



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 002**

51 Int. Cl.:  
**A61F 2/04** (2006.01)  
**A61L 27/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04736291 .8**  
96 Fecha de presentación : **07.06.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1643935**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.04.2006**

54 Título: **Un dispositivo y kit para favorecer la regeneración de un nervio lesionado.**

30 Prioridad: **03.07.2003 SE 2003101974**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.12.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.12.2009**

73 Titular/es: **AXONGEN AB.**  
**Tvistevägen 47**  
**907 19 Umeå, SE**

72 Inventor/es: **Olausson, Susanne;**  
**Wiberg, Mikael y**  
**Rindlav Westling, Asa**

74 Agente: **Martín Santos, Victoria Sofía**

ES 2 330 002 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

Un dispositivo y kit para favorecer la regeneración de un nervio lesionado.

### 5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al campo de la regeneración nerviosa. Más específicamente, la invención se refiere a un dispositivo para favorecer la promoción de un nervio lesionado, un kit para preparar tal dispositivo, y una hoja biodegradable para preparar dicho dispositivo. La invención también se refiere a medios de guía biodegradables para favorecer la regeneración de un nervio lesionado.

### **Antecedentes técnicos**

El sistema nervioso anatómico consta del sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP), y comprende células nerviosas, que se apoyan y se protegen mediante células gliales protegidas, tales como Células de Schwann.

Una célula nerviosa (neurona) comprende un cuerpo de célula nerviosa, a partir del que se extienden las dendritas y un axón. Los axones se denominan fibras nerviosas, y un nervio es un haz de varias fibras nerviosas.

La estimulación química de una neurona genera un impulso nervioso que puede pasar entre dos o varias neuronas y la unión entre dos neuronas separadas se llama sinapsis.

El SNC consta del cerebro y médula espinal. Los cuerpos de células nerviosas en el SNC se conocen como materia gris. La denominada materia blanca en el SNC consta principalmente de axones recubiertos con una vaina de mielina de aislamiento y de apoyo de color claro producida por las células gliales.

Los nervios espinales que se extienden desde la médula espinal y nervios craneales se extienden desde el tronco cerebral. Los axones de estos nervios transmiten señales entre el SNC y el resto del cuerpo, y constituyen el SNP. Un racimo de los cuerpos de células nerviosas en un nervio periférico se llama ganglio. De este modo, los cuerpos de células nerviosas se localizan en el cerebro, en la médula espinal, y en los ganglios periféricos.

Los axones en el SNP están o bien no mielinizados o mielinizados. La transmisión de la señal nerviosa es más rápida en fibras nerviosas mielinizadas. La vaina de mielina de aislamiento y de apoyo que rodea las fibras de nervio periférico es producida por las llamadas Células de Schwann.

Las Células de Schwann también producen factores neurotróficos (sustancias que promueven el crecimiento del nervio) esencialmente para el crecimiento y función de las células nerviosas.

Cuando se lesiona un nervio, se forma un hueco en el que las partes nerviosas proximales y distales quedan localizadas en el hueco. Para unir el hueco y reestablecer sustancialmente la función nerviosa, los axones en el extremo proximal y el nervio lesionado deben orientarse para alcanzar el extremo distal correspondiente del nervio lesionado. La lesión de un axón estimula la producción de factores neurotróficos, que promueven el crecimiento del extremo del nervio proximal. El extremo proximal del nervio lesionado también siente señales de otras células en los alrededores y determina la velocidad y dirección del crecimiento del nervio.

Después de un período de retraso de dos semanas, durante el que se paralizó el crecimiento del nervio, se inician los procesos de reparación del nervio lesionado. Cada axón mielinizado del nervio lesionado se divide en una multiplicidad de brotes de axón de regeneración fina con extensiones a modo de dedo que crecen hacia fuera desde el extremo del nervio proximal. La velocidad de crecimiento es en general 1 - 2 mm/día. Cuando estos brotes alcanzan el extremo distal y se ha establecido contacto entre los dos extremos de los nervios, las células de Schwann se estimulan para que proliferen y formen una lámina basal de colágeno, proteoglicanos, y laminina. Además, se inicia la regeneración de un gran número de axones, es decir, se incrementa la cantidad de axones.

Los brotes que se extienden desde el extremo del nervio proximal crecen típicamente en muchas direcciones y salvo que el hueco sea pequeño, los brotes de axones del extremo proximal no pueden nunca establecer contacto con el extremo distal correspondiente, de esta manera dando como resultado una pérdida permanente de la función del nervio.

