ejemplo, el tejido circundante (es decir, tejido que entra en contacto con la membrana de regeneración de tejido), a la vez que todavía permite la adherencia de la membrana de regeneración de tejido a sí misma. Tal como se señala de manera general anteriormente, en algunas realizaciones de ejemplo, puede tener lugar la complejación de polielectrolitos cuando un polímero cargado positivamente interactúa de manera iónica con un polímero cargado negativamente que puede, en algunas implementaciones, dar lugar a un material sólido y/o de gel. En algunas realizaciones de ejemplo, la complejación de polielectrolitos puede tener lugar entre un polímero policaciónico que incluye quitosano y un polímero polianiónico que incluye ácido hialurónico bajo condiciones fisiológicas. Tal como se indica anteriormente, se pueden utilizar otros polímeros policaciónicos y polímeros polianiónicos adecuados para conseguir la acción deseada.

[0057] La lubricidad de formulaciones de ejemplo se evaluó de manera experimental analizando el coeficiente estático de fricción de una membrana de prueba tratada con formulaciones de muestra contra una lámina de celulosa. Con los fines de experimentación, se utilizó una lámina de submucosa de intestino delgado (SIS, *small intestine submucosa*) acorde con AxoGuard Nerve Protector, disponible en la Axogen Corporation, como una membrana de prueba y se utilizó papel de impresión como un sustrato de lámina de celulosa para estimular el tejido. La membrana de SIS se

utilizó tal como es (no se aplicó la formulación de prueba) y con diferentes formulaciones que incluían ácido hialurónico, ácido algínico y/o sulfato de condroitina. Esta membrana de SIS (tal como es y/o tratada con una formulación de prueba) se hidrató durante aproximadamente 15 segundos en solución salina (aproximadamente 0,9 % de NaCl en peso) que contenía cloruro de calcio a una concentración fisiológica (aproximadamente 1,3 mM) y se envolvió alrededor de un bloque de metal. La membrana de SIS (tratada y no tratada) se colocó en la parte superior de la lámina de celulosa sumergida en la solución salina y de cloruro de calcio y se acopló al bloque un soporte de masa colgante utilizando un sistema de tracción con cuerda. Se añadieron pequeñas cantidades de masa (en forma de agua) al soporte de masas utilizando una pipeta hasta el punto en el que el bloque (que incluye la membrana de SIS colocada frente a la lámina de celulosa) empezó a deslizarse por la lámina de celulosa. Se registró el peso del soporte de masa más el agua añadida y se calculó el coeficiente de fricción estática como: coeficiente de fricción estática = masa (colgante) / masa (bloque pesado). Se llevaron a cabo las evaluaciones del coeficiente de fricción estática en el día 0 con la membrana de SIS (no tratada y tratada) hidratada durante aproximadamente 15 segundos en la solución salina que incluía cloruro de calcio y se analizaron frente a la superficie de celulosa. También se llevaron a cabo las evaluaciones del coeficiente de fricción estática en el día 1 con la membrana de SIS (no tratada y tratada) que se dejó en remojo en la solución salina que incluía cloruro de calcio durante un periodo de 24 horas a 4 grados C.

[0058] Se prepararon las muestras de prueba de diferentes formulaciones de prueba sumergiendo membranas de SIS de aproximadamente 3,5 x 5 cm en un tubo cónico de 50 ml que contenía aproximadamente 40 ml de las formulaciones deseadas a 4 grados C durante aproximadamente 27 horas. Después de 27 horas, se extrajeron las membranas de las formulaciones y se colocaron sobre una lámina Tyvek y se cubrieron con otra lámina Tyvek. A continuación, las membranas se colocaron en un horno al vacío y se cubrieron con un conjunto conformable a una presión de 15 mbar y 35 grados C durante la noche para permitir la formación de una capa fina seca de la formulación de lubricante. Se añadieron dos capas de almohadillas de silicona (con un grosor de aproximadamente 5 mm cada una) en la parte superior de las láminas Tyvek para mantener las membranas planas durante el secado. Se eliminó el exceso de lubricante seco de los bordes de las membranas. A continuación, las membranas se almacenaron en recipientes herméticos y se guardaron a 4 grados C hasta su utilización.

[0059] Las composiciones sometidas a pruebas en las Figuras 6-7 y la tabla 1 no son acordes a la invención reivindicada.

[0060] Tal como se muestra en la Figura 6, el ácido hialurónico demostró una reducción superior en el coeficiente de fricción estática que el alginato en comparación con SIS no tratada. Sin embargo, el alginato demostró una mejor retención de propiedades lubricantes, tal como se muestra mediante una comparación de los resultados del día 0 frente a los resultados del día 1. Tanto el ácido hialurónico como el alginato demostraron mayores propiedades lubricantes que PVA como un material de referencia. Adicionalmente, tal como se muestra en las Figuras 7 y la Tabla 1 a continuación, el ácido hialurónico con peso molecular superior (HMW HA sometido a pruebas = 1,0-1,5 millones de Daltons) demostró una retención superior de propiedades lubricantes que el ácido hialurónico con peso molecular más bajo (LMW HA sometido a pruebas = 0,8-1,0 millones de Daltons), tal como se muestra mediante una comparación de los resultados del día 0 frente a los resultados del día 1. Adicionalmente, un alginato con viscosidad más alta (MV ALG sometido a pruebas = 1320 MPA en una solución acuosa al 1 %) demostró una retención más larga de propiedades lubricantes en comparación con un alginato con viscosidad baja (LV ALG sometido a prueba = ≥ 2.000 CP en una solución acuosa al 2 %). Los resultados expuestos en un gráfico en la Figura 7 se refieren a los números de la formulación identificados en la Tabla 1.

Tabla 1. Coeficiente estático de fricción para formulaciones de prueba – El promedio del día 0 y el día 1.

