

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 794**

51 Int. Cl.:

A61L 27/18	(2006.01)	A61L 27/56	(2006.01)
A61F 2/02	(2006.01)		
A61K 9/70	(2006.01)		
C08L 67/04	(2006.01)		
D04H 3/011	(2012.01)		
D04H 3/009	(2012.01)		
D04H 1/728	(2012.01)		
D04H 3/16	(2006.01)		
D04H 1/435	(2012.01)		
A61L 27/58	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2016** **PCT/US2016/032001**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.11.2017** **WO17196325**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2016** **E 16901840 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2024** **EP 3454915**

54 Título: **Materiales sustitutos de tejidos y método de preparación de los mismos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.12.2024

73 Titular/es:
ACERA SURGICAL, INC. (100.0%)
10880 Baur Blvd.
St. Louis, Missouri 63132, US

72 Inventor/es:
MACEWAN, MATTHEW

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 992 794 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

Materiales sustitutos de tejidos y método de preparación de los mismos

La presente invención se refiere a un material de injerto no tejido reabsorbible que puede ser para su uso en procedimientos quirúrgicos especializados tales como procedimientos neuroquirúrgicos, reparación de heridas, cirugía oral, reparación y regeneración dérmica, cirugía de cabeza y cuello, cirugía endonasal y reparación ósea, y se refiere a un método para preparar el material de injerto no tejido. Más particularmente, la presente invención se refiere a un material de injerto no tejido reabsorbible que incluye al menos dos composiciones de fibras distintas compuestas por diferentes materiales poliméricos, y se refiere a un método para preparar el material de injerto no tejido.

Los procedimientos neuroquirúrgicos dan como resultado comúnmente la perforación o retirada de la membrana fibrosa estanca que rodea el cerebro conocida como duramadre. En todos estos casos, la barrera de tejido que rodea el cerebro debe repararse de manera estanca para evitar daños a los tejidos corticales y fugas de líquido cefalorraquídeo. Por lo tanto, son necesarios sustitutos de la duramadre para reparar defectos de la duramadre, restablecer la barrera que encierra el espacio cerebroespinal y evitar la fuga e infección del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Actualmente se usan numerosos materiales como sustitutos de la duramadre, incluidos materiales de autoinjerto, aloinjerto, xenoinjerto y sintéticos no biológicos. Un sustituto ideal de la duramadre debe restaurar adecuadamente la continuidad de la duramadre y evitar la fuga de LCR al tiempo que se minimiza la infección. Las propiedades mecánicas del material deben facilitar la sutura y/o el pegado, pero también imitar la adaptabilidad de la duramadre natural para permitir la facilidad de drapeado sobre tejidos corticales delicados. Además, un sustituto ideal de la duramadre minimizará la inflamación tisular local y preferiblemente estimulará la infiltración de células y vasculatura para acelerar la reconstrucción de la duramadre nativa sin inducir resultados indeseados de fibrosis o adherencias corticales.

Los materiales de autoinjerto utilizados en la reparación de la duramadre se adquieren comúnmente del propio pericráneo o fascia lata de un paciente. Estos tejidos son deseables debido a su mínima respuesta inflamatoria y su similitud con la duramadre nativa. Sin embargo, el uso de estos injertos está limitado por la escasa disponibilidad y morbilidad en el sitio del huésped del material de autoinjerto. Alternativamente, se utiliza comúnmente tejido humano en forma de aloinjertos, que se obtienen de la duramadre de cadáveres. Este tejido puede recogerse, esterilizarse y almacenarse para proporcionar una mayor disponibilidad de material de injerto para reparar grandes defectos de la duramadre. Sin embargo, el riesgo significativo de transmisión de enfermedades limita el uso de aloinjertos en entornos neuroquirúrgicos contemporáneos.

También se utilizan comúnmente materiales de xenoinjerto como productos sustitutos de la duramadre. Los materiales xenogénicos se derivan de fuentes bovinas o porcinas y están disponibles en forma de tejidos descellularizados del pericardio, la submucosa del intestino delgado y la dermis o en forma de materiales procesados sintetizados a partir de fuentes ricas en colágeno tales como el tendón de Aquiles bovino. Al igual que los aloinjertos, los xenoinjertos tienen un riesgo inherente de transmisión de enfermedades zoonóticas y el potencial para incitar reacciones alérgicas e inflamatorias. Muchos injertos biológicos tienen la ventaja de estar completamente remodelados, por lo que los componentes naturales del injerto (por ejemplo, colágeno) reclutan infiltración celular y angiogénesis que participan en la reestructuración del material de injerto. Sin embargo, la velocidad a la que un injerto biológico se remodela y se reabsorbe no está bien controlada, de modo que la degradación del injerto puede producirse prematuramente. Esta discrepancia entre la resorción del injerto y la regeneración del tejido nativo puede dar como resultado un tejido delgado y débil en el defecto de la duramadre. Las propiedades mecánicas de los materiales de xenoinjerto también varían en gran medida debido a diferencias en el procesamiento de materiales tales como reticulación y desnaturalización de proteínas. Los productos seleccionados tienen una resistencia mecánica limitada para que solo sean adecuados para su uso como injertos solo sin la opción de suturar. Otros materiales de xenoinjerto, sin embargo, proporcionan la resistencia al desgarro y la resistencia a la tracción requeridas para suturar.

Algunos materiales de colágeno de origen bovino se reticulan para proporcionar la resistencia mecánica necesaria para la reparación con suturas de un defecto de la duramadre. Esta manipulación de las propiedades mecánicas puede dar como resultado efectos indeseables en la manipulación del material, conduciendo a un sustituto de la duramadre con menor adaptabilidad. Además, se ha demostrado que la reticulación del material de colágeno de origen bovino interfiere con la degradación esperada de su composición biológica de colágeno, conduciendo a una presencia prolongada en el sitio de implante con una resorción de material poco definida. Para sustitutos de la duramadre derivados biológicamente, las propiedades mecánicas deseables para la capacidad de sutura y las propiedades de resorción deseables para la remodelación de tejidos son con frecuencia mutuamente excluyentes.

A pesar de la gama de materiales sustitutos de la duramadre existentes disponibles en las clínicas neuroquirúrgicas contemporáneas, sigue existiendo la necesidad de un sustituto de la duramadre que ofrezca unas características de manipulación, propiedades mecánicas y seguridad mejoradas en comparación con los injertos derivados biológicamente. Se han explorado materiales sintéticos no biológicos para superar las limitaciones de los injertos biológicos, por lo que la resistencia del material, la resorción y la seguridad puedan controlarse con mucha mayor precisión. A pesar de estas ofertas, la respuesta tisular a injertos sintéticos aún no se ha explorado completamente. Los injertos sintéticos también se quedan cortos en cuanto a su aproximación a las propiedades mecánicas de la duramadre, de manera que estos materiales a menudo tienen una mala manipulación, lo que complica su uso clínico.

En la técnica relacionada, se conoce una matriz sintética absorbible reforzada para aplicaciones hemostáticas a partir del documento US 2011/280919 A1, un andamiaje biodegradable para la regeneración de tejidos blandos a partir del documento US 2012/165957 A1, un andamiaje de polímero fibroso multicapa a partir del documento US 2015/297791 A1 y un material de barrera biológica sintético dependiente del tiempo a partir del documento WO 2015/116917 A1.

- 5 Basándose en los inconvenientes de los materiales clínicamente disponibles actuales, sigue existiendo la necesidad de un sustituto de la duramadre no biológico reabsorbible mejorado que proporcione una mejor manipulación y facilidad de uso y mejore la respuesta tisular local durante la reconstrucción de la duramadre nativa.

En vista de lo anterior, la presente invención proporciona un material de injerto no tejido reabsorbible y un método para preparar el material de injerto no tejido con las características expuestas en las reivindicaciones adjuntas.

- 10 En un aspecto, la presente invención proporciona un material de injerto no tejido reabsorbible que comprende: una primera composición de fibras no tejidas, en donde la primera composición de fibras no tejidas comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en policaprolactona, polidioxanona, poli(ácido glicólico), poli(ácido L-láctico), poli(lactida-co-glicolida), poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(etilenglicol), poli(L-lactida-co-ε-caprolactona), poli(ε-caprolactona-co-etil etilen fosfato), poli[bis(p-metilfenoxi)fosfaceno], poli(3-hidroxi-butarato-co-3-hidroxi-valerato),
 15 poli(éster uretano) urea, poliuretano, poli(tereftalato de etileno), poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(fosfaceno), poli(etileno-co-alcohol vinílico), poli(etilenimina), poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona, poliestireno (PS) y combinaciones de los mismos; y una segunda composición de fibras no tejidas, en donde la segunda composición de fibras no tejidas comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en policaprolactona, polidioxanona, poli(ácido glicólico), poli(ácido L-láctico), poli(lactida-co-glicolida), poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(etilenglicol),
 20 poli(L-lactida-co-ε-caprolactona), poli(ε-caprolactona-co-etil etilen fosfato), poli[bis(p-metilfenoxi)fosfaceno], poli(3-hidroxi-butarato-co-3-hidroxi-valerato), poli(éster uretano) urea, poliuretano, poli(tereftalato de etileno), poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(fosfaceno), poli(etileno-co-alcohol vinílico), poli(etilenimina), poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona, poliestireno y combinaciones de los mismos; en donde la primera composición de fibras no tejidas y la segunda composición de fibras no tejidas comprenden polímeros diferentes; y en donde el material de injerto no
 25 tejido comprende además una pluralidad de salientes que surgen de una superficie del material de injerto no tejido, una pluralidad de hendiduras en una superficie del material de injerto no tejido, y combinaciones de los mismos, estando la pluralidad de salientes y la pluralidad de hendiduras modeladas en la superficie del material de injerto no tejido, teniendo la pluralidad de salientes una altura sustancialmente uniforme desde la superficie del material, y teniendo la pluralidad de hendiduras una profundidad sustancialmente uniforme desde la superficie del material hasta
 30 la profundidad más profunda de la hendidura.