Además, el daño al tejido blando, la formación de tejido de cicatrización y la interrupción del suministro de sangre pueden interrumpir el proceso de regeneración del nervio natural.

Los defectos del nervio se han reconstruido tradicionalmente bien suturando directamente los extremos del nervio partido o mediante transferencia quirúrgica de una parte de un nervio sano de un lugar no lesionado al sitio lesionado. El nervio sano e en la gran mayoría de los casos se toma del paciente (autoinjerto) y solamente de manera rara el injerto del nervio se toma de un donante (aloinjerto). Estos procedimientos son todos difíciles, caros y no siempre exitosos.

## ES 2 330 002 T3

Otro planteamiento para la regeneración del nervio es el uso de un conducto nervioso (también denominado tubo nervioso, canal nervioso, guía del nervio, prótesis del nervio tubular, etc).

5 El material que constituye el nervio debería preferiblemente ser biocompatible, biodegradable, no tóxico, no carcinogénico, no antigénico y debe mostrar propiedades mecánicas deseables, tal como fortaleza, flexibilidad, elasticidad, y capacidad de procesamiento. Además, el material debe ser preferiblemente poroso que permite el paso de sustancias esenciales para el metabolismo de la célula nerviosa, tal como agua, sales, nutrientes, etc. Se pueden hacer notar que estas consideraciones también se aplican a la invención.

10 Ambos tubos biocompatibles inertes, tales como conductos de silicona, polietileno, poli(cloruro de vinilo), poli(tetrafluoretileno), y conductos biocompatibles biodegradables, tales como conductos hechos de poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), ácido hialurónico, colágeno, gelatina, o tejido biológico, se han sugerido para este propósito.

15 Preferiblemente, el conducto se dispone de manera que los extremos del nervio lesionado se localizarán dentro del lumen del conducto del nervio y dejando un pequeño hueco entre los extremos del nervio, el conducto optimiza el crecimiento de los brotes del axón del extremo proximal del nervio en la dirección apropiada hacia el extremo distal del nervio conducido mediante la guía neurotrófica endógena. Además, el conducto del nervio proporciona apoyo al crecimiento frágil del nervio e incrementa la concentración local de los factores neurotróficos endógenos liberados  
20 alrededor del nervio en crecimiento.

El uso de un conducto del nervio en general da como resultado un incremento en el número y/o tamaño de axones regenerados y una disminución en el tiempo requerido para la regeneración cuando se compara con la regeneración natural del nervio sin el uso de un conducto del nervio.

25 Para promover además la regeneración del nervio, se ha sugerido por ejemplo en el documento WO 97/37002, añadir sustancias que promueven el crecimiento del nervio, tales como factor del crecimiento nervioso (NGF); factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF); neurotrofina-3 (NT-3; neurotrofina-4 (NT-4); factor de crecimiento glial (GGF); factor de crecimiento de tipo insulina (IGF), incluyendo una variante de IGF llamada factor de crecimiento  
30 mecánico (MGF); factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); factor de crecimiento transformante (TGF); factor de crecimiento epidérmico (EGF); fibronectina; fibrina; laminina; células, tales como Células de Schwann, células de tronco y sus células precursoras, células endoteliales, y fibroblastos; nutrientes; extracto del tejido nervioso, y/u otras sustancias o células biológicamente activas, en el lugar de la lesión, tal como dentro del lumen del conducto.

35 También se han sugerido materiales de matriz, tales como hidrogeles, por ejemplo, poli (óxido de etileno), hialuronato, colágeno, agarosa, quitosán, metilcelulosa, o alginato, comprendidos dentro del lumen del conducto del nervio, por ejemplo en el documento WO 97/37002, para promover la regeneración del nervio, especialmente para la regeneración de huecos del nervio mayores dentro del intervalo de 1 cm a 10 cm. También se ha sugerido para dispersar las  
40 sustancias o células que promueven el crecimiento del nervio en el material de matriz.

También se han sugerido estructuras de guía del nervio mecánicas (ayudas de orientación) en la superficie de la pared interior del conducto del nervio o en el lumen del conducto del nervio.

45 El documento WO 01/81552 describe una superficie de pared interior configurada que tiene surcos de guía del nervio.

El documento WO 88/06871 describe un conducto del nervio que tiene una pluralidad de canales guía en el lumen. Los canales pueden, por ejemplo, estar definidos entre y/o mediante una pluralidad de fibras que se extienden  
50 longitudinalmente, es decir, fibras compactas sólidas o fibras huecas.

También el documento WO 97/37002 describe medios de guía mecánicos para la regeneración del tejido guiado, por ejemplo, en la forma de fibras.