		Promedio
1	SIS NO TRATADA (4L-2,0)	0,726
2	2% HA (LMW)	0,367
3	2% HA (HMW)	0,285
4	2% ALG (LV)	0,289
5	2% ALG (MV)	0,333

[0061] Acorde con algunas realizaciones de la presente divulgación, se pueden proporcionar membranas que tienen un grado relativamente alto de lubricidad a través de interpenetraciones físicas de los polímeros en el sustrato de membrana. Por ejemplo, el sustrato de membrana, tal como SIS u otro sustrato adecuado, se puede sumergir en una formulación de ácido hialurónico y alginato. El contenido de sólidos más alto de las soluciones puede dar lugar a una solución más viscosa que puede ser difícil de manipular y aplicar. Las membranas pueden exponerse a soluciones durante un tiempo suficiente para que los polímeros se difundan al menos parcialmente en la membrana. Este tiempo se verá influenciado por el peso molecular de los polímeros con pesos moleculares más altos difundiéndose más lentamente y el tamaño de los poros del sustrato de la membrana con poros más grandes necesitando menor tiempo de difusión. Sin embargo, en la mayoría de los casos, existirá un pequeño riesgo de aumentar la incubación de la solución más allá del tiempo mínimo. El disolvente y el pH de la solución del polímero deberían seleccionarse de tal modo que los polímeros sean solubles. Si se utiliza un polímero de gelificación iónica, se debería tener precaución para evitar el uso de calcio u otros cationes multivalentes durante el remojo debido a que la solución puede convertirse en un gel prematuramente. En el caso de 2 % de alginato con VM (viscosidad media) y 2 % de hialuronato en agua

con HMW (peso molecular alto), parece que la hidratación con la solución del polímero se lleva a cabo más rápidamente (por ejemplo, en un periodo de 20 minutos en algunas realizaciones), pero se puede extender hasta aproximadamente 27 horas a 4 °C para asegurar la consistencia y la saturación. Cuando se haya saturado la membrana con la formulación de ácido hialurónico y alginato hasta un grado deseado, se puede secar el sustrato de la membrana. En algunas realizaciones, el alginato puede proporcionar cierto grado de reticulación iónica en presencia de iones de calcio y/u otros cationes divalentes. Los ejemplos de fuentes de cationes divalentes incluyen, pero no se limitan a, cloruro de calcio, acetato de calcio, cloruro de magnesio y acetato de magnesio. En algunas realizaciones, la reticulación iónica puede mejorar la retención del ácido hialurónico y alginato a lo largo del tiempo y puede aumentar la lubricidad de la membrana tratada a lo largo del tiempo en comparación con las realizaciones con grados más bajos o no de reticulación iónica.

[0062] Con referencia a la Figura 8, se muestra una comparación de las formulaciones que incluyen una combinación de ácido hialurónico y alginato (Alg/HA) en el día 0 y el día 1. Adicionalmente, la comparación representada incluye un recubrimiento bicapa formado a partir de un recubrimiento inicial de ácido hialurónico y alginato aplicado al sustrato de la membrana (por ejemplo, SIS) con una capa adicional de ácido hialurónico aplicada sobre el recubrimiento inicial (Alg/HA + HA). Los recubrimientos con ácido hialurónico y alginato se pueden formar de una manera generalmente similar a la descrita anteriormente (por ejemplo, remojo de la SIS u otra membrana en una solución de la formulación deseada y posterior secado de la membrana recubierta). En una realización de ejemplo, se puede formar el recubrimiento bicapa sumergiendo la membrana seca que incluye el recubrimiento con ácido hialurónico y alginato en una solución de ácido hialurónico. La viscosidad de la solución para el segundo recubrimiento puede ser convenientemente suficientemente baja para permitir un recubrimiento uniforme de la membrana y puede limitar el contenido total de sólidos de la solución. Dado que la segunda capa de hidrogel solamente necesita interactuar con la 1ª capa de hidrogel y no necesita difundirse en el sustrato de membrana, se podría utilizar un periodo de incubación más corto. En un caso, se puede aplicar una solución al 2 % de hialuronato de sodio con alto peso molecular en agua durante aproximadamente 2 minutos, aunque se pueden utilizar otros periodos de tiempo para proporcionar un recubrimiento aceptable. Se evaluó el coeficiente de fricción estática de un modo que corresponde generalmente al protocolo de ensayo anterior. Tal como se muestra, la membrana recubierta con ácido hialurónico y alginato proporciona lubricidad mejorada (por ejemplo, en comparación con los recubrimientos con un único componente descritos con referencia a las Figuras 6 y 7 y la Tabla 1). Adicionalmente, la configuración de bicapa proporcionó un aumento adicional de la lubricidad. En algunas realizaciones, se puede proporcionar la lubricidad mejorada del recubrimiento con ácido hialurónico y alginato a lo largo del tiempo (por ejemplo, en comparación con recubrimientos con un único componente) mediante la liberación lenta de ácido hialurónico entrelazado entre el hidrogel de alginato. Adicionalmente, en algunas realizaciones, la lubricidad mejorada del recubrimiento bicapa puede surgir a partir de la lubricidad inicial proporcionada por la capa exterior de ácido hialurónico.

[0063] En referencia a la Figura 9, se muestra la lubricidad a lo largo del tiempo prolongado para los recubrimientos que incluyen los recubrimientos con ácido hialurónico y alginato descritos con referencia a la Figura 8. En la realización representada, las muestras se analizaron los días 0, 1, 3 y 5 después de la hidratación inicial, en la que un conjunto de muestras se analizó el día 0 y el día 1, y un segundo conjunto de muestras se analizaron el día 3 y el día 5. Cuando no se analizaron las muestras se almacenaron en soluciones al 0,9 % de NaCl con 1,3 mM de CaCl_2 a 4-8 °C. Tal como se muestra, la membrana recubierta con ácido hialurónico y alginato demostró una lubricidad significativamente mejorada a lo largo de un periodo de tiempo de pruebas prolongado en comparación con la muestra de control de SIS no tratada.

[0064] Continuado con lo mencionado anteriormente, en algunas realizaciones de ejemplo, se puede formar una membrana de regeneración de tejido a partir de más de una capa de un sustrato de membrana, tal como SIS. En una realización particular ilustrativa, la membrana de regeneración de tejido puede incluir 4 capas de SIS, sin embargo, se entenderá que se puede utilizar un número mayor o menor de capas (por ejemplo, 1-8 capas, 2-6 capas, 2-4 capas, etc., así como varios intervalos de capas adicionales incluidos). En una realización, las capas de SIS se pueden sumergir en una solución al 2 % de alginato y al 2 % de ácido hialurónico (por ejemplo, que se puede proporcionar en diferentes formas, tales como hialuronato de sodio), en la que las concentraciones de la solución indican un porcentaje en peso en relación con el peso total de la solución. Se entenderá que se pueden utilizar otras concentraciones de la solución y que la concentración relativa de alginato e hialuronato no tiene que ser la misma. El intervalo de concentraciones de alginato y ácido hialurónico puede oscilar entre -0,5 y 5 %, sin embargo, las combinaciones pueden estar limitadas por la solubilidad en el extremo superior del intervalo. La SIS en capas sumergida en la solución se puede secar posteriormente, dando lugar a un recubrimiento de ambos lados de la membrana de SIS en capas. El remojo con «sol» gel de la membrana puede proporcionar cierta interpenetración de las cadenas de polímero del alginato/ácido hialurónico y los colágenos de SIS. La exposición a iones de calcio, ya sea durante el proceso de fabricación y/o durante la hidratación posterior de la membrana de tejido de regeneración seca (por ejemplo, en el momento de su uso), puede reticular iónicamente el alginato, lo que puede ayudar con la retención de la capa de gel.