- En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar el material de injerto no tejido descrito anteriormente, comprendiendo el método: poner en contacto mediante electrohilatura para formar un material de injerto no tejido: una primera composición de fibras no tejidas, en donde la primera composición de fibras no tejidas comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en policaprolactona, polidioxanona, poli(ácido glicólico), poli(ácido L-láctico), poli(lactida-co-glicolida), poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(etilenglicol), poli(L-lactida-co-ε-caprolactona), poli(ε-caprolactona-co-etil etilen fosfato), poli[bis(p-metilfenoxi)fosfaceno], poli(3-hidroxi-butarato-co-3-hidroxi-valerato), poli(éster uretano) urea, poliuretano, poli(tereftalato de etileno), poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(fosfaceno), poli(etileno-co-alcohol vinílico), poli(etilenimina), poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona, poliestireno (PS) y combinaciones de los
 35 mismos; y una segunda composición de fibras no tejidas, en donde la segunda composición de fibras no tejidas comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en policaprolactona, polidioxanona, poli(ácido glicólico), poli(ácido L-láctico), poli(lactida-co-glicolida), poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(etilenglicol), poli(L-lactida-co-ε-caprolactona), poli(ε-caprolactona-co-etil etilen fosfato), poli[bis(p-metilfenoxi)fosfaceno], poli(3-hidroxi-butarato-co-3-hidroxi-valerato), poli(éster uretano) urea, poliuretano, poli(tereftalato de etileno), poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(fosfaceno), poli(etileno-co-alcohol vinílico), poli(etilenimina), poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona, poliestireno (PS) y combinaciones de los
 40 mismos; y formar una pluralidad de salientes que surgen de una superficie del material de injerto no tejido, formar una pluralidad de hendiduras en una superficie del material de injerto no tejido, y combinaciones de los mismos, estando la pluralidad de salientes y la pluralidad de hendiduras modeladas en la superficie del material de injerto no tejido, teniendo la pluralidad de salientes una altura sustancialmente uniforme desde la superficie del material, y teniendo la pluralidad de hendiduras una profundidad sustancialmente uniforme desde la superficie del material hasta la profundidad más profunda de la hendidura.
 45
 50

Según la presente invención, se han descubierto métodos que permiten sorprendentemente la reparación de la duramadre. La presente invención tiene un impacto amplio y significativo, ya que permite que los materiales superen los inconvenientes de los materiales existentes y facilita una reparación eficaz y fiable de la duramadre nativa.

Breve descripción de los dibujos

- 55 La presente invención se entenderá mejor, y características, aspectos y ventajas distintos de los expuestos anteriormente resultarán evidentes cuando se considere la siguiente descripción detallada de la misma. Tal descripción detallada hace referencia a los dibujos siguientes, en donde:

La FIG. 1 es una micrografía electrónica de barrido que representa una imagen de una composición de fibras no tejidas a modo de ejemplo según la presente invención.

Las FIGS. 2A y 2B son imágenes fotográficas que representan defectos bilaterales de la duramadre reparados con un material de injerto no tejido según la presente invención (FIG. 2A) y un material de injerto de colágeno (FIG. 2B).

Las FIGS. 3A-3D son imágenes micrográficas que representan secciones teñidas con hematoxilina y eosina obtenidas a partir de defectos reparados con un material de injerto no tejido según la presente invención (FIGS. 3A y 3C) y un material de injerto de colágeno (FIGS. 3B y 3D) 4 semanas después de la operación.

La FIG. 4 es un gráfico que representa la comparación cuantitativa de adherencias a la piamadre presentes en sitios de defecto implantados con un material de injerto no tejido según la presente invención (barra 1) y un material de injerto de colágeno (barra 2).

La FIG. 5 es un gráfico que representa la neoduralización presente en sitios de defecto en los que se implanta un material de injerto no tejido según la presente invención (barra 1) y un material de injerto de colágeno (barra 2).

La FIG. 6 es un gráfico que representa el ensayo de resistencia al estallido del material de injerto no tejido (hidratado) según la presente invención (barra 1) en comparación con un material de injerto a base de colágeno (barra 2).

La FIG. 7 es un gráfico que representa las adherencias del material de injerto no tejido según la presente invención (barra 1) a la piamadre en comparación con las adherencias de un material de injerto a base de colágeno (barra 2) a la piamadre a las 4 semanas después de la operación.

La FIG. 8 es un gráfico que representa la neoduralización al material de injerto no tejido según la presente invención (barra 1) en comparación con la neoduralización a un material de injerto a base de colágeno (barra 2) a las 4 semanas después de la operación.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente divulgación. Aunque en la práctica o las pruebas de la presente invención puede usarse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento, los métodos y materiales preferidos se describen a continuación.

Material de injerto no tejido

Según la presente invención, se proporciona un material de injerto no tejido que incluye dos o más tipos distintos de composiciones de fibras, cada una de las cuales posee propiedades mecánicas, químicas y/o biológicas independientes. Por ejemplo, en una realización, la inclusión de una composición de fibras puede estabilizar el material de injerto no tejido resultante, mientras que la otra composición de fibras puede mejorar la estabilidad, las propiedades de contracción libre, las propiedades mecánicas y la tasa de resorción del material de injerto no tejido.

Como se usa indistintamente en el presente documento, "material de injerto no tejido" y "tela de injerto no tejida" se refieren a un material que tiene una estructura de fibras o hilos individuales que están intercalados, pero no de una manera identificable como en una tela tricotada. Generalmente, los materiales de injerto no tejidos y las telas de injerto no tejidas pueden formarse a partir de muchos procesos tales como, por ejemplo, procesos de electrohilatura, procesos de soplado en estado fundido, procesos de hilado, pulverización en estado fundido y procesos de banda cardada unida. El gramaje de los materiales de injerto no tejidos se expresa habitualmente en gramos por metro cuadrado (gmc) y los diámetros de fibra se expresan habitualmente en nanómetros y micrómetros (micras). El gramaje adecuado del material de injerto no tejido de la presente invención puede variar de aproximadamente 50 gmc a aproximadamente 300 gmc. Más adecuadamente, el gramaje del material de injerto no tejido de la presente invención puede variar de aproximadamente 70 gmc a aproximadamente 140 gmc. La resistencia a la tracción del material de injerto no tejido de la presente invención puede variar de aproximadamente 5 Newtons (N) a aproximadamente 50 Newtons (N), incluyendo de aproximadamente 1 N a aproximadamente 10 N a aproximadamente 15 N. La resistencia del material de injerto no tejido de la presente invención también puede describirse en cuanto a resistencia a la extracción de suturas, que se refiere a la fuerza a la que puede rasgarse una sutura del material de injerto no tejido. La resistencia a la extracción de suturas adecuada puede variar de aproximadamente 1 N a aproximadamente 5 N.

Como se usa en el presente documento, el término microfibras se refiere a fibras de diámetro pequeño que tienen un diámetro promedio no mayor de 75 micras, por ejemplo, que tienen un diámetro promedio de aproximadamente 0,5 micras a aproximadamente 50 micras, o más particularmente, microfibras que tienen un diámetro promedio de aproximadamente 2 micras a aproximadamente 40 micras. Otra expresión frecuentemente usada del diámetro de la fibra es el denier. El diámetro de una fibra de polipropileno dada en micras, por ejemplo, puede convertirse en denier elevando al cuadrado y multiplicando el resultado por 0,00629, por lo tanto, una fibra de polipropileno de 15 micras tiene un denier de aproximadamente 1,42 ($15^2 \times 0,00629 = 1,415$).

Como se usa en el presente documento, los términos "fibras de tamaño nanométrico" o "nanofibras" se refieren a fibras de diámetro muy pequeño que tienen un diámetro promedio no mayor de 2000 nanómetros, y adecuadamente, no mayor de 1500 nanómetros (nm). Generalmente se entiende que las nanofibras tienen un intervalo de diámetro de fibra de aproximadamente 10 a aproximadamente 1500 nm, más específicamente de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 nm, más específicamente aún de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 nm, y lo más específicamente de aproximadamente 20 a aproximadamente 400 nm. Otros intervalos a modo de ejemplo incluyen

de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 nm, de aproximadamente 100 a 500 nm, o de aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm.

Como se usa en el presente documento, el término "fibras hiladas" se refiere a fibras de pequeño diámetro que se forman extruyendo material termoplástico fundido como filamentos a partir de una pluralidad de capilares finos, habitualmente circulares, de una hilera, reduciéndose entonces rápidamente el diámetro de los filamentos extruidos como, por ejemplo, en la patente de EE. UU. núm. 4,340,563 concedida a Appel *et al.*, y la patente de EE. UU. núm. 3,692,618 concedida a Dorschner *et al.*, la patente de EE. UU. núm. 3,802,817 concedida a Matsuki *et al.*, las patentes de EE. UU. núm. 3,338,992 y 3,341,394 concedidas a Kinney, las patentes de EE. UU. núm. 3,502,763 y 3,909,009 concedidas a Levy y la patente de EE. UU. núm. 3,542,615 concedida a Dobo *et al.*

Como se usa en el presente documento, el término "fibras sopladas en estado fundido" se refiere a fibras formadas extruyendo un material termoplástico fundido a través de una pluralidad de capilares de boquilla finos, normalmente circulares, como hilos o filamentos fundidos en corrientes de gas (por ejemplo, aire) de alta velocidad convergentes que atenúan los filamentos de material termoplástico fundido para reducir su diámetro, que puede ser el diámetro de microfibras. Después de esto, las fibras sopladas en estado fundido se transportan por la corriente de gas a alta velocidad y se depositan sobre una superficie de recogida para formar fibras sopladas en estado fundido desembolsadas aleatoriamente. Un procedimiento de este tipo se divulga, por ejemplo, en la patente de EE. UU. núm. 3,849,241. Las fibras sopladas en estado fundido son microfibras que pueden ser continuas o discontinuas y son generalmente menores de 10 micras de diámetro.

Tal como se usa en el presente documento, el término "electrohilatura" se refiere a una tecnología que produce fibras de tamaño nanométrico denominadas fibras electrohiladas a partir de una solución que usa interacciones entre la dinámica de fluidos y superficies cargadas. En general, la formación de la fibra electrohilada implica proporcionar una solución a un orificio en un cuerpo en comunicación eléctrica con una fuente de voltaje, en donde las fuerzas eléctricas ayudan a formar fibras finas que se depositan sobre una superficie que puede estar conectada a tierra o de otro modo a un voltaje menor que el cuerpo. En la electrohilatura, una solución o masa fundida de polímero proporcionada por una o más agujas, ranuras u otros orificios se carga a un alto voltaje con respecto a una rejilla de recogida. Las fuerzas eléctricas superan la tensión superficial y provocan que un chorro fino de la solución o masa fundida de polímero se mueva hacia la rejilla de recogida conectada a tierra o cargada de manera opuesta. El chorro puede separarse en corrientes de fibras incluso más finas antes de alcanzar el objetivo y se recoge como fibras pequeñas interconectadas. Específicamente, a medida que el disolvente se evapora (en procesos que usan un disolvente), este chorro de líquido se estira hasta muchas veces su longitud original para producir fibras ultrafinas continuas del polímero. Las fibras secadas o solidificadas pueden tener diámetros de aproximadamente 40 nm, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 nm, aunque comúnmente se observan fibras de 100 a 500 nm. Diversas formas de nanofibras electrohiladas incluyen nanofibras ramificadas, tubos, cintas y nanofibras divididas, hilos de nanofibras, nanofibras recubiertas en superficie (por ejemplo, con carbono, metales, etc.), nanofibras producidas al vacío, y así sucesivamente. La producción de fibras electrohiladas se ilustra en muchas publicaciones y patentes, incluyendo, por ejemplo, P. W. Gibson *et al.*, "Electrospun Fiber Mats: Transport Properties", *AIChE Journal*, 45(1): 190-195 (enero de 1999).