55 El documento EP 1 201 256 describe un tubo de guía microporoso de polímeros de ácidos hidroxicarboxílicos, que tiene opcionalmente varios monofilamentos de polímeros de ácidos hidroxicarboxílicos localizados en el tubo de guía, donde la capacidad de resorción del tubo de guía y las fibras disminuyen en sus longitudes. Se establece que el nervio regenerado se debería exponer tan pronto como sea posible de manera que permita un metabolismo normal con el ambiente. De este modo el tubo de guía y las fibras se degradan más rápidamente en el extremo proximal del  
60 nervio que en el extremo distal del nervio. Esto, por ejemplo, se obtiene mediante el uso de polímeros que tienen pesos moleculares diferentes. El tiempo de degradación *in vivo* se establece que está entre 0,5 y 6 meses a lo largo de la longitud del tubo y fibras. El estado de la técnica de acuerdo con dicho documento se reconoce en los preámbulos de las reivindicaciones independientes.

65 El documento EP 0945145 describe un tubo de nervio de un material biodegradable de malla, tal como PGA, PLA o PLGA, con un recubrimiento de por ejemplo, colágeno de tipo I reticulado en las superficies internas y externas del tubo. El tubo comprende un cuerpo de colágeno de fibras de colágeno de tipo I reticulado que forma cavidades longitudinales cargadas con un gel de matriz que contiene colágeno, laminina, proteoglicanos de sulfato de heparán,

entactina y factor de crecimiento. Se establece que el tubo recubierto de colágeno debe permanecer en el cuerpo hasta que el nervio haya terminado la regeneración. Puesto que las fibras también están realizadas en colágeno reticulado, las fibras también permanecerán en el cuerpo hasta que el nervio haya terminado la regeneración, esto es hasta la finalización del proceso de regeneración del nervio entero.

5 El documento US 6548569 describe composiciones y dispositivo, tales como tubos del nervio, hechos de polihi-droxialcanoatos, por ejemplo P-4-HB.

10 No obstante, incluso aunque el período de tiempo requerido para establecer el contacto entre los extremos del nervio se disminuye usando un conducto del nervio que tiene medios de guía, tales como fibras, dentro del lumen, requiera bastante más tiempo hasta que el nervio entero se haya regenerado hasta un grado satisfactorio o, en algunos casos, nunca se alcanza una función satisfactoria del nervio.

### Sumario de la invención

15 Los inventores han encontrado que el uso de medios de guía, tales como fibras, dentro del lumen del tubo del nervio en general incrementa la velocidad de regeneración del nervio, pero a menudo proporciona una cantidad bastante inferior de axones regenerados, es decir, una cantidad insuficiente para establecer una función satisfactoria del nervio. De este modo, los inventores que sería una gran ventaja obtener una cantidad mayor de axones regenerados, mientras se mantiene una velocidad relativamente alta de regeneración del nervio.

20 Un objeto de la presente invención es aliviar los problemas anteriores y mejorar la regeneración de nervios le-sionados, en particular para incrementar la cantidad de axones regenerados y por lo tanto potenciar el cambio de obtención de un grado satisfactorio de función del nervio recuperado. Más específicamente, un objeto de la invención es incrementar la velocidad de crecimiento de la densidad de axones.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, este objeto se logra con un dispositivo para favorecer la rege-neración de un nervio lesionado de acuerdo con la reivindicación 1.

30 Sin estar sujeto a las limitaciones de ninguna teoría, se cree que los medios de guía, tales como una pluralidad de fibras, inicialmente deberían actuar como ayudas de orientación para los brotes de axones hasta que el proceso de regeneración ha establecido contacto entre los extremos del nervio lesionado (denominado contacto regenerado), es decir, hasta que los brotes de axones que se extienden desde el nervio proximal han establecido contacto con el extremo distal del nervio. Después de esto, los axones regenerados formados a partir de los brotes actúan como ayudas de orientación natural para que se produzca el crecimiento de axones y los medios de guía no sean más largos que los requeridos. Se cree que los medios de guía, tales como fibras, pueden restringir o incluso bloquear el crecimiento de los axones que se producen y alterar la cantidad de los axones regenerados. De este modo, de acuerdo con la invención, una mayoría de los medios de guía de nervio, tales como fibras de guía, preferiblemente se deben esencialmente desintegrar, más preferiblemente degradarse completamente, cuando el procedimiento de regeneración ha establecido contacto entre los extremos del nervio lesionado.