[0065] En algunas realizaciones la base de membrana de SIS puede proporcionar propiedades de manipulación deseadas. Por ejemplo, la membrana de regeneración de tejido se puede mover y manipular fácilmente en el campo quirúrgico. Adicionalmente, la membrana de SIS puede permitir la fijación de la membrana de regeneración de tejidos mediante suturas o clips. Adicionalmente, también puede tener lugar la remodelación de la SIS, similar a otros productos basados en SIS, y puede dar lugar a nuevas capas de tejido conectivo en los casos de utilización correcta.

[0066] Acorde con algunas realizaciones de la presente divulgación, el ácido hialurónico con alto peso molecular (por ejemplo, 1 millón de Dalton o superior) puede proporcionar una capa lubricante extremadamente biocompatible (por ejemplo, dado que la molécula de ácido hialurónico es exactamente/sustancialmente la misma que la que está presente en el tejido humano de manera natural). El alginato también puede proporcionar cierta lubricidad por sí solo. Adicionalmente, el alginato puede actuar como un polímero reticulado iónicamente que puede facilitar la retención del hialuronato en el sitio del implante durante un periodo más largo. La película de hidrogel que se forma puede actuar como una capa lubricante que reduce las fuerzas observadas por el tejido deslizando. El gel también puede actuar como una capa de barrera temporal y típicamente el gel se disuelve en un periodo desde días hasta semanas (por ejemplo, se disuelve en 7-10 días en algunas realizaciones). Esta barrera temporal puede generar al menos dos beneficios destacados. Primero, puede separar de manera física los tejidos durante la curación temprana, lo que puede prevenir las uniones tempranas de tejidos blandos que se puede desarrollar a lo largo del tiempo, especialmente cuando la herida en la que se utiliza la membrana de regeneración de tejidos para la conexión se feruliza, lo que impide el movimiento normal y el deslizamiento de tejido y puede aumentar el riesgo de uniones a tejidos blandos. Adicionalmente, la barrera temporal puede proporcionar un grado de autodimensionamiento del producto de envoltura del nervio (es decir, la membrana de regeneración de tejido), ya que la capa de gel es deformable. Por ejemplo, si un nervio se hincha después de retirar un torniquete o durante la curación temprana, la capa de gel puede "exprimirse" fuera del producto de envoltura nerviosa, lo que puede prevenir y/o reducir el grado de compresión del nervio (siempre que no se exceda el grosor de la capa de gel). Tanto el ácido hialurónico como el alginato son sustancialmente no adherentes a las células.

[0067] La membrana de regeneración de tejidos reivindicada proporciona una amplia gama de posibles beneficios y aplicaciones. Por ejemplo, la membrana de regeneración de tejidos puede ayudar a mantener los planos del tejido y el deslizamiento del tejido a largo plazo. Por ejemplo, este aspecto puede verse facilitado, al menos en parte, por la capacidad del STS de remodelarse en una nueva capa de tejido conectivo. Además, en algunas situaciones, una membrana de regeneración de tejidos acorde con la presente divulgación puede mejorar las opciones para la movilización temprana (por ejemplo, al reducir las fuerzas de fricción y reducir el riesgo de irritación o ruptura). Además, en algunas situaciones, una membrana de regeneración de tejidos acorde con la presente divulgación también puede mejorar las opciones para la movilización tardía (por ejemplo, al proporcionar una capa temporal que puede ayudar a prevenir la formación temprana de una unión mientras está ferulizada), dependiendo de las circunstancias quirúrgicas y las necesidades del paciente. En algunas implementaciones, una membrana de regeneración de tejidos acorde con la presente divulgación puede ayudar a prevenir y/o reducir la compresión del nervio si el nervio se hincha después de retirar un torniquete o durante la curación temprana, por ejemplo, por la deformación de la capa de gel. En algunas implementaciones, la lubricación proporcionada por una membrana de regeneración de tejidos acorde con la presente divulgación también puede ser "pegajosa" (comportamiento paradójico de algunos lubricantes, tales como fluidos adelgazantes por cizalladura), lo que puede ayudar en la colocación quirúrgica, ya que la membrana de regeneración de tejidos puede tender a permanecer donde está colocada (por ejemplo, al exhibir una alta viscosidad de cizallamiento cero), pero aún puede reducir las fuerzas de fricción (por ejemplo, al exhibir una baja viscosidad bajo cizallamiento). Las membranas de regeneración de tejidos acorde con la presente divulgación pueden proporcionar varios beneficios y ventajas adicionales.