Como se usa en el presente documento, el término "tipo" tal como cuando se refiere a "tipos diferentes de fibras" o "tipos distintos de fibras" se refiere a fibras que tienen "una composición de material global sustancialmente diferente" con propiedades mediblemente diferentes, fuera del "diámetro promedio" u otras diferencias de "tamaño". Es decir, dos fibras pueden ser del mismo "tipo" como se define en el presente documento, aunque tienen "diámetros promedio" o "intervalos de diámetro promedio" diferentes. Aunque las fibras son de diferentes "tipos" cuando tienen una composición de material global sustancialmente diferente, todavía pueden tener uno o más componentes en común. Por ejemplo, las fibras electrohiladas hechas de una mezcla de polímeros con un primer componente polimérico presente a un nivel de al menos el 10 % en peso se considerarían un tipo de fibra diferente en relación con las fibras electrohiladas hechas de una mezcla de polímeros que estaba sustancialmente libre del primer componente polimérico. Las fibras de diferentes "tipos" también pueden tener un contenido completamente diferente, cada una hecha de un polímero diferente, por ejemplo, o una hecha de una fibra de polímero y la otra de una fibra de óxido de titanio, o una fibra cerámica y una fibra de óxido de titanio, y así sucesivamente.

Tal como se usa en el presente documento, el término "polímero" incluye generalmente, pero no se limita a, homopolímeros, copolímeros, tales como, por ejemplo, copolímeros, terpolímeros, etc. de bloques, de injerto, aleatorios y alternos, y mezclas y modificaciones de los mismos. Además, a menos que se limite específicamente de otro modo, el término "polímero" incluirá toda configuración geométrica posible del material. Estas configuraciones incluyen, pero no se limitan a simetrías isotácticas y atácticas.

El material de injerto no tejido de la presente invención incluye al menos dos tipos distintos de composiciones de fibras, cada una de las cuales posee propiedades mecánicas, químicas y/o biológicas independientes. Las composiciones de fibras están hechas adecuadamente de materiales poliméricos reabsorbibles sintéticos. Como se usa en el presente documento, el término "material polimérico reabsorbible" se refiere a material formado a partir de polímeros reabsorbibles (también denominados "bioabsorbibles"); es decir, los polímeros poseen la propiedad de descomponerse cuando el material se expone a condiciones que son típicas de las presentes en un sitio posquirúrgico en productos de degradación que pueden eliminarse del sitio dentro de un período que coincide aproximadamente con el período de cicatrización posquirúrgica. Tales productos de degradación pueden absorberse en el cuerpo del

paciente. El período de curación postquirúrgica debe entenderse que es el período de tiempo medido desde la aplicación del material de injerto no tejido de la presente invención hasta el momento en que el sitio posquirúrgico se cura sustancialmente. Este período puede variar desde un período de varios días a varios meses dependiendo de la invasividad del procedimiento quirúrgico y la velocidad de cicatrización del individuo particular. Se pretende que el material de injerto no tejido objeto pueda prepararse de manera que el tiempo requerido para la resorción del material de injerto no tejido pueda controlarse para que coincida con el tiempo necesario para la curación o reформación y regeneración de tejido. Por ejemplo, las composiciones de fibras se seleccionan para degradarse dentro de un periodo de aproximadamente una semana, mientras que en otros materiales de injerto no tejidos, las composiciones se seleccionan para degradarse dentro de un periodo de tres años, o incluso más largo si se desea.

Generalmente, las composiciones de fibras pueden producirse a partir de cualquier material reabsorbible que cumpla los criterios de ese material como esos criterios se han descrito anteriormente. En el presente documento, las composiciones de fibras se forman a partir de polímeros reabsorbibles tales como polímeros de ácidos láctico y glicólico, copolímeros de ácidos láctico y glicólico, poli(éter-co-ésteres), poli(hidroxibutirato), policaprolactona, copolímeros de ácido láctico y ácido ϵ -aminocaprónico, polímeros de lactida, copolímeros de poli(hidroxibutirato) y 3-hidroxivalerato, poliésteres de ácido succínico, poli(N-acetil-D-glucosamina), polidioxanona, ácido hialurónico reticulado, colágeno reticulado y combinaciones de los mismos. Polímeros sintéticos adecuados son policaprolactona (poli(ϵ -caprolactona), PCL), polidioxanona (PDO), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido L-láctico) (PLA), poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), poli(L-lactida) (PLLA), poli(D,L-lactida) (P(DLLA)), poli(etilenglicol) (PEG), poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) (P(LLA-CL)), poli(ϵ -caprolactona-co-etil etilen fosfato) (P(CL-EEP)), poli[bis(p-metilfenoxi)fosfaceno] (PNmPh), poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBV), poli(éster uretano) urea (PEUU), poliuretano (PU), poli(tereftalato de etileno) (PET), poli(etileno-co-acetato de vinilo) (PEVA), poli(fosfaceno), poli(etileno-co-alcohol vinílico), poli(etilenimina), poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona, poliestireno (PS) y combinaciones de los mismos. Los polímeros particularmente adecuados incluyen poli(ácido láctico-co-glicólico), polidioxanona, policaprolactona y combinaciones de los mismos.

Las fibras para las composiciones de fibras pueden ser de una variedad de tamaños que se consideran adecuados por un experto en la técnica para el propósito final del material de injerto no tejido. Normalmente, las fibras tienen un diámetro de fibra medio de menos de 5 μ m, incluyendo menos de 2 μ m, incluyendo menos de 1,5 μ m e incluyendo menos de 1,0 μ m. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las fibras pueden tener un diámetro de fibra medio que varía de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 5 μ m, más específicamente de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 1,0 μ m, más específicamente aún de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 500 nm, y lo más específicamente de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 400 nm. Otros intervalos a modo de ejemplo incluyen de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 500 nm y de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 200 nm.

Las proporciones adecuadas de la primera composición de fibras con respecto a la segunda composición de fibras que dan como resultado el material de injerto no tejido pueden variar de aproximadamente 10 a 1 a de aproximadamente 1 a 10.

En una realización particularmente adecuada, el material de injerto no tejido está hecho de una primera composición de fibras no tejidas preparada a partir de poli(ácido láctico-co-glicólico) y una segunda composición de fibras no tejidas preparada a partir de polidioxanona. El material de injerto no tejido resultante es un sustituto de tejido no biológico diseñado para proporcionar resistencia, manipulación y capacidad de sutura óptimas, mientras que reduce la inflamación local para proporcionar una cicatrización de heridas y regeneración de tejido mejoradas. En una realización a modo de ejemplo, el material de injerto no tejido puede sintetizarse por electrohilatura de una primera composición de fibras que incluye un copolímero de glicolida y L-lactida y una segunda composición de fibras que incluye polidioxanona (100 % en moles) para crear una arquitectura que recuerda a la matriz extracelular nativa. El % en moles de glicolida con respecto al % en moles de L-lactida puede variar de aproximadamente el 100 % en moles de glicolida al 0 % en moles de L-lactida a del 0 % en moles de glicolida a aproximadamente el 100 % en moles de L-lactida. Un material de injerto no tejido particularmente adecuado incluye una primera composición de fibras que incluye un copolímero de glicolida y L-lactida que tiene una proporción de % en moles de glicolida a % en moles de L-lactida del 90 % en moles de glicolida y el 10 % en moles de L-lactida. Este método de síntesis crea un material que es mecánicamente fuerte, mientras que proporciona el aspecto y la sensación del tejido nativo. La arquitectura de este material de injerto no biológico apoya además el crecimiento tisular hacia dentro y la neoduralización con mínima inflamación.

El material de injerto no tejido puede prepararse normalmente para que sea cualquiera de una variedad de tamaños, formas y grosores. El material de injerto no tejido húmedo y seco puede cortarse y recortarse adecuadamente a cualquier tamaño y forma deseados. En realizaciones particularmente adecuadas, el material de injerto no tejido tiene un tamaño que varía de aproximadamente 2,5 cm X 2,5 cm (1 pulgada X 1 pulgada) a aproximadamente 25,5 cm X 50 cm (10 pulgadas X 20 pulgadas), incluyendo por ejemplo, de aproximadamente 2,5 cm X 2,5 cm (1 pulgada X 1 pulgada), de aproximadamente 5,0 cm X 5,0 cm (2 pulgadas X 2 pulgadas), de aproximadamente 7,5 cm X 7,5 cm (3 pulgadas X 3 pulgadas), e incluyendo aproximadamente 12,5 cm X 17,5 cm (5 pulgadas X 7 pulgadas).

El material de injerto no tejido tiene normalmente un grosor que varía de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 5 mm, incluyendo de aproximadamente 0,3 mm a aproximadamente 0,8 mm, de aproximadamente 0,3 mm a aproximadamente 0,7 mm y de aproximadamente 0,3 mm a aproximadamente 0,5 mm.

El material de injerto no tejido es normalmente poroso, y tiene poros de interconexión que tienen un tamaño de poro en el intervalo de aproximadamente $10\ \mu\text{m}^2$ a aproximadamente $10.000\ \mu\text{m}^2$. Las realizaciones particularmente adecuadas tienen un tamaño de poro de menos de $300\ \mu\text{m}^2$. Se cree que los poros de este intervalo de tamaño pueden adaptarse a la penetración de las células y pueden soportar el crecimiento y la proliferación de las células, seguido de vascularización y desarrollo tisular.

El material de injerto no tejido puede modificarse en superficie con biomoléculas tales como (pero sin limitarse a) hialuronanos, colágeno, laminina, fibronectina, factores de crecimiento y péptidos de integrina (Arg-Gly-Asp; es decir, péptidos RGD), o por hialuronato de sodio y/o ascorbato de niacinamida quitosano, que se cree que potencian la migración y proliferación celular, o cualquier combinación de los mismos. El material también puede estar impregnado con estos y otros agentes bioactivos tales como fármacos, vitaminas, factores de crecimiento y péptidos terapéuticos. Además, también pueden incorporarse en el material fármacos que aliviarían el dolor.

En el presente documento también se divulga un laminado que comprende el material de injerto no tejido, incluyendo el material de injerto no tejido una primera composición de fibras no tejidas y una segunda composición de fibras no tejidas.

En una realización, el material de injerto no tejido del laminado incluye una primera composición de fibras no tejidas que incluye poli(ácido láctico-co-glicólico) y una segunda composición de fibras no tejidas que incluye polidioxanona, como se describe en el presente documento.