40 Cuando está lesionado un nervio, el nervio en general se paraliza durante un período de aproximadamente dos se-manas, siendo dicho período independiente del tamaño del hueco. Después de esto los brotes de los axones comienzan a desarrollarse. La velocidad de crecimiento de axones es en general aproximadamente 1 mm/día, pero la velocidad puede variar dentro del intervalo entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2 mm/día.

45 De este modo, un hueco de nervio de 1 cm es normalmente, cuando se usa un conducto del nervio, unido por puen-tes durante aproximadamente 19 - 34 días desde la fecha de la lesión. Después el nervio crece más espeso mediante la regeneración de más axones y mielización que lleva aproximadamente el mismo tiempo que el proceso de unión por puentes, es decir, aproximadamente 5 - 20 días para un hueco de un 1 cm. De este modo, el proceso de regeneración del nervio global para un hueco de 1 cm llevaría normalmente aproximadamente 1 - 2 meses desde la fecha de la lesión.

55 De acuerdo con la invención, una mayoría de los medios de guía, tales como fibras, deber estar preferiblemente esencialmente desintegrados, más preferiblemente degradarse completamente, cuando el hueco del nervio se ha unido por puentes, es decir, cuando el proceso de regeneración ha establecido contacto entre los extremos del nervio le-sionado. La estructura de encajamiento del nervio debe de manera ventajosa soportar el nervio de crecimiento frágil incluso después que se haya establecido el contacto entre los extremos del nervio y dicha estructura de soporte debe preferiblemente durar hasta que al menos el procedimiento de regeneración completa del nervio se haya completado. El uso de una estructura de encajamiento del nervio porosa no se ha mostrado que afecte de manera negativa al nervio regenerado, de manera que la estructura puede todavía estar presente incluso después que el nervio se haya regenerado esencialmente y se haya alcanzado una función del nervio satisfactoria.

65 De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona un kit para preparar un dispositivo para favorecer la regeneración de un nervio lesionado de acuerdo con la reivindicación 13 independiente.

Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción de la invención.

**Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 esquemáticamente muestra una realización del dispositivo de acuerdo con la invención.

**5 Descripción detallada de la invención**

Como se usa en el presente documento el término “degradación” de un material significa la escisión de cadenas moleculares, tal como cadenas de polímero, que constituyen la molécula, reduciendo de esta manera el peso molecular de la molécula. La degradación finalmente da como resultado esencialmente la pérdida de masa completa. Cuando el peso molecular de la molécula, por ejemplo, un polímero, alcanza el nivel umbral de la solubilidad del agua de los productos de descomposición, se observa una rápida pérdida de masa, y los materiales se consideran completamente degradados.

Como se usa en el presente documento el término “biodegradación” significa degradación de un material (denominado material biodegradable) con el tiempo mediante la acción enzimática, mediante la acción hidrolítica (no enzimática), y/o mediante otros mecanismos similares en el cuerpo humano. Como se usa en el presente documento “biodegradación” también incluye la disolución de un material en los fluidos corporales sin ninguna escisión de la cadena molecular o disminución de la masa molecular y posteriormente la eliminación del material disuelto mediante actividad celular. De este modo, como se usa en el presente documento los materiales biodegradables también incluyen materiales que en general se consideran como materiales que se pueden absorber.

Se indicará que como se usa en el presente documento, los materiales que se pueden absorber incluyen tanto materiales completamente como parcialmente biodegradables (incluyendo que se pueden absorber). Sin embargo, hay que hacer notar que en lo referente a la invención, el material biodegradable es preferiblemente un material completamente biodegradable.

Como se usa en el presente documento el término “tiempo de degradación *in vivo*” significa el período de tiempo de implantación de un material biodegradable en un mamífero, incluyendo un ser humano, y degradación hasta que se ha reducido el peso molecular del material hasta tal un nivel tal se ha alcanzado un material esencialmente desintegrado, o como alternativa, la disolución de un material que se puede absorber hasta que se ha alcanzado un material esencialmente desintegrado.

Como se usa en el presente documento, un material esencialmente desintegrado significa un material que no proporciona una función de guía de crecimiento sustancial de axones que bloquea el efecto *in vivo*.

Como se usa en el presente documento el término “biocompatible” significa que un material, cuando está implicado en un huésped, no provoca una reacción de cuerpo extraña del huésped.

Como se usa en el presente documento el término “que se puede absorber” significa biodegradación de un material y posterior eliminación de los productos de degradación mediante rutas naturales.

Como se usa en el presente documento el término “fibra” significa una estructura cilíndrica o tubular en la que la longitud es mucho mayor que la dimensión de sección transversal. Las fibras pueden o bien ser sólidas o huecas.