REIVINDICACIONES

1. Membrana de regeneración de tejidos que comprende:
una membrana; y
5 al menos un recubrimiento de un polímero de hidrogel sobre al menos una parte de una superficie de la membrana, comprendiendo el polímero de hidrogel ácido hialurónico y alginato, en la que el recubrimiento del polímero de hidrogel proporciona uno o más de autoadherencia y lubricación a la membrana de regeneración de tejidos.
2. Membrana de regeneración de tejidos, según la reivindicación 1, en la que el polímero de hidrogel comprende
10 además un polímero polianiónico seleccionado del grupo que consiste en condroitina, celulosa oxidada, heparina, dermatán, versiones sulfatadas o modificadas de otro modo de los polímeros anteriores y combinaciones de los mismos en al menos una zona.
3. Membrana de regeneración de tejidos, según la reivindicación 1, en la que el polímero de hidrogel comprende
15 además un polímero policationico en al menos una zona.
4. Membrana de regeneración de tejidos, según la reivindicación 3, en la que el polímero policationico se selecciona del grupo que consiste en quitosano, polilisina, poliornitina, polihexametilenbiguanida, polietilenimina, dietilaminoetil-dextrano, poli(amidoamina), amonio cuaternario, versiones modificadas de otro modo de los mismos y combinaciones
20 de los mismos.
5. Membrana de regeneración de tejidos, según la reivindicación 3, en la que el polímero policationico comprende quitosano.
6. Membrana de regeneración de tejidos, según la reivindicación 1, en la que la membrana se selecciona del grupo
25 que consiste en tejido humano, tejido animal y combinaciones de los mismos.
7. Membrana de regeneración de tejidos, según la reivindicación 1, en la que la membrana se selecciona del grupo que consiste en tejido de cadáver humano, tejido placentario humano, tejido porcino, tejido de rumiantes, películas,
30 telas tejidas o no tejidas de polímeros naturales y sintéticos, y combinaciones de los mismos.
8. Membrana de regeneración de tejidos, según cualquier reivindicación anterior, en la que al menos parte del ácido hialurónico y el alginato interpenetran la membrana.
9. Membrana de regeneración de tejidos, según cualquier reivindicación anterior, en la que el polímero de hidrogel
35 disminuye el coeficiente de fricción estática cuando el polímero de hidrogel está en una condición hidratada.
10. Membrana de regeneración de tejidos, según cualquier reivindicación anterior, en la que dicho al menos un recubrimiento de un polímero de hidrogel está ubicado en ambos lados de la membrana.
40
11. Procedimiento para preparar una membrana de regeneración de tejidos, según cualquier reivindicación anterior, comprendiendo el procedimiento:
tratar la membrana con un reactivo para aumentar las regiones químicas activas sobre una superficie de la membrana;
tratar el polímero de hidrogel con un reactivo para aumentar las regiones químicas activas sobre el polímero de
45 hidrogel, y
combinar la membrana tratada con el polímero de hidrogel tratado para proporcionar una membrana de regeneración de tejidos.
12. Procedimiento, según la reivindicación 11, en el que se añade un agente reductor a la membrana de regeneración
50 de tejidos para estabilizar las regiones químicas activas de una o más de: la membrana tratada; y el polímero de hidrogel tratado.
13. Procedimiento para preparar una membrana de regeneración de tejidos, según cualquier reivindicación anterior, comprendiendo el procedimiento:
55 proporcionar la membrana;
sumergir la membrana en una solución que incluye el polímero de hidrogel, y
secar la membrana sumergida en la solución que incluye el polímero de hidrogel para proporcionar un recubrimiento al menos parcial de polímero de hidrogel seco sobre la membrana.
14. Procedimiento, según la reivindicación 13, en el que la solución que incluye el polímero de hidrogel comprende
60 ácido hialurónico en una concentración de entre 0,5 y 5 por ciento en peso con respecto al peso total de la solución, y alginato en una concentración de entre 0,5 y 5 por ciento en peso con respecto al peso total de la solución.
15. Procedimiento, según la reivindicación 13 o 14, en el que la membrana comprende una o más de: membrana
65 derivada de tejido, películas y telas tejidas o no tejidas de polímeros naturales y sintéticos.

16. Procedimiento, según la reivindicación 13 o 14, en el que la membrana incluye una lámina de submucosa del intestino delgado.