El material de injerto no tejido de la presente invención comprende además una pluralidad de salientes que surgen de una superficie del material de injerto no tejido, una pluralidad de hendiduras en una superficie del material de injerto no tejido, y combinaciones de los mismos. El saliente es una protuberancia o abultamiento que surge de una superficie del material de injerto no tejido. El saliente puede surgir de una superficie superior del material de injerto no tejido, una superficie inferior del material de injerto no tejido y una superficie superior y una superficie inferior del material de injerto no tejido. El saliente puede tener cualquier forma deseada, tal como, por ejemplo, circular, esférica, cuadrada, rectangular, de diamante, estrellada, irregular, y combinaciones de las mismas. Según la presente invención, la pluralidad de salientes tienen una altura sustancialmente uniforme desde la superficie del material y están modelados sobre la superficie del material de injerto no tejido. La hendidura es un rebajo o depresión en una superficie del material de injerto no tejido. La hendidura puede estar en una superficie superior del material de injerto no tejido, una superficie inferior del material de injerto no tejido y una superficie superior y una superficie inferior del material de injerto no tejido. La hendidura puede tener cualquier forma deseada tal como, por ejemplo, circular, esférica, cuadrada, rectangular, de diamante, estrellada, irregular, y combinaciones de las mismas. Según la presente invención, la pluralidad de hendiduras tienen una profundidad sustancialmente uniforme desde la superficie del material hasta la profundidad más profunda de la hendidura y están modeladas sobre la superficie del material de injerto no tejido. Los métodos adecuados para formar salientes y hendiduras incluyen prensado, estampación y otros métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Método para preparar el material de injerto no tejido

Según la presente invención, también se proporciona un método para preparar el material de injerto no tejido descrito anteriormente. El método incluye generalmente preparar soluciones acuosas de los polímeros descritos anteriormente. Particularmente, las fibras resultantes de soluciones de polímeros separadas pueden ponerse en contacto entre sí utilizando uno o más procesos tales como electrohilatura, electropulverización, soplado en estado fundido, hilado, para formar el material de injerto no tejido; y secar el material de injerto no tejido. En el método de la presente invención, se usa electrohilatura.

El material de injerto no tejido se seca para eliminar los disolventes usados para preparar las soluciones de polímeros acuosas. El secado puede realizarse usando métodos generalmente conocidos en la técnica, incluyendo, sin limitación, secadores Yankee y secadores de aire pasante. Preferiblemente, se emplea un método de secado no compresivo que tiende a preservar el volumen o grosor del material de injerto no tejido. Los aparatos de secado pasante y los tejidos de secado pasante adecuados son convencionales y bien conocidos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la temperatura y el tiempo de residencia óptimos del gas de secado para una operación de secado pasante particular.

En una realización particular, una primera composición de fibras resultante de una primera solución de polímero acuosa y una segunda composición de fibras resultante de una segunda solución de polímero acuosa se mezclan para formar un material de injerto no tejido usando el procedimiento de electrohilatura como se ha descrito anteriormente. El proceso de electrohilatura generalmente implica aplicar un alto voltaje (por ejemplo, de aproximadamente 1 kV a aproximadamente 100 kV, incluyendo de aproximadamente 3 kV a aproximadamente 80 kV, dependiendo de la configuración del aparato de electrohilatura) a una solución de fibras de polímero para producir un chorro de polímero. A medida que el chorro se desplaza en el aire, el chorro se alarga bajo una fuerza electrostática repulsiva para producir nanofibras a partir de la solución de fibras de polímero. El alto voltaje se aplica entre la superficie conectada a tierra (o superficie cargada opuestamente) y un capilar conductor en el que se inyecta una solución de fibras de polímero. El alto voltaje puede aplicarse también a la solución o a la masa fundida a través de un alambre si el capilar es un no conductor tal como una pipeta de vidrio. Inicialmente, la solución en la punta abierta del capilar se extrae en una forma cónica (el denominado "cono de Taylor") a través de la interacción de la fuerza eléctrica y la tensión superficial. En un

cierto intervalo de voltaje, se forma un chorro fino de solución de fibras de polímero en la punta del cono de Taylor y se dispara hacia el objetivo. Las fuerzas del campo eléctrico aceleran y estiran el chorro. Este estiramiento, junto con la evaporación de las moléculas de disolvente, hace que el diámetro del chorro se haga más pequeño. A medida que disminuye el diámetro del chorro, la densidad de carga aumenta hasta que las fuerzas electrostáticas dentro del polímero superan las fuerzas cohesivas que mantienen el chorro unido (por ejemplo, tensión superficial), lo que hace que el chorro se divida o “se separe” en un multifilamento de nanofibras de polímero. Las fibras continúan separándose hasta que alcanzan el colector, donde se recogen como nanofibras no tejidas, y opcionalmente se secan.

Los disolventes adecuados para preparar soluciones de polímeros acuosas incluyen, por ejemplo, hexafluoroisopropanol (HFIP), diclorometano (DCM), dimetilformamida (DMF), acetona y etanol.

El método de la presente invención incluye además formar una pluralidad de salientes que surgen de una superficie del material de injerto no tejido, formar una pluralidad de hendiduras en una superficie del material de injerto no tejido, y combinaciones de los mismos. Como ya se ha mencionado, el saliente es una protuberancia o abultamiento que surge de una superficie del material de injerto no tejido. El saliente puede tener cualquier forma deseada, tal como, por ejemplo, circular, esférica, cuadrada, rectangular, de diamante, estrellada, irregular, y combinaciones de las mismas. Según la presente invención, la pluralidad de salientes tiene una altura sustancialmente uniforme desde la superficie del material y están modelados sobre la superficie del material de injerto no tejido. Como ya se ha mencionado, la hendidura es un rebajo o depresión en una superficie del material de injerto no tejido. La hendidura puede tener cualquier forma deseada tal como, por ejemplo, circular, esférica, cuadrada, rectangular, de diamante, estrellada, irregular, y combinaciones de las mismas. Según la presente invención, la pluralidad de hendiduras tienen una profundidad sustancialmente uniforme desde la superficie del material hasta la profundidad más profunda de la hendidura y están modeladas sobre la superficie del material de injerto no tejido. Como ya se ha mencionado, los métodos adecuados para formar salientes y hendiduras incluyen prensado, estampación y otros métodos conocidos por los expertos en la técnica.

El material de injerto no tejido de la presente invención puede ser para su uso en un método para la reparación de tejidos en un individuo que lo necesita. El método incluye aplicar el material de injerto no tejido a un campo quirúrgico. El método es particularmente adecuado para reparar tejidos tales como, por ejemplo, duramadre, pericardio, submucosa del intestino delgado, dermis, epidermis, tendón, tráquea, valva de válvula cardíaca, tracto gastrointestinal y tejido cardíaco. Los procedimientos de reparación de tejidos adecuados incluyen, por ejemplo, neurocirugías tales como reparación de la duramadre, injertos de piel, reparación traqueal, reparación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, reparación de hernias abdominales, reparación de úlceras), reparación de defectos cardíacos, cirugías de cabeza y cuello, aplicación a fracturas óseas y reparación de quemaduras.

Como ya se ha mencionado, el material de injerto no tejido incluye una primera composición de fibras no tejidas, en donde la primera composición de fibras no tejidas incluye un polímero seleccionado de policaprolactona (poli(ϵ -caprolactona), PCL), polidioxanona (PDO), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido L-láctico) (PLA), poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), poli(L-lactida) (PLLA), poli(D,L-lactida) (P(DLLA)), poli(etilenglicol) (PEG), poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) (P(LLA-CL)), poli(ϵ -caprolactona-co-etil etilen fosfato) (P(CL-EEP)), poli[bis(p-metilfenoxi)fosfaceno] (PNmPh), poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBV), poli(éster uretano) urea (PEUU), poliuretano (PU), poli(tereftalato de etileno) (PET), poli(etileno-co-acetato de vinilo) (PEVA), poli(fosfaceno), poli(etileno-co-alcohol vinílico), poli(etilenimina), poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona, poliestireno (PS) y combinaciones de los mismos. Los polímeros particularmente adecuados incluyen poli(ácido láctico-co-glicólico), polidioxanona, policaprolactona y combinaciones de los mismos.

Como ya se ha mencionado, el material de injerto no tejido incluye una segunda composición de fibras no tejidas, en donde la segunda composición de fibras no tejidas incluye un polímero seleccionado de policaprolactona (poli(ϵ -caprolactona), PCL), polidioxanona (PDO), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido L-láctico) (PLA), poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), poli(L-lactida) (PLLA), poli(D,L-lactida) (P(DLLA)), poli(etilenglicol) (PEG), poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona) (P(LLA-CL)), poli(ϵ -caprolactona-co-etil etilen fosfato) (P(CL-EEP)), poli[bis(p-metilfenoxi)fosfaceno] (PNmPh), poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBV), poli(éster uretano) urea (PEUU), poliuretano (PU), poli(tereftalato de etileno) (PET), poli(etileno-co-acetato de vinilo) (PEVA), poli(fosfaceno), poli(etileno-co-alcohol vinílico), poli(etilenimina), poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona, poliestireno (PS) y combinaciones de los mismos. Los polímeros particularmente adecuados incluyen poli(ácido láctico-co-glicólico), polidioxanona, policaprolactona y combinaciones de los mismos.

En una realización particularmente adecuada, el material de injerto no tejido incluye una primera composición de fibras no tejidas que comprende poli(ácido láctico-co-glicólico) y una segunda composición de fibras no tejidas que comprende polidioxanona.

Como se usa en el presente documento, “individuo que lo necesita” se refiere a un individuo que tiene un defecto tisular, daño tisular, tejido que falta debido a daño o retirada, y tejido dañado por incisión. Los métodos son particularmente adecuados para su uso con un individuo o subconjunto de individuos que tienen defectos de la duramadre que requieren la reparación de la duramadre. Los individuos que tienen defectos de la duramadre pueden ser aquellos que tienen una perforación en la duramadre, aquellos que tienen la duramadre retirada, aquellos que tienen la duramadre dañada y aquellos que tienen la duramadre con una incisión quirúrgica.

El individuo que lo necesita puede ser un individuo adulto, un niño y un individuo pediátrico. Individuos particularmente adecuados pueden ser un ser humano. Otros individuos particularmente adecuados pueden ser animales tales como primates, cerdos, perros, gatos, conejos y roedores (por ejemplo, ratones y ratas).