Como se usa en el presente documento el término “no entrelazado” significa un tipo de tejido fabricado directamente de fibras o de un tejido de fibras sin la preparación preliminar de hilo necesaria para tejer o entrelazar. No entrelazado puede estar comprimido o no comprimido. Un no entrelazado no comprimido también se puede referir a un tejido de fibra no unido.

Como se usa en el presente documento el término “poroso” significa una estructura abierta suficientemente que permite el paso de fluidos, sustancias fisiológicas, y/o células.

Como se usa en el presente documento “un día” significa 24 horas.

Un primer dispositivo no de acuerdo con la invención para favorecer la regeneración de un nervio lesionado comprende una estructura de encajamiento del nervio y una pluralidad de medios de guía biodegradables; preferiblemente una pluralidad de fibras de guía biodegradables, en el que al menos una mayoría de los medios de guía presenta un tiempo de degradación *in vivo*  $t_1$  que es menor o aproximadamente igual a un tiempo  $t_c$  requerido para establecer el contacto regenerado entre los extremos de un nervio lesionado usando el dispositivo para dicha regeneración.

Esto significa que el tiempo de degradación *in vivo*  $t_1$  *in vivo* se selecciona de manera que cuando los medios de guía, preferiblemente en la forma de fibras, mediante degradación (y/o disolución) se llega a desintegrar esencialmente, no proporcionarán ninguna función de guía de crecimiento de axones y ningún efecto de bloqueo de crecimiento de axones sustancial.

Dicho primer dispositivo se puede como alternativa describir como un dispositivo para promover un procedimiento de regeneración de un nervio lesionado, presentando dicho procedimiento presentar un período de contacto previo que se extiende desde la aplicación del dispositivo en el nervio lesionado

## ES 2 330 002 T3

Hasta la primera aparición de un contacto establecido previamente (regenerado) entre los extremos del nervio lesionado, y período después del contacto que se extiende desde el extremo del período de contacto previo y hasta el extremo del proceso de regeneración, donde dicho dispositivo comprende una estructura de encajamiento del nervio y una pluralidad de medios de guía, preferiblemente fibras, que presentan una biodegradabilidad *in vivo* que es tal que al menos una mayoría de dichos medios de guía se llega a desintegrar esencialmente mediante la degradación (y/o disolución) durante el período de contacto previo.

Se observará que el tiempo de degradación *in vivo*  $t_1$  en general es una distribución de una pluralidad de tiempos de degradación *in vivo*, tal como  $t_{1a}$ ,  $t_{1b}$ ,  $t_{1c}$ ,  $t_{1d}$ , etc, todos los cuales cumplen los requerimientos de  $t_1$ .

También el tiempo de degradación *in vivo* en  $t_2$  es en general una distribución de una pluralidad de tiempos de degradación *in vivo* degradación, tal como  $t_{2a}$ ,  $t_{2b}$ ,  $t_{2c}$ ,  $t_{2d}$ , etc, todos los cuales cumplen los requerimientos de  $t_2$ .

También se observará que el término “estructura de encajamiento del nervio” significa una estructura que al menos parcialmente encaja los extremos del nervio lesionado.

El dispositivo de acuerdo con la invención para favorecer la regeneración de un nervio lesionado también se puede referir a una regeneración del nervio dispositivo.

El término “aproximadamente” está en el contexto definido como aproximadamente  $\pm 20\%$ , preferiblemente aproximadamente  $\pm 10\%$ .

Además, la estructura de encajamiento del nervio está preferiblemente en la forma de una estructura tubular, tal como un conducto.

Preferiblemente, sustancialmente todos los medios de guía presentan un tiempo de degradación *in vivo*  $t_1$  que es menor que o aproximadamente igual al tiempo  $t_c$  requerido para establecer contacto entre los extremos de un nervio lesionado usando el dispositivo para dicha regeneración.

El tiempo de degradación *in vivo*  $t_1$  es preferiblemente menos que el tiempo  $t_c$  requerido para establecer el contacto regenerado entre los extremos de un nervio lesionado usando el dispositivo para dicha regeneración.

La Fig 1 muestra un dibujo esquemático seccional de una realización del dispositivo 1 de acuerdo con la invención. El dispositivo 1 comprende una estructura 2 de encajamiento biodegradable del nervio que tiene pluralidad de medios de guía biodegradables en la forma de fibras 3 dentro de su lumen. La estructura 2 de encajamiento del nervio encaja los extremos proximales y distales 4 y 5, respectivamente, del nervio lesionado. El lumen de la estructura de encajamiento del nervio 2 puede comprender un hidrogel 6 y/o sustancias y/o células promotoras del crecimiento del nervio, tales como Células de Schwann, 7 (descritas en más detalle en el siguiente ensayo).