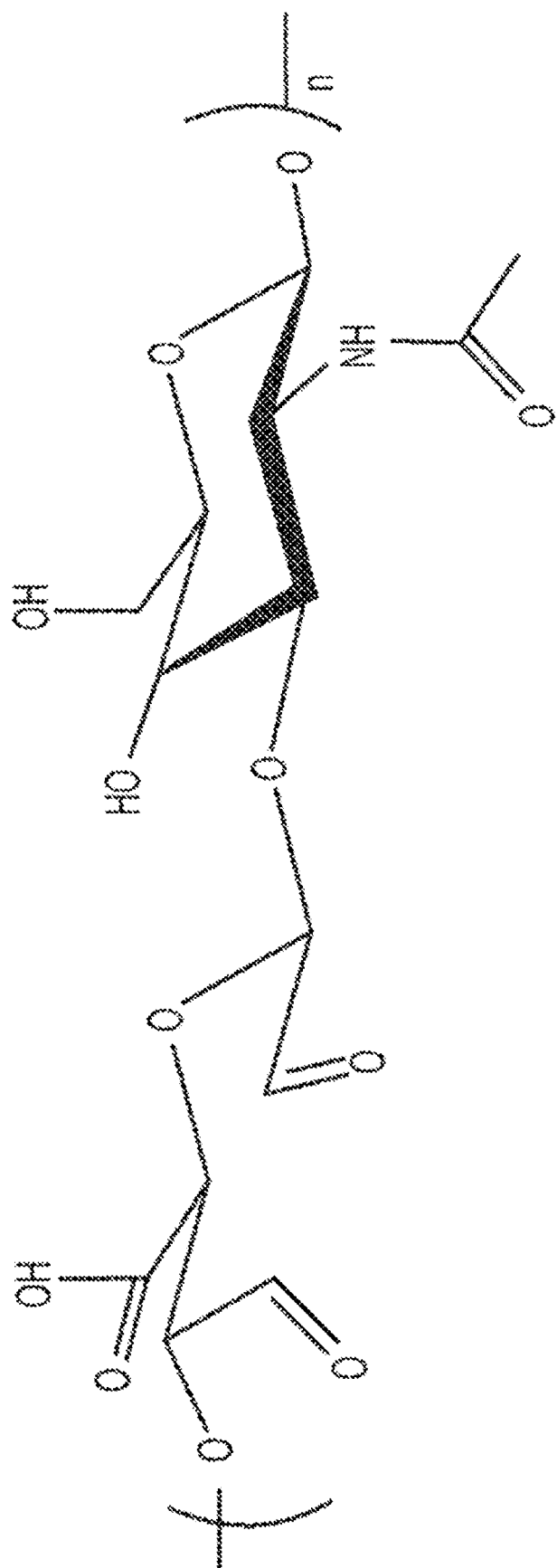


FIG. 1

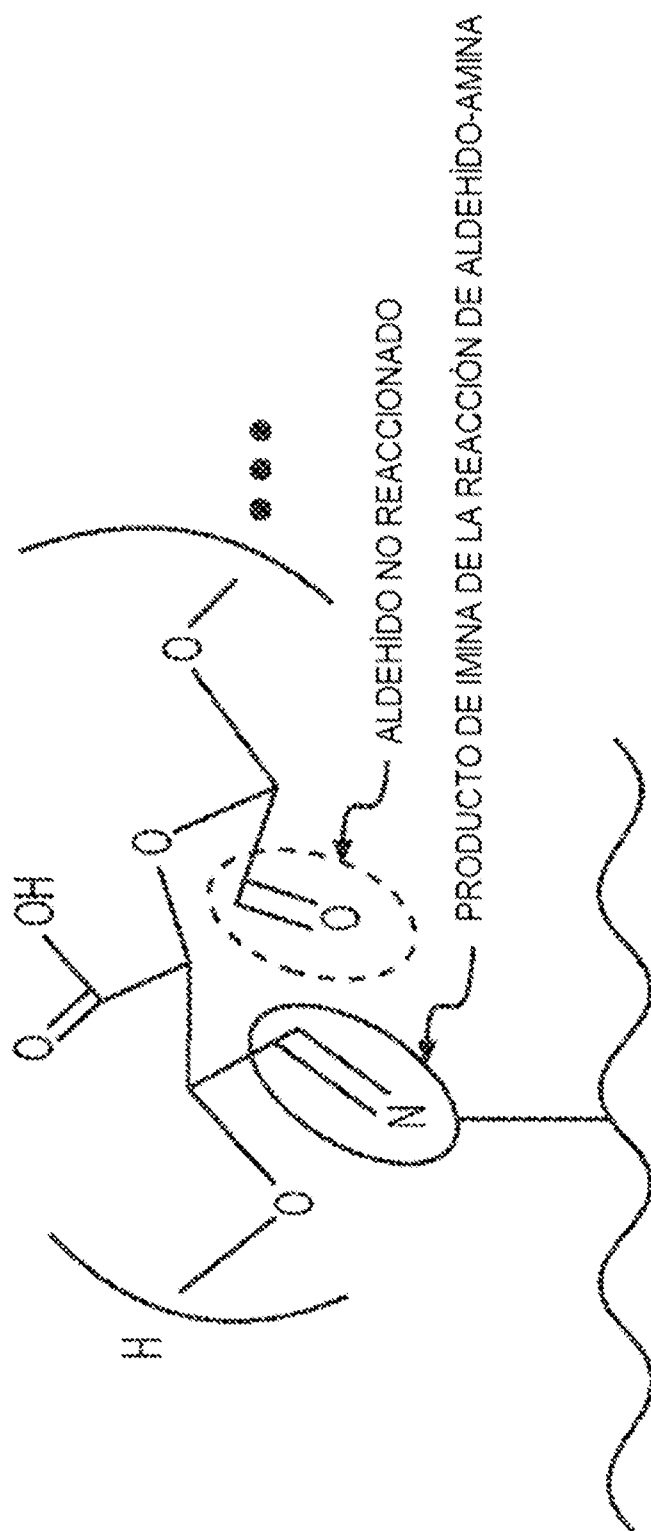


FIG. 2