- 5 En algunas realizaciones, el material de injerto no tejido se sujeta al campo quirúrgico, tal como suturando el material de injerto no tejido al campo quirúrgico. En otras realizaciones, el material de injerto no tejido se sujeta al campo quirúrgico, tal como mediante un adhesivo quirúrgico.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 10 En este ejemplo, se comparó el rendimiento de un material de injerto de colágeno xenogénico de referencia con una realización a modo de ejemplo del material de injerto no tejido de la presente invención.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

- 15 Diez conejos blancos de Nueva Zelanda hembra (5,0-5,5 meses, Western Oregon Rabbit Company, Philomath, OR) se aleatorizaron en dos grupos (I, II) de cinco animales cada uno (n=5). El grupo I sirvió como control positivo ya que todos los animales se sometieron a craneotomía bilateral y resección de la duramadre seguido de reparación quirúrgica bilateral de los defectos de la duramadre inducidos utilizando un material de injerto de colágeno (Stryker, Inc. Kalamazoo, MI). El grupo II sirvió como grupo experimental ya que todos los animales se sometieron a craneotomía bilateral y resección de la duramadre seguido de reparación quirúrgica bilateral de los defectos de la duramadre inducidos utilizando el material de injerto no tejido no biológico completamente reabsorbible. Todos los animales se sometieron a evaluación conductual diaria/semanal y examen de signos de neurotoxicidad, secuelas neurológicas, fuga de CSF e infección. Cuatro semanas después de la operación, todos los animales se sacrificaron y los sitios de reparación, incluyendo el cráneo proximal y el tejido cortical subyacente, se explantaron para análisis histológico e histopatológico. Todos los procedimientos con animales se realizaron en acuerdo estricto con las directrices establecidas por la Ley de Bienestar Animal (AWA), la Asociación para la Evaluación y Acreditación del Cuidado de Animales de Laboratorio (AAALAC) y el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (IACUC) de la Universidad de Utah.

Procedimiento quirúrgico: craneotomía bilateral

- 30 Antes de la cirugía, a todos los animales se les administró butorfanol, acepromazina, cefazolina y dexametasona, así como un parche transdérmico de fentanilo para analgesia profiláctica. Todos los animales se anestesiaron mediante ketamina y diazepam, administrados por vía intravenosa mediante cateterización de la vena marginal de la oreja, y se mantuvieron durante la duración de la cirugía mediante isoflurano. El cráneo se preparó entonces asépticamente y se esterilizó desde la cresta frontal hasta el occipucio. Se retiró todo el pelo y se preparó el sitio quirúrgico con povidona yodada y alcohol isopropílico. Se realizó entonces una incisión sagital media de 6 cm extendiéndose a través del cuero cabelludo y el periostio subyacente. Entonces el periostio se elevó y se retrajo. Se crearon luego colgajos óseos bilaterales a cada lado del cráneo utilizando un taladro neuroquirúrgico de alta velocidad equipado con una broca de cerilla. Los colgajos resultantes que medían aproximadamente 10 mm x 12 mm se elevaron y retiraron después exponiendo la duramadre subyacente. La duramadre se cortó bilateralmente utilizando una cuchilla de microdissección y se crearon dos defectos de la duramadre circulares, cada uno de aproximadamente 8 mm x 10 mm, bajo microdissección.

- 40 Procedimiento quirúrgico: reparación de la duramadre

- Los defectos de la duramadre inducidos se repararon posteriormente con o bien el material de injerto de colágeno o bien el material de injerto no tejido no biológico completamente reabsorbible (FIGS. 1A y 1B). El material de injerto de colágeno es un material de injerto xenogénico biológico compuesto por colágeno de tipo I derivado de tendón de Aquiles bovino. El material de injerto de colágeno está muy reticulado, dando como resultado un material de implante firme, tejido y suturable adecuado para su uso en la reparación de la duramadre. El material de injerto de colágeno se proporcionó estéril y se almacenó a temperatura ambiente antes de su uso. El material de injerto no tejido es un material de injerto no biológico completamente reabsorbible compuesto de poli(ácido láctico-co-glicólico) y polidioxanona electrohilados. Posee una arquitectura no tejida única que da como resultado un material de implante adaptable, flexible y suturable indicado para su uso en la reparación de la duramadre. El material de injerto no tejido no biológico completamente reabsorbible se proporcionó estéril y se almacenó a temperatura ambiente antes de su uso.

- 55 Antes de la implantación, ambos materiales de injerto se hidrataron en solución salina estéril según sus respectivas instrucciones de uso. Los materiales de injerto hidratados se colocaron después en el campo quirúrgico y se recortaron para ajustarse a cada defecto de la duramadre. El tamaño y la forma del material de injerto se seleccionaron para lograr al menos un solapamiento de 2 mm con la duramadre adyacente alrededor de la circunferencia del defecto. Los injertos hidratados se drapearon después sobre el defecto de la duramadre para maximizar el contacto entre el material

de injerto y la duramadre subyacente y promover el cierre estanco. Los materiales de injerto se sujetaron entonces a la duramadre nativa utilizando cuatro suturas interrumpidas sin tensión (7-0 PDS) espaciadas equidistantes alrededor de la circunferencia del defecto. Los materiales de injerto se implantaron de manera que cada animal recibió o bien dos implantes de material de injerto de colágeno (n = 5 animales) o bien dos implantes de material de injerto no tejido (n = 5 animales). Después de la reparación de los defectos de la duramadre inducidos, cada sitio quirúrgico se irrigó y se cerró en dos capas (periostio/músculo, piel). Los colgajos óseos cortados no se reemplazaron durante el cierre.

Después de la cirugía, todos los animales se recuperaron antes de la reintroducción en la instalación general de alojamiento. Se administró butorfanol como analgésico posquirúrgico además del parche transdérmico de fentanilo. Después de la operación, todos los animales se observaron diariamente y se evaluaron semanalmente para detectar signos conductuales de neurotoxicidad (postura, reflejo de luz pupilar, colocación de las extremidades, reflejo de propiocepción, reflejo corneal, marcha), indicaciones de fuga de CSF y cambio en el peso corporal.

Recogida de tejido/evaluación de CSF

Todos los animales se sacrificaron humanitariamente 4 semanas después de la operación. Se recogió CSF para análisis fisicoquímico insertando una aguja en la cisterna magna y aspirando 1-2 ml de fluido que después se colocó en almacenamiento en frío. Después de la recogida de CSF, se extirparon en bloque el cráneo, el cerebro y los sitios de implante y se fijaron en formalina tamponada neutra. Los ganglios linfáticos drenantes se explantaron de manera similar y se fijaron en formalina tamponada neutra. Se envió fluido CSF al Hospital Regional de Logan (Logan, UT) para el análisis fisicoquímico. Se analizó el contenido celular en CSF (glóbulos blancos, neutrófilos, linfocitos, monocitos/macrófagos, eosinófilos, basófilos, células de revestimiento, glóbulos rojos) así como los niveles de glucosa y proteínas.

Análisis histológico/histopatológico

Se incrustaron cráneos y ganglios linfáticos periféricos explantados en resina epoxi, se formaron bloques y seccionaron. Se tiñeron secciones del sitio de implante (incluyendo tejido de neoduramadre y cráneo/cerebro adyacente) con Luxol Fast Blue y hematoxilina y eosina (H&E) para visualizar y evaluar la salud general del tejido de la neoduramadre, tejido cortical y mielina. Las secciones del sitio de implante también se inmunotifieron para la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) para visualizar las células gliales/astrocitos locales y evaluar la respuesta inflamatoria en el sitio de implante. Las secciones de los ganglios linfáticos se tiñeron solo con hematoxilina y eosina (H&E). Se obtuvieron fotomicrografías representativas utilizando microscopía óptica bajo un objetivo óptico 40X y un escáner de portaobjetos automatizado Nanozoomer proporcionado por el Hope Center, Washington University School of Medicine.

La respuesta tisular local a los materiales sustitutos de la duramadre implantados se cuantificó mediante puntuación microscópica de neovascularización, vascularización del tejido dentro del sitio de implante, fibrosis, adherencias del implante a la piamadre y neoduralización. Se calculó el promedio del grosor de la cápsula fibrosa (en μm) entre tres mediciones en cada sitio de implante. Si la presencia del implante no estaba bien definida, se notificó el grosor del tejido fibroso en el sitio de implante. La inflamación en el sitio de implante se cuantificó puntuando microscópicamente el grado de infiltración de células polimorfonucleares, linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, macrófagos y células gigantes multinucleadas en el campo del implante. La necrosis se puntuó como la gravedad de los residuos celulares nucleares a partir de la muerte celular inflamatoria.

Resultados

Rendimiento intraoperatorio/posoperatorio de los materiales sustitutos de la duramadre

Tanto los materiales de injerto biológicos de colágeno como no biológicos se utilizaron con éxito para reparar defectos de la duramadre bilaterales inducidos creados en conejos blancos de Nueva Zelanda hembra. Las observaciones intraoperatorias demostraron que tanto los injertos basados en colágeno disponibles comercialmente como los injertos no tejidos sintéticos completamente reabsorbibles poseían propiedades adecuadas para una reparación de la duramadre eficaz. Tras la implantación quirúrgica, se observó que los implantes de material de injerto no tejido eran menos gruesos y más flexibles/adaptables que los implantes de injerto a base de colágeno. También se observó que los implantes de material de injerto no tejido se adaptaban mejor a la duramadre nativa subyacente y se suturaban más fácilmente en su lugar en comparación con los implantes de injerto a base de colágeno.

De manera posoperatoria, todos los animales sobrevivieron hasta el punto de tiempo terminal y todos los animales presentaron comportamiento, función neurológica y salud general normales. El examen regular del sitio de implante confirmó que 0/10 sitios de implante que contenían los implantes de injerto a base de colágeno y 0/10 sitios de implante que contenían el material de injerto no tejido presentaron signos de fuga de CSF o infección focal del sitio de implante durante el transcurso del estudio. El examen *post mortem* de los sitios de reparación confirmó adicionalmente la ausencia de fugas de CSF y pseudomeningocele en todos los animales en estudio. La observación posoperatoria demostró que tanto el material de injerto no tejido como los implantes de injerto a base de colágeno eran eficaces en la reparación de defectos de la duramadre y en la prevención de fugas de CSF.

Análisis de líquido cefalorraquídeo/ganglios linfáticos centinela

El análisis celular y fisicoquímico del CSF recogido de animales que se sometieron a reparación de la duramadre utilizando el injerto a base de colágeno y el material de injerto no tejido se realizó con el fin de identificar posibles signos de neurotoxicidad, inflamación y/o infección resultantes de los materiales de implante. Los recuentos de sangre completa y el análisis de proteínas realizados en el CSF recogido parecían normales en todos los animales a los que se les implantaron tanto el injerto a base de colágeno como los materiales de injerto no tejidos. Los hallazgos negativos en el análisis de CSF sugieren que ningún material de implante indujo respuestas neurotóxicas o inflamatorias en el tejido cortical regional. Se realizó un análisis histológico de ganglios linfáticos centinela con el fin de examinar adicionalmente la respuesta inflamatoria y de cuerpo extraño a los implantes sustitutos de la duramadre. Los animales a los que se les implantaron tanto el injerto basado en colágeno como los materiales de injerto no tejidos presentaron ganglios linfáticos de apariencia normal tras la tinción con H&E, lo que sugiere que no hay respuesta regional inflamatoria o de cuerpo extraño a los injertos.