Preferiblemente, al menos una parte principal de la estructura de encajamiento del nervio presentan un tiempo de degradación *in vivo* ( $t_2$ ) que es mayor que el tiempo de degradación *in vivo* de la mayoría de los medios de guía ( $t_1$ ). De este modo, la mayoría de los medios de guía se degradan *in vivo* preferiblemente más rápido que la parte principal de la estructura de encajamiento del nervio.

En otras palabras, al menos una parte principal de la estructura de encajamiento del nervio no se llegará a desintegrar durante el período de contacto previo. Dicha parte principal de la estructura de encajamiento del nervio se llega a desintegrar durante el período después del contacto o posteriormente.

Sin querer estar sujeto a las limitaciones de ninguna teoría, el tiempo aproximado ( $t_c$ ) requerido para establecer contacto entre los extremos de un nervio lesionado que usa el dispositivo de acuerdo con la invención se puede expresar por la fórmula I:

$$\frac{L}{v} \leq t_c \leq 14 + \left( \frac{L}{v} \right) \quad (I)$$

en la que

L = tamaño de hueco [mm]

v = velocidad de crecimiento de axones [mm/día]

Como se ha establecido anteriormente, la velocidad de crecimiento de axones es en general aproximadamente 1 mm/día, pero la velocidad puede variar dentro del intervalo de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2 mm/día.

## ES 2 330 002 T3

El período de tiempo  $t_c$  se calcula a partir de la fecha de cirugía (no la fecha de lesión). De este modo, el tiempo  $t_c$  de acuerdo con la Fórmula I depende de cuándo se ha colocado el dispositivo *in vivo*, es decir, cuánto tiempo después se produce la cirugía de la lesión del nervio. Si por ejemplo se produce la cirugía el mismo día que la lesión,  $t_c$  es aproximadamente  $[14 + (L/v)]$ . Esto es, el nervio se paralizará durante aproximadamente 14 días antes de que comience el proceso de regeneración. Sin embargo, se debe observar que si la cirugía se produce algunos días, tal como 10 días, después de la lesión,  $t_c$  puede ser en algunos casos aproximadamente  $[14 + (L/v)]$  ya que la cirugía puede afectar al período de retraso.

El tiempo aproximado ( $t_r$ ) requerido para el proceso de regeneración completa del nervio para que se produzca usando el dispositivo de acuerdo con la invención se puede expresar mediante la Fórmula II:

$$2 \times \left( \frac{L}{v} \right) \leq t_r \leq 14 + 2 \times \left( \frac{L}{v} \right) \quad (\text{II})$$

El período de tiempo  $t_r$  se calcula a partir de la fecha de cirugía (no la fecha de lesión). De este modo, el tiempo  $t_r$  de acuerdo con la Fórmula II depende de cuándo se coloca el dispositivo *in vivo*, es decir, cuánto tiempo después se produce la cirugía de la lesión del nervio. Si por ejemplo se produce la cirugía el mismo día de la lesión,  $t_r$  es aproximadamente  $[14 + 2 \times (L/v)]$ . Esto es, el nervio se paralizará en general durante aproximadamente 14 días antes de que comience el proceso de la regeneración del nervio. Sin embargo, se debe observar que incluso si dura la cirugía algunos días, tal como 10 días, después de la lesión,  $t_r$  puede ser en algunos casos aproximadamente  $[14 + 2 \times (L/v)]$  ya que la cirugía afecta al período de retraso.

Como se ha establecido anteriormente, la estructura de encajamiento del nervio debe soportar de manera ventajosa el nervio de crecimiento frágil incluso después de que el proceso de regeneración haya establecido contacto entre los extremos del nervio, y dicha estructura de soporte debe preferiblemente durar aproximadamente (aproximadamente  $\pm 20\%$ ) al menos hasta que se ha completado el proceso de regeneración del nervio.

La Tabla 1 muestra los tiempos de degradación *in vivo* aproximados de los medios de guía, preferiblemente en la forma de fibras, y la estructura de encajamiento, respectivamente, que se cree que son ventajosas para variar los tamaños de hueco del nervio y velocidades de crecimiento de axones calculadas usando las fórmulas (I) y (II), siempre que la cirugía se produzca la fecha de la lesión.

Se observará que los períodos de tiempo,  $t_1$  y  $t_2$ , proporcionados en la Tabla 1 son solamente aproximados se deben considerar solamente como indicadores de los tiempos de degradación *in vivo* adecuados de acuerdo con la invención.