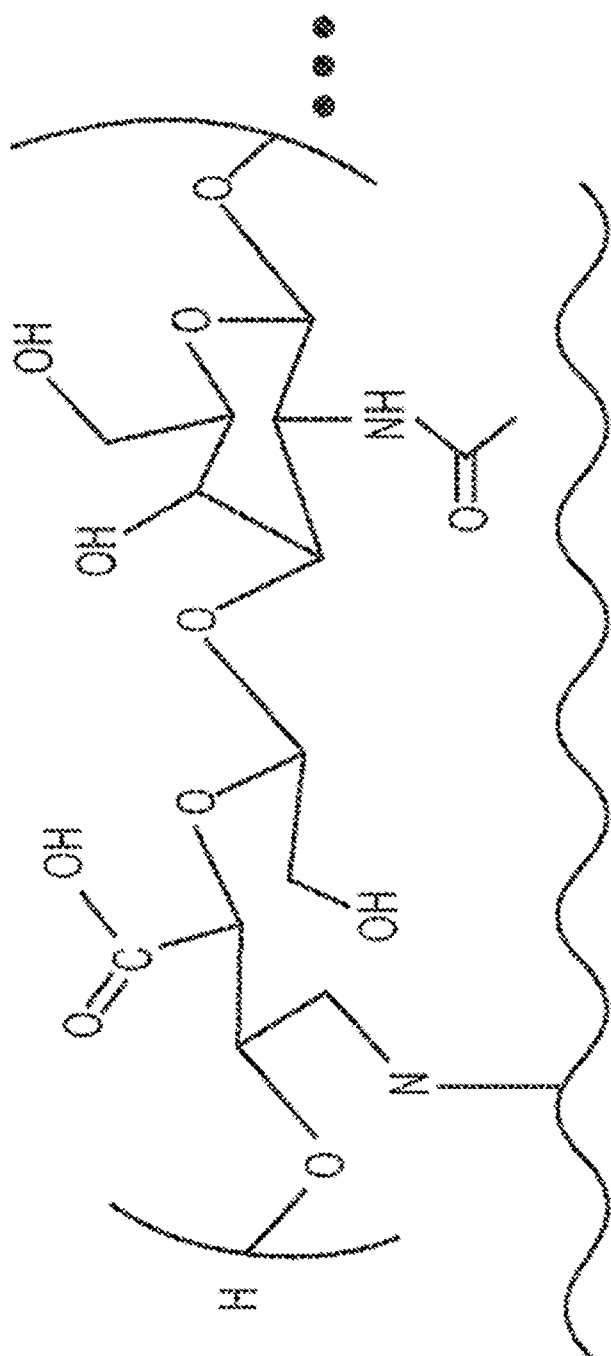


FIG. 3

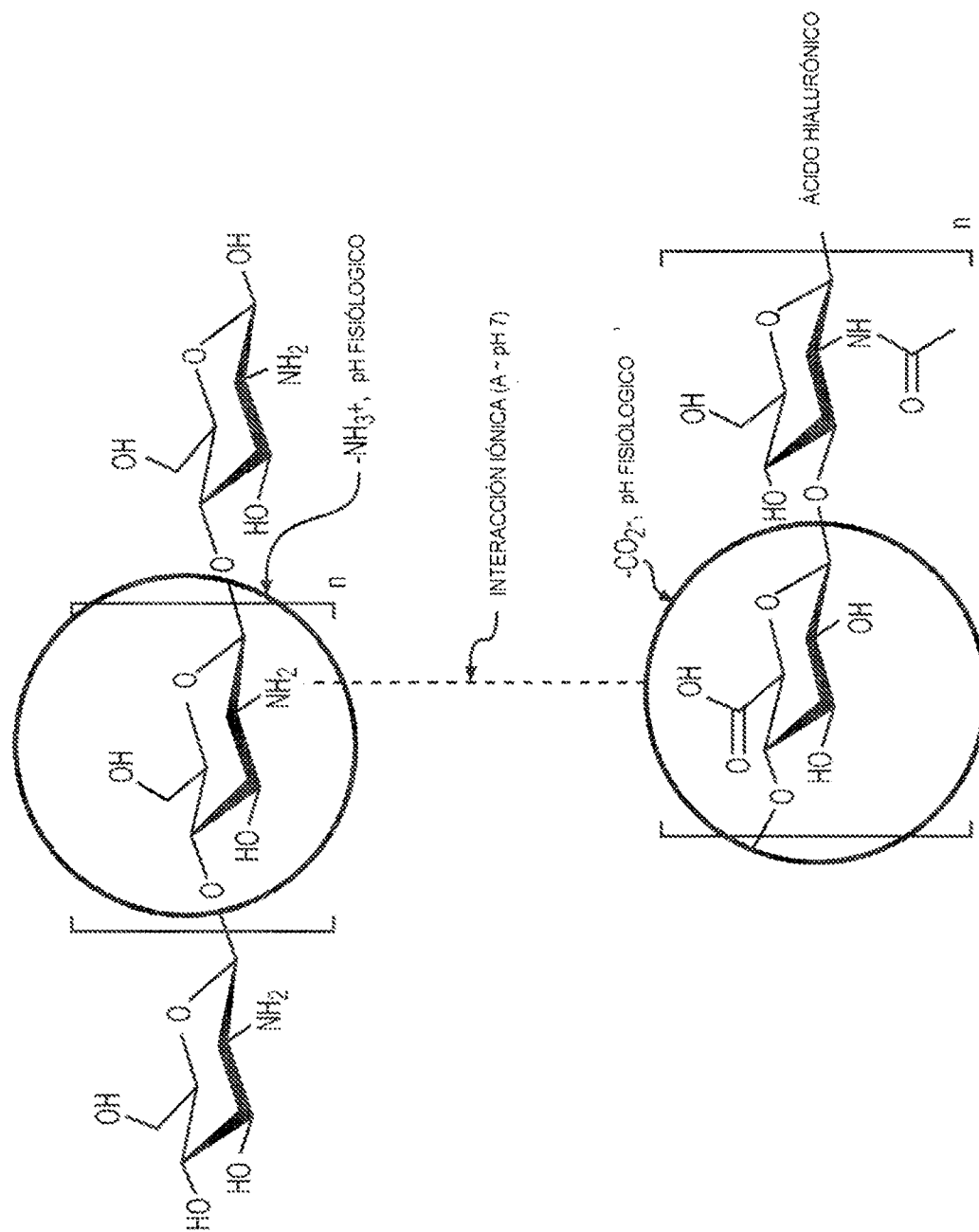


FIG. 4

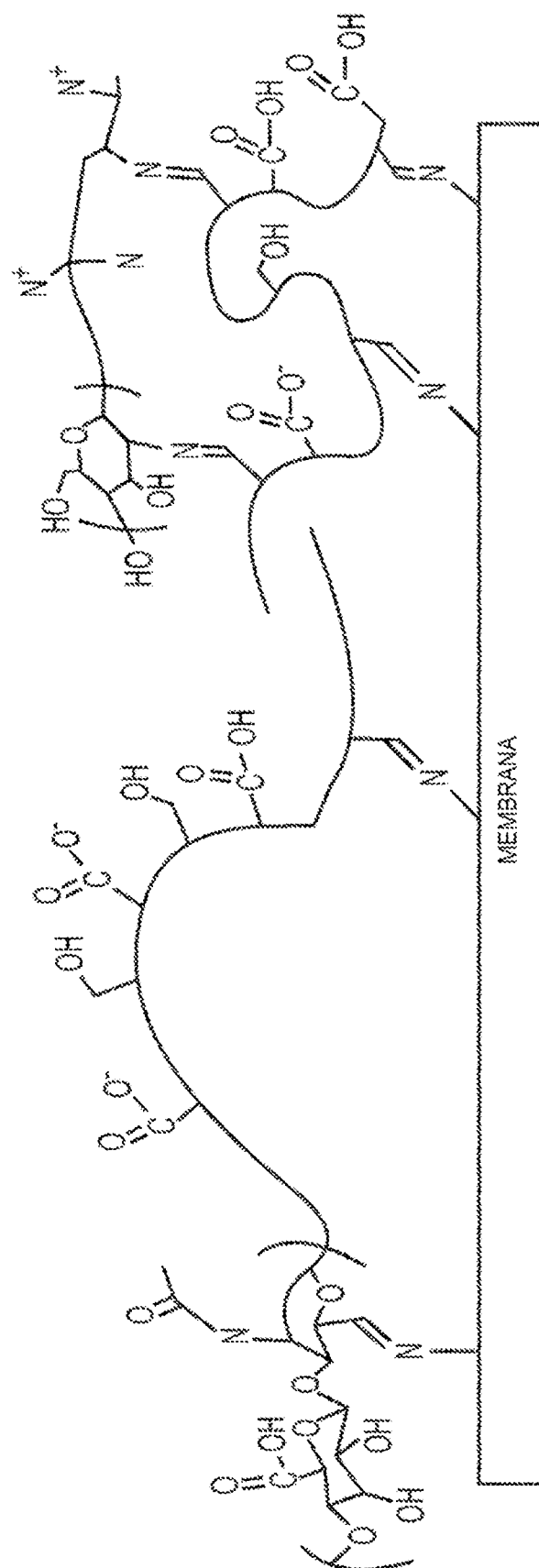