Análisis histológico/histopatológico de sitios de implante

Se realizó un análisis histológico e histopatológico de sitios de reparación quirúrgica para evaluar cualitativa y cuantitativamente la eficacia de diversos materiales sustitutos de la duramadre y la respuesta tisular/inflamatoria a los injertos implantados. El análisis cualitativo de secciones representativas de sitios de defectos reparados con los materiales de injerto a base de colágeno y de injerto no tejido demuestra diferencias significativas en la eficacia del material implantado (FIGS. 2A-2D). Las secciones coronales obtenidas de sitios de defectos reparados con el material de injerto a base de colágeno demostraron una escasa infiltración celular e incorporación en el material de injerto. Las secciones demostraron además frecuentes adherencias fibrosas o tejido conjuntivo que puentea el material de injerto a base de colágeno implantado y el tejido cortical subyacente. Las observaciones cualitativas demostraron además una neoduralización incompleta frecuente a través de la superficie cortical del material de injerto a base de colágeno. En comparación, el análisis cualitativo de secciones histológicas representativas obtenidas de sitios de defectos reparados con el material de injerto no tejido completamente reabsorbible demostró un aumento de la infiltración celular y una menor incidencia de adherencias corticales fibrosas. Las secciones coronales demostraron además una neoduralización más completa a través de la superficie cortical del material de injerto no tejido. Se observaron diferencias en la respuesta tisular a los materiales implantados relacionadas adicionalmente con el estado de resorción del injerto en el momento de la explantación. A las 4 semanas después de la operación, el material de injerto a base de colágeno demostró una infiltración y resorción celulares mínimas, mientras que el material de injerto no tejido demostró una infiltración y resorción celulares marcadas (FIGS. 2A-2D).

La puntuación cuantitativa de las secciones histológicas proporcionó una comparación adicional de la reacción a nivel tisular a ambos dispositivos sustitutos de la duramadre. La puntuación microscópica de exámenes histopatológicos del sitio de implante reveló diferencias significativas en las respuestas inflamatorias y a nivel tisular al material de injerto no tejido, en comparación con el material de injerto a base de colágeno (FIGS. 3A y 3B y tabla 1). Se observó que los materiales de injerto no tejidos reclutaban un número reducido de células inflamatorias (por ejemplo, monocitos y linfocitos) en comparación con los materiales de injerto a base de colágeno (véase la tabla 1). Los materiales de injerto no tejidos también presentaron menos fibrosis y menores grosores de cápsula fibrosa en comparación con el material de injerto a base de colágeno. La puntuación histopatológica de la inflamación y la respuesta tisular indicó además que el material de injerto no tejido presentaba una menor respuesta inflamatoria y, por lo tanto, se clasificó como no irritante, en comparación con el material de injerto a base de colágeno.

Tabla 1: Evaluación histopatológica

		Material de injerto	
		Material de injerto no tejido	Material de injerto a base de colágeno
Inflamación	Células polimorfonucleares ^a	0	0,8
	Linfocitos ^a	0	0,9
	Células plasmáticas ^a	0	0,3
	Eosinófilos	0	0
	Mastocitos ^a	0	0
	Macrófagos ^a	0,8	0,8
	Células gigantes multinucleadas ^a	0,9	0
	Necrosis ^b	0	0
Respuesta tisular	Neovascularización ^c	1,0	1,0

		Material de injerto	
	Vascularización del implante ^d	1,5	0,4
	Neoduralización ^e	3,6	1,3
	Fibrosis ^f	2,3	3,1
	Adherencias a la piamadre ^e	0,9	2,2

^aPuntuado de 0 (ausente) - 4 (empaquetado). ^bPuntuado de 0 (ausente) - 4 (grave). ^cPuntuado de 0 (ausente) - 4 (capilares extensos soportados por fibroblastos). ^dPuntuado de 0 (ausente) - 5 (>75 % del campo de implante).

^ePuntuado de 0 (ausente) - 5 (100 % del campo de implante). ^fPuntuado de 0 (sin cápsula fibrosa) - 4 (cápsula fibrosa >300 µm de grosor).

Los resultados presentados en el presente documento ofrecen un análisis comparativo del material de injerto no tejido y el material de injerto a base de colágeno en un modelo de duroplastia bilateral de conejo. Ambos materiales demostraron una reparación eficaz de defectos de la duramadre inducidos y la prevención de fugas de CSF sin dañar el tejido neural proximal. Esta comparación funcional demuestra un rendimiento equivalente del material de injerto no tejido con matrices de colágeno de referencia ampliamente usadas en clínicas neuroquirúrgicas contemporáneas. El análisis histopatológico del sitio de implante 4 semanas después de la operación reveló, sin embargo, que el rendimiento del material de injerto no tejido y el material de injerto a base de colágeno no eran equivalentes cuando se consideraban respuestas inflamatorias locales y a nivel tisular provocadas en el sitio de implantación. El material de injerto no tejido presentaba ventajas distintas en la respuesta tisular local, incluyendo una reducción de la fibrosis/formación de cápsulas fibrosas y adherencias corticales disminuidas en comparación con el material de injerto a base de colágeno (FIGS. 3A-3B). Además, el material de injerto no tejido indujo una mayor neoduralización que el material de injerto a base de colágeno en el sitio de implante, y en algunos casos el material de injerto no tejido soportó la neoduralización completa del defecto en el momento de la explantación (FIG. 3C).

La diferencia en la respuesta tisular al material de injerto no tejido y al material de injerto a base de colágeno probablemente está influenciada por las diferencias en la composición de los implantes y, específicamente, las diferencias en la naturaleza reabsorbible de los materiales. El material de injerto a base de colágeno no parecía experimentar una resorción significativa 4 semanas después de la implantación, sino que más bien estaba asociado con una infiltración celular/tisular mínima y una cápsula fibrosa significativa alrededor del material de colágeno reticulado acelular. Por lo tanto, aunque el material de injerto a base de colágeno está compuesto por colágeno basado en animales derivado biológicamente, la respuesta biológica al material implantado es diferente de lo que puede esperarse de la proteína nativa. El material de injerto a base de colágeno, a pesar de su composición biológica, muestra una respuesta *in vivo* significativamente divergente a la del tejido nativo o fresco.

Alternativamente, el implante de material de injerto no tejido demostró una resorción modesta en paralelo con un aumento de la infiltración celular del material. Particularmente, se observó que los elementos de resorción del implante de material de injerto no tejido estaban localizados dentro de macrófagos que se habían infiltrado en el sitio de implante. Esta observación confirma la naturaleza reabsorbible y transitoria del material de injerto no tejido. El material electrohilado sintético utilizado en la construcción del material de injerto no tejido proporcionó un entorno en el que las células podían migrar y podían descomponerse para permitir la remodelación posterior del tejido. Las construcciones totalmente reabsorbibles tales como el material de injerto no tejido pueden poseer múltiples ventajas sobre los implantes a largo plazo o permanentes en que el material sirve como barrera aguda y andamiaje para la formación de nuevo tejido pero se reabsorbe después de la regeneración del tejido impidiendo reacciones crónicas indebidas al material implantado. Además, la falta de constituyentes xenogénicos o alogénicos derivados de animales puede reducir eficazmente la incidencia de respuestas alérgicas o inflamatorias al material sustituto de la duramadre implantado comúnmente asociadas con materiales de injerto biológico existentes.

La falta de resorción del material de injerto a base de colágeno implantado es probablemente un efecto del procesamiento posterior utilizado en la construcción del material biológico. La reticulación de colágeno bovino requerida para proporcionar la resistencia mecánica necesaria para el uso intraoperatorio y la capacidad de sutura afectaron simultáneamente a los elementos biológicos y estructurales del material. Como se demuestra en este ejemplo, los sustitutos de la duramadre sintéticos completamente reabsorbibles pueden proporcionar una resistencia mecánica adecuada para una capacidad de sutura, manejo y adaptabilidad óptimos, así como una resorción fiable que estimula la remodelación tisular en forma de neoduralización. El material de injerto no tejido es único, sin embargo, porque el sustituto de la duramadre no biológico también presenta una inflamación reducida, una fibrosis disminuida y menos adherencias a la piamadre que los sustitutos de la duramadre biológicos de referencia actualmente en uso en entornos clínicos neuroquirúrgicos. A la arquitectura no tejida, creada por electrohilatura, puede atribuirse una respuesta tisular mejorada, en comparación con sustitutos de la duramadre sintéticos alternativos. Además, este mecanismo de síntesis proporciona un material con manejo y drapabilidad superiores en comparación con alternativas con adaptabilidad reducida. El material de injerto no tejido de la presente invención ofrece de este modo una opción única y atractiva en procedimientos de reparación de la duramadre que proporciona facilidad de manejo, eficacia y biocompatibilidad, conduciendo finalmente a una reparación mejorada de la duramadre.

El material de injerto no tejido de la presente invención proporciona sustitutos de la duramadre no biológicos, totalmente reabsorbibles, que ofrecen una combinación única de resistencia mecánica para su capacidad de sutura y adaptabilidad para facilitar la manipulación. La arquitectura no tejida del material permite la infiltración celular y soporta la resorción completa del material de implante al tiempo que favorece la regeneración de la duramadre nativa. El material cierra eficazmente defectos de la duramadre equivalentes a un sustituto biológico de la duramadre de referencia (el material de injerto a base de colágeno) e induce una respuesta tisular local superior caracterizada por una disminución de la inflamación y un aumento de la neoduralización. El material de injerto no tejido ofrece por tanto ventajas significativas sobre los sustitutos de la duramadre existentes que pueden conducir a resultados clínicos mejorados en múltiples entornos neuroquirúrgicos.

Ejemplo 2

En este ejemplo, las propiedades físicas de la malla no tejida se determinaron mediante mediciones directas de la fibra de malla, el tamaño de poro, la masa y las dimensiones.

Los artículos de prueba se cortaron en cuatro porciones de aproximadamente 1 cm² cada uno. Las porciones cortadas se unieron a un adaptador de SEM estándar de 12 mm usando cinta de carbono de doble cara. Dos porciones se colocaron en una orientación "hoyuelo arriba" y dos porciones se colocaron en una orientación "hoyuelo abajo". Las muestras se recubrieron con ~20 Å de oro usando una recubridora por pulverización catódica Denton Desk V. Las propiedades físicas analizadas fueron tamaño de poro promedio, diámetro de fibra promedio, grosor promedio, dimensión lateral, masa y "densidad superficial" (g/m²). Los datos dimensionales se recogieron registrando una serie de micrografías electrónicas secundarias de cada muestra usando un microscopio electrónico de barrido TESCAN Vega 3. Se especificó un nivel de aumento de 2 kx para la recogida de datos. Las imágenes también se recogieron con un aumento de 500X. Las propiedades físicas se midieron directamente en las micrografías usando software calibrado incrustado en el sistema operativo TESCAN. El número de propiedades registradas por micrografía fue de 30 fibras por imagen y 20 poros por imagen. Las ubicaciones de las fibras y los poros se seleccionaron aleatoriamente. El grosor medio se determinó calculando el promedio de cinco mediciones a partir de un campo de visión de sección transversal de 100x. La dimensión lateral se midió con una regla calibrada trazable según las normas NIST. La masa se determinó pesando muestras en una balanza analítica calibrada antes del corte.