TABLA 1

Tamaño del hueco [mm]	0,5 mm/día		1 mm/ día		2 mm/ día	
	$t_1$ [días]	$t_2$ [días]	$t_1$ [días]	$t_2$ [días]	$t_1$ [días]	$t_2$ [días]
5	$24 \pm 5$	$\geq (34 \pm 7)$	$19 \pm 4$	$\geq (24 \pm 5)$	$17 \pm 3$	$\geq \pm (19 \pm 4)$
10	$34 \pm 7$	$\geq (54 \pm 11)$	$24 \pm 5$	$\geq (34 \pm 7)$	$19 \pm 4$	$\geq (24 \pm 5)$
50	$114 \pm 23$	$\geq (214 \pm 43)$	$64 \pm 13$	$\geq (114 \pm 23)$	$39 \pm 8$	$\geq (64 \pm 13)$
100	$214 \pm 43$	$\geq (414 \pm 83)$	$114 \pm 23$	$\geq (214+43)$	$64 \pm 13$	$\geq (114 \pm 23)$
200	$414 \pm 83$	$\geq (814 \pm 163)$	$214 \pm 43$	$\geq (414 \pm 83)$	$114 \pm 83$	$\geq (214 \pm 43)$

## ES 2 330 002 T3

El (segundo) dispositivo de acuerdo con la invención para favorecer la regeneración de un nervio lesionado comprende la estructura de encajamiento biodegradable del nervio, y una pluralidad de medios de guía biodegradables, preferiblemente una pluralidad de fibras biodegradables, en las que al menos una mayoría de los medios de guía presenta un tiempo de degradación *in vivo*  $t_1$ , al menos una parte principal de la estructura de encajamiento del nervio presenta un tiempo de degradación *in vivo*  $t_2$ , y  $t_2$  que son más largos que  $t_1$  ( $t_2 > t_1$ ).

El tiempo de degradación *in vivo*  $t_1$  de dicho al menos una mayoría de los medios de guía del segundo dispositivo de acuerdo con la invención es preferiblemente menos que o aproximadamente igual a un tiempo  $t_c$  requerido para establecer el contacto regenerado entre los extremos de un nervio lesionado usando el dispositivo para dicha regeneración.

El dispositivo (primero y segundo) de regeneración del nervio se puede usar para aliviar tanto los huecos de nervio cortos (definidos en ratas como esencialmente sin hueco a un hueco de  $< 10$  mm) como largos (definidos en ratas as  $\geq 10$  mm). El dispositivo (primero y segundo) de acuerdo con la invención se puede usar para la curación de las lesiones de nervio, tales como huecos del nervio dentro de un intervalo de entre 1 mm y 20 cm o incluso más largos, en mamíferos, incluyendo el hombre.

El dispositivo (primero y segundo) es particularmente para la curación de huecos de nervio largos.

El dispositivo (primero y segundo) se puede usar para o bien la curación del nervio en el SNP o en el SNC, incluyendo lesiones de la médula espinal. De este modo, se debe observar que el término "nervio lesionado" en relación a la invención incluye "médula espinal lesionada".

La estructura de encajamiento del nervio es preferiblemente porosa para permitir el paso de sustancias esenciales para el metabolismo de la célula del nervio, tales como agua, sales, nutrientes, etc, y penetración de vasos sanguíneos.

El material de la estructura de encajamiento del nervio y el material de los medios de guía debe comprender cada uno de ellos preferiblemente PHB o más polímeros biodegradables. El material de la estructura de encajamiento del nervio y el material de los medios de guía pueden comprender o bien el tipo de muestra de polímero (s) biodegradable (s) o tipos diferentes de polímeros biodegradables.

Los ejemplos de polímeros biodegradables incluyen poliésteres; poliortoésteres; polifosfoésteres; policaprolactama; alcoholes polivinílicos; polianhídridos; poliesteramidas; poliamidas; poliuretanos; polidioxanos; poliacetals; policetals; policarbonatos; poliortocarbonatos; polifosfazenos; oxalatos de polialquileno; succinatos de polialquileno; poli (amino ácidos) (es decir, polipéptidos o proteínas); poliéteres, polisacáridos (por ejemplo, alginato); y copolímeros, terpolímeros biocompatibles y biodegradables o las combinaciones o mezclas de los mismos.

Los poliésteres biodegradables incluyen homo- y copolímeros de ácidos hidroxicarboxílicos, tales como ácidos glicólicos, ácidos lácticos (forma D-, L- o DL), ácido hidroxibutírico, ácido hidroxivalérico, carbonato de trimetilo, dioxano, y caprolactona.