FIG. 5

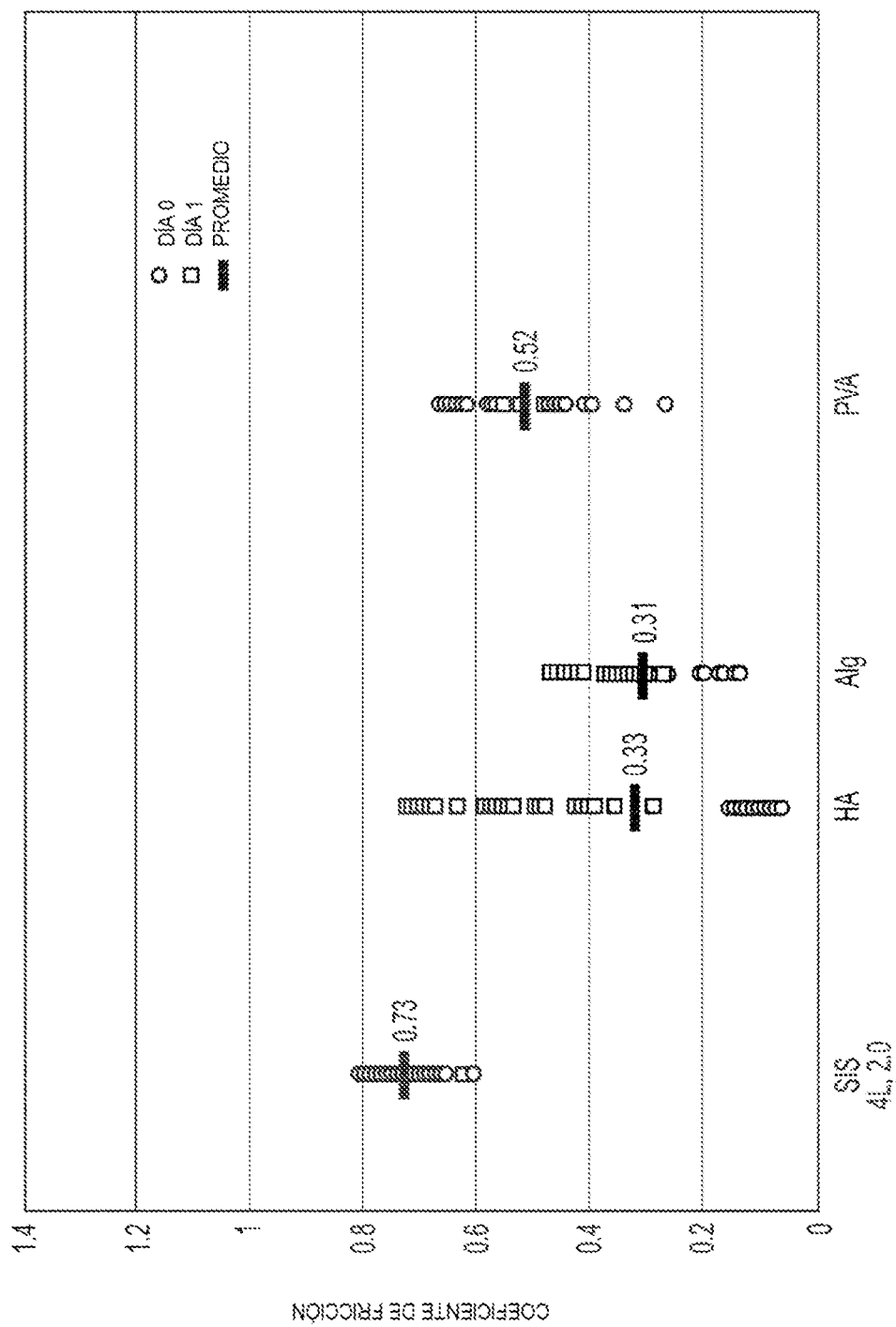


FIG. 6

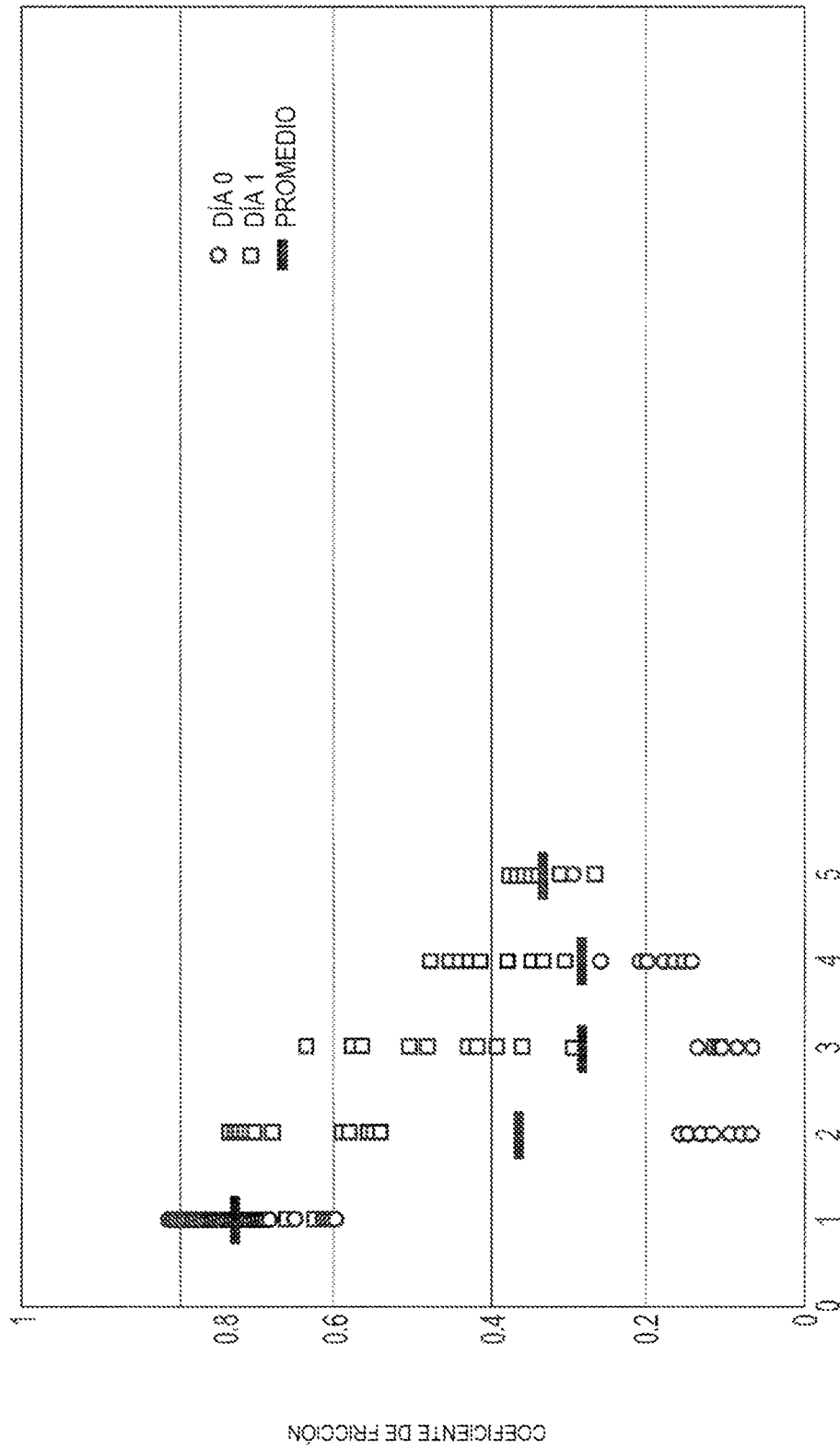