Ejemplo 3

En este ejemplo, la prueba no destructiva se realizó sobre un material de injerto no tejido según la presente invención.

La masa se determinó pesando la muestra en una balanza. El tamaño se midió para incluir la longitud y la anchura del material usando calibradores calibrados. Se calculó el área (cm²). Se calculó la "densidad superficial" (g/m²) usando mediciones de masa y tamaño.

Ejemplo 4

En este ejemplo, se analizó la resistencia a la tracción en un material de injerto no tejido según la presente invención.

Específicamente, la resistencia a la tracción de tiras de 2,54 cm (1 pulgada) x 7,62 cm (3 pulgadas) preparadas a partir de una muestra de material de injerto no tejido de 7,62 cm (3 pulgadas) x 7,62 cm (3 pulgadas) a la rotura y el % de alargamiento a la rotura se realizó usando un aparato de pruebas Instron. Se colocó una tira de 2,54 cm (1 pulgada) x 7,62 cm (3 pulgadas) en las mordazas del aparato de pruebas Instron. Se observaron la ubicación de la rotura, la longitud del calibre, la velocidad de separación del agarre, la identificación de la muestra y la especificación, los parámetros de tamaño de muestra y los parámetros de preacondicionamiento. La resistencia a la tracción se midió en Newtons (N) y el % de alargamiento a la rotura se midió en %.

Ejemplo 5

En este ejemplo, se analizó la "extracción de suturas" o la fuerza requerida para extraer una sutura de un material de injerto no tejido según la presente invención.

La fuerza requerida para extraer una sutura de un material no tejido según la presente invención se analizó usando un aparato de pruebas Instron en tiras de 2,54 cm (1 pulgada) x 7,62 cm (3 pulgadas) preparadas a partir de una muestra de material de injerto no tejido de 7,62 cm (3 pulgadas) x 7,62 cm (3 pulgadas). Las tiras se empaparon durante 2 horas a temperatura ambiente en agua desionizada. La longitud del calibre se ajustó a 100,8 mm y la velocidad de separación del agarre se ajustó a 75 mm/minuto. Se enhebró una sutura de monofilamento de polipropileno 2-0 a través del centro de la tira aproximadamente a 7,5 mm del borde superior de la muestra. Los extremos de la sutura se sujetaron. Se observó el desgarró de la muestra y los datos excluyeron la rotura de la sutura. La fuerza de extracción máxima se midió en Newtons (N).

La presente invención proporciona materiales sustitutos para la reparación tisular. En particular, la presente invención proporciona un sustituto no biológico para la reparación tisular.

REIVINDICACIONES

1. Un material de injerto no tejido reabsorbible que comprende:

5 una primera composición de fibras no tejidas, en donde la primera composición de fibras no tejidas comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en policaprolactona, polidioxanona, poli(ácido glicólico), poli(ácido L-láctico), poli(lactida-co-glicolida), poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(etilenglicol), poli(L-lactida-co-ε-caprolactona), poli(ε-caprolactona-co-etil etilen fosfato), poli[bis(p-metilfenoxi)fosfaceno], poli(3-hidroxi-butarato-co-3-hidroxi-valerato), poli(éster uretano) urea, poliuretano, poli(tereftalato de etileno), poli(etilen-co-acetato de vinilo), poli(fosfaceno), poli(etilen-co-alcohol vinílico), poli(etilenimina), poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona, poliestireno (PS) y combinaciones de los mismos; y

10 una segunda composición de fibras no tejidas, en donde la segunda composición de fibras no tejidas comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en policaprolactona, polidioxanona, poli(ácido glicólico), poli(ácido L-láctico), poli(lactida-co-glicolida), poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(etilenglicol), poli(L-lactida-co-ε-caprolactona), poli(ε-caprolactona-co-etil etilen fosfato), poli[bis(p-metilfenoxi)fosfaceno], poli(3-hidroxi-butarato-co-3-hidroxi-valerato), poli(éster uretano) urea, poliuretano, poli(tereftalato de etileno), poli(etilen-co-acetato de vinilo), poli(fosfaceno), poli(etilen-co-alcohol vinílico), poli(etilenimina), poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona, poliestireno y combinaciones de los mismos;

en donde la primera composición de fibras no tejidas y la segunda composición de fibras no tejidas comprenden polímeros diferentes; y

20 en donde el material de injerto no tejido comprende además una pluralidad de salientes que surgen de una superficie del material de injerto no tejido, una pluralidad de hendiduras en una superficie del material de injerto no tejido, y combinaciones de los mismos, estando la pluralidad de salientes y la pluralidad de hendiduras modelados en la superficie del material de injerto no tejido, teniendo la pluralidad de salientes una altura sustancialmente uniforme desde la superficie del material, y teniendo la pluralidad de hendiduras una profundidad sustancialmente uniforme desde la superficie del material hasta la profundidad más profunda de la hendidura.

25 2. El material de injerto no tejido de la reivindicación 1, que comprende un tamaño de poro medio de aproximadamente 10 μm² a aproximadamente 10.000 μm², medido según el método especificado en la descripción.

3. El material de injerto no tejido de la reivindicación 1, en donde al menos una de la primera composición de fibras no tejidas y la segunda composición de fibras no tejidas comprende un diámetro de fibra medio de menos de 5 μm, medido según el método especificado en la descripción.

30 4. El material de injerto no tejido de la reivindicación 1, en donde la primera composición de fibras no tejidas y la segunda composición de fibras no tejidas están distribuidas uniformemente por todo el material.

5. El material de injerto no tejido de la reivindicación 1, en donde la primera composición de fibras no tejidas y la segunda composición de fibras no tejidas se distribuyen independientemente en un patrón por todo el material.

35 6. El material de injerto no tejido de la reivindicación 1, en donde la primera composición de fibras no tejidas comprende poli(ácido láctico-co-glicólico) y la segunda composición de fibras no tejidas comprende polidioxanona.

7. El material de injerto no tejido de la reivindicación 6, en donde el poli(ácido láctico-co-glicólico) comprende aproximadamente el 90 % en moles de glicolida y el 10 % en moles de L-lactida.

8. Un método para preparar el material de injerto no tejido según la reivindicación 1, comprendiendo el método: poner en contacto por electrohilatura para formar un material de injerto no tejido:

40 una primera composición de fibras no tejidas, en donde la primera composición de fibras no tejidas comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en policaprolactona, polidioxanona, poli(ácido glicólico), poli(ácido L-láctico), poli(lactida-co-glicolida), poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(etilenglicol), poli(L-lactida-co-ε-caprolactona), poli(ε-caprolactona-co-etil etilen fosfato), poli[bis(p-metilfenoxi)fosfaceno], poli(3-hidroxi-butarato-co-3-hidroxi-valerato), poli(éster uretano) urea, poliuretano, poli(tereftalato de etileno), poli(etilen-co-acetato de vinilo), poli(fosfaceno), poli(etilen-co-alcohol vinílico), poli(etilenimina), poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona, poliestireno (PS) y combinaciones de los mismos; y

45 una segunda composición de fibras no tejidas, en donde la segunda composición de fibras no tejidas comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en policaprolactona, polidioxanona, poli(ácido glicólico), poli(ácido L-láctico), poli(lactida-co-glicolida), poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(etilenglicol), poli(L-lactida-co-ε-caprolactona), poli(ε-caprolactona-co-etil etilen fosfato), poli[bis(p-metilfenoxi)fosfaceno], poli(3-hidroxi-butarato-co-3-hidroxi-valerato), poli(éster uretano) urea, poliuretano, poli(tereftalato de etileno), poli(etilen-co-acetato de vinilo), poli(fosfaceno), poli(etilen-co-alcohol vinílico), poli(etilenimina), poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona, poliestireno (PS) y combinaciones de los mismos; y

5 formar una pluralidad de salientes que surgen de una superficie del material de injerto no tejido, formar una pluralidad de hendiduras en una superficie del material de injerto no tejido, y combinaciones de los mismos, estando la pluralidad de salientes y la pluralidad de hendiduras modelados en la superficie del material de injerto no tejido, teniendo la pluralidad de salientes una altura sustancialmente uniforme desde la superficie del material, y teniendo la pluralidad de hendiduras una profundidad sustancialmente uniforme desde la superficie del material hasta la profundidad más profunda de la hendidura.

9. El método de la reivindicación 8, en donde al menos una de la primera composición de fibras no tejidas y la segunda composición de fibras no tejidas comprende un diámetro de fibra medio de menos de 5 μm , medido según el método especificado en la descripción.