FIG. 7

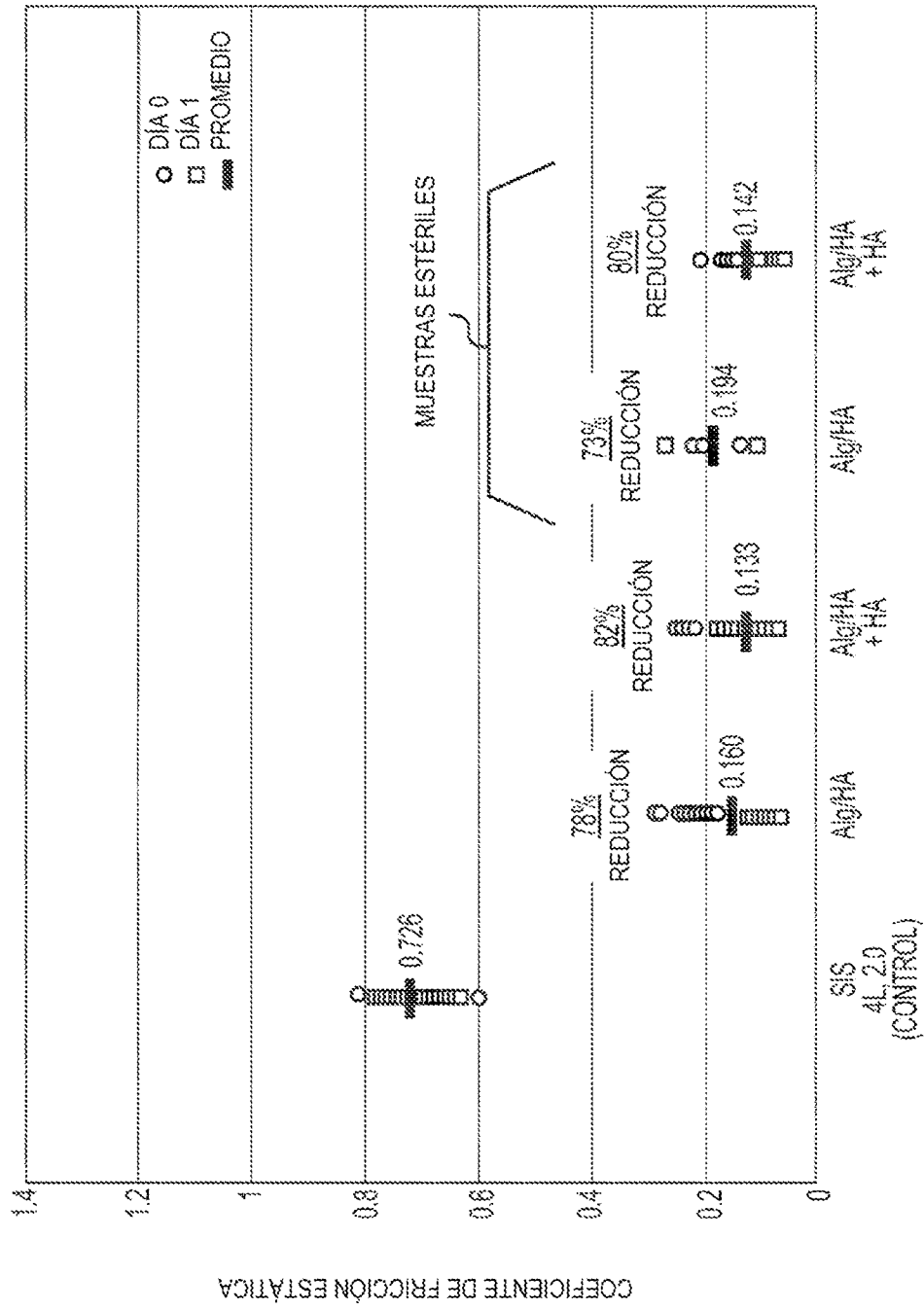


FIG. 8

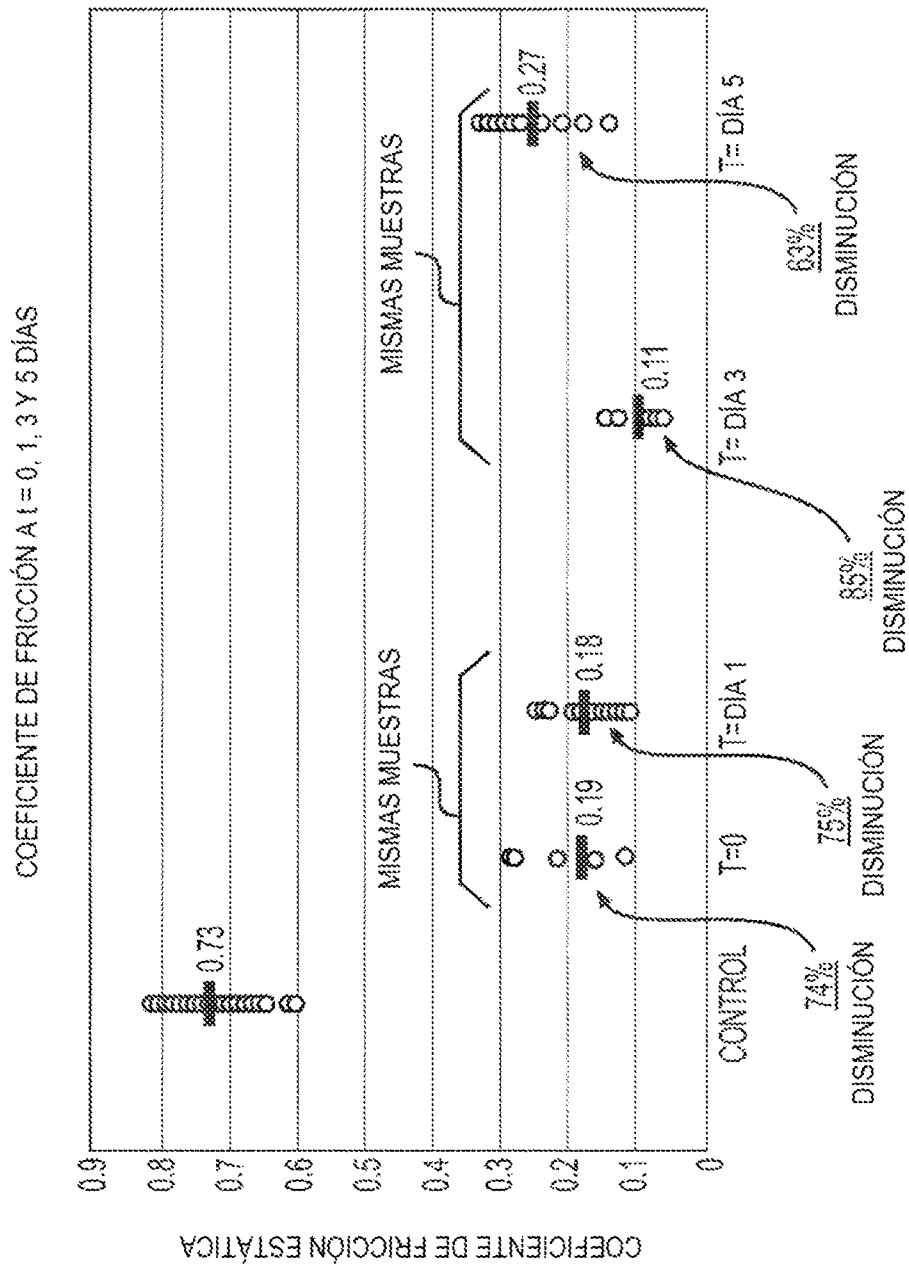


FIG. 9