10

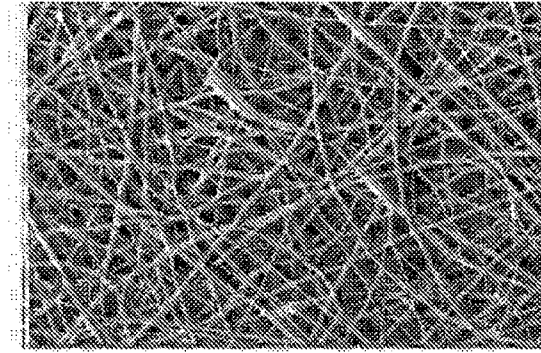
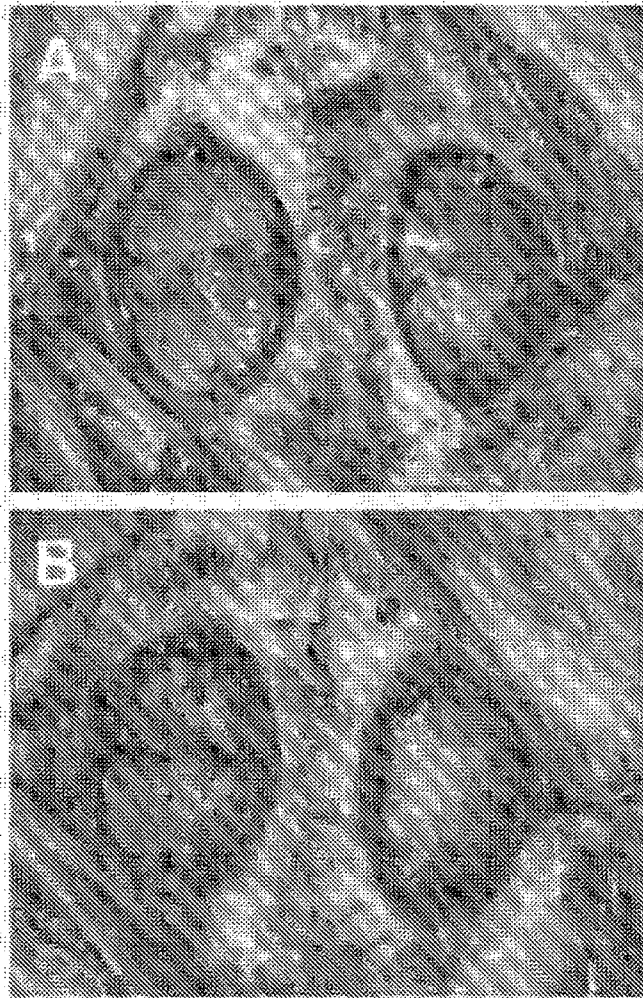
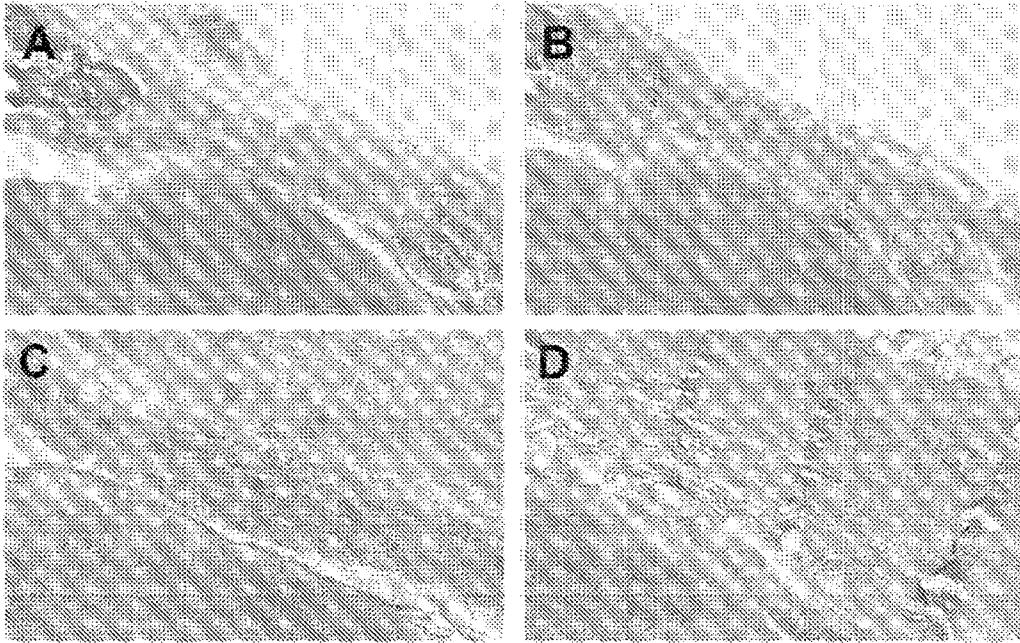


FIG. 1



FIGS. 2A – 2B



FIGS. 3A – 3D

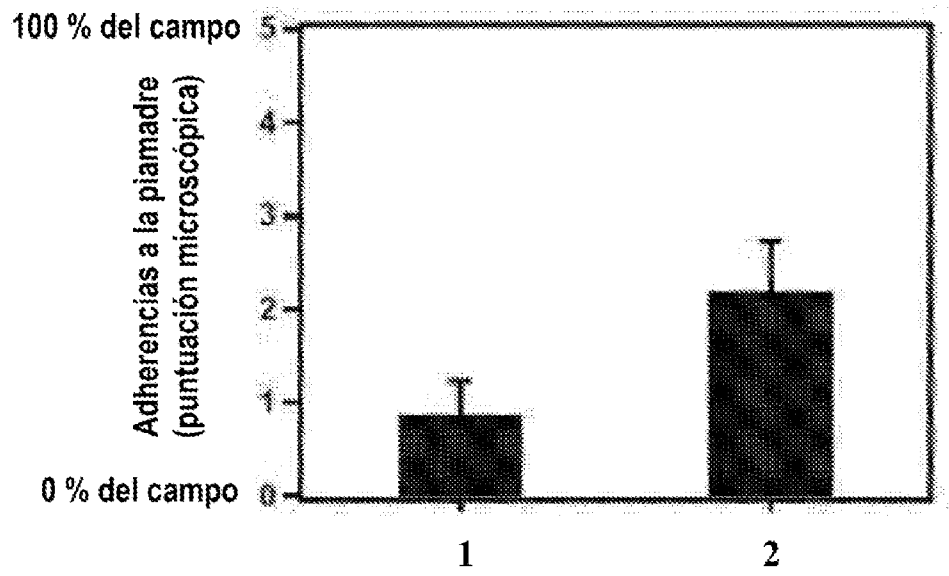


FIG. 4

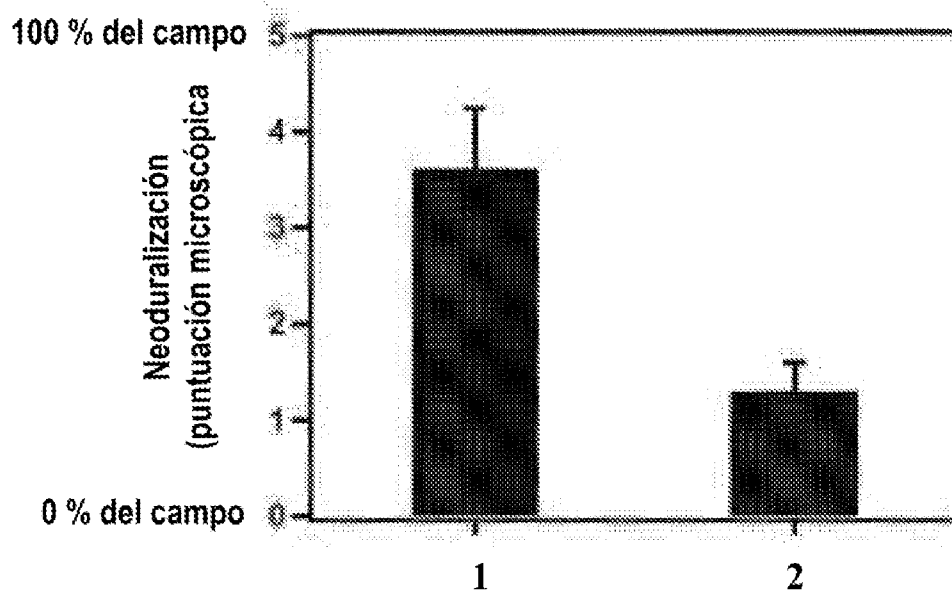


FIG. 5

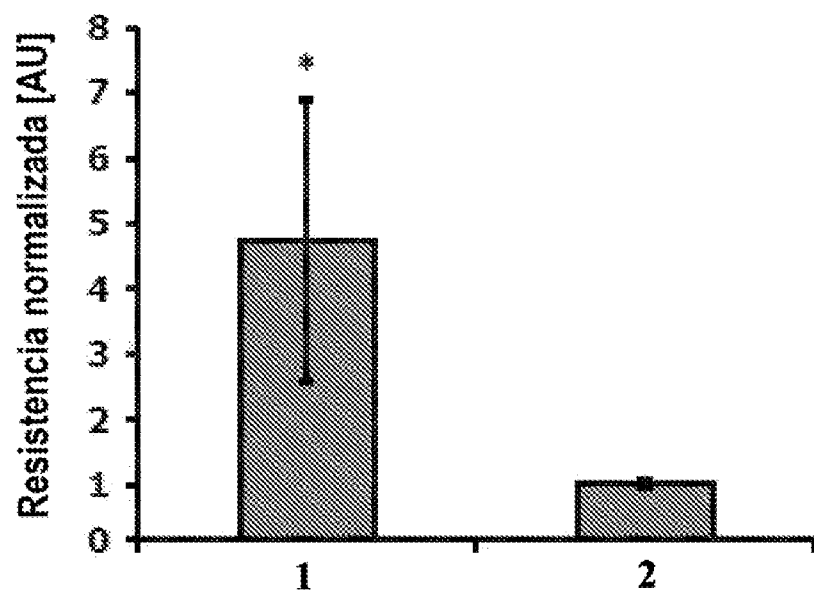


FIG. 6

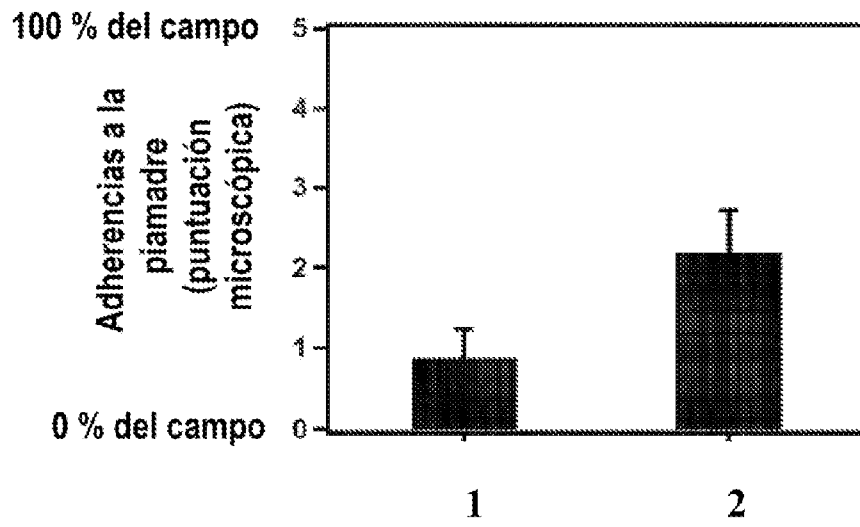


FIG. 7

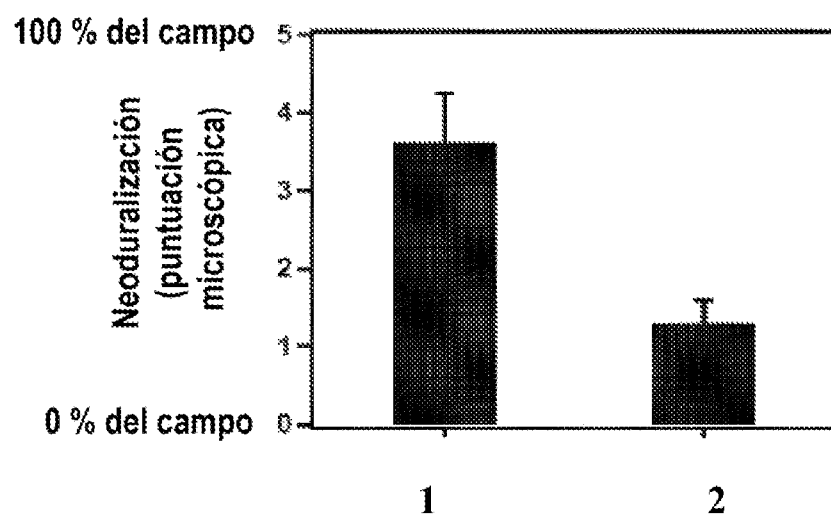


FIG. 8