Los ejemplos de homo- y copolímeros biodegradables de ácidos hidroxicarboxílicos son ácidos poliglicólicos (también llamados poliglicólidos) (PGA); ácidos polilácticos (también llamadas polilactidas) (PLA); ácidos polilácticos-co-glicólicos (PLGA); ácidos polimálicos; polihidroxibutirato (también llamados ácido polihidroxibutírico) (PHB); polihidroxivalerato (también llamado ácido polihidroxivalérico) (PHV); poli (hidroxibutirato-co-hidroxivalerato) (PHBV); politrimetil carbonatos; polidioxanos, tal como poli (p-dioxanona) (PDS); y policaprolactonas, tal como poli ( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL).

*In vivo*, los poliésteres de ácidos hidroxicarboxílicos experimentan hidrólisis al azar enzimática de enlaces éster de estructura central (degradación a granel) en metabolitos biorresorbibles. Durante la hidrólisis de los polímeros de ácido hidrocarboxílico, se forman oligómeros y/o monómeros que tienen grupos carboxílicos.

Los medios de guía, preferiblemente una pluralidad de fibras guía, en el dispositivo de acuerdo con la invención se fabrican de un material que comprende PHB (por ejemplo, poli-3-hidroxibutirato (P3HB) o poli-4-hidroxibutirato (P4HB)) o un material que comprende ácidos polilactico-co-glicólicos (PLGA).

La estructura de encajamiento del nervio en el dispositivo de acuerdo con la invención se fabrica de un material que comprende PHB (por ejemplo, poli-3-hidroxibutirato (P3HB) o poli-4-hidroxibutirato (P4HB)).

El uso de PHB en la curación del nervio se ha encontrado que es ventajoso ya que PHB es biocompatible, biodegradable, no tóxico, no carcinogénico, y no antigénico y corresponde bien a las propiedades mecánicas deseadas de un material de curación del nervio, tal como resistencia, flexibilidad, elasticidad, y capacidad de procesamiento. El patrón de biodegradación de PHB también hace al polímero muy adecuado para la curación del nervio.

El tiempo de degradación *in vivo* para un polímero biodegradable, tal como PHB o PLGA, se pueden ajustar mediante la alteración del peso molecular del polímero, por ejemplo, sometiendo el polímero a calor, radiación, un ambiente hidrolítico, o degradación enzimática, o mediante la modificación química del polímero.

## ES 2 330 002 T3

Como conocen los expertos en la técnica, un polímero biodegradable que tiene un peso molecular inferior se degrada *in vivo* más rápido que el mismo tipo de polímero que tiene un peso molecular mayor.

De este modo, dicho uno o más polímeros comprendidos en el material de los medios de guía preferiblemente presenta (n) un peso molecular medio que es menor que un peso molecular medio de dicho uno o más polímeros comprendidos en el material de la estructura de encajamiento del nervio.

El material de la estructura de encajamiento del nervio en el dispositivo (primero y segundo) preferiblemente comprende PHB que tiene un peso molecular medio (Mw) dentro del intervalo entre 10.000 y 1.000.000, más preferiblemente entre 50.000 y 500.000, y lo más preferiblemente entre 100.000 y 250.000.

El material de los medios de guía, preferiblemente fibras, en el dispositivo (primero y segundo), comprende PHB que tiene un peso molecular medio (Mw) dentro del intervalo de entre 10.000 y 1.000.000, más preferiblemente entre 50.000 y 500.000, y lo más preferiblemente entre 50.000 y < 250.000, siempre que el peso molecular medio de los medios de guía sea preferiblemente menor que el peso molecular de la estructura de encajamiento del nervio en el caso donde el material de la estructura de encajamiento del nervio también comprende PHB.

Cuando se usa en procedimientos quirúrgicos, la estructura de encajamiento del nervio y los medios de guía deben mostrar ciertas propiedades mecánicas, tal como resistencia y flexibilidad. La estructura y los medios de guía también deben ser fácil de manejar y deben preservar su integridad (hasta que se haya alcanzado un estado desintegrado mediante la degradación y/o disolución). Además, la estructura y los medios de guía deben tener una cierta biodegradabilidad. Por lo tanto, el material de PHB preferiblemente tiene un peso molecular de al menos 50.000. Además, incluso aunque no se observe efecto negativo cuando una estructura de encajamiento del nervio porosa abarca un nervio regenerado, no existe necesidad que el dispositivo dure más largo de lo necesario en el cuerpo del paciente. De este modo, el peso molecular del material PHB es preferiblemente igual a o por debajo de 1.000.000, más preferiblemente igual o por debajo de 500.000.

El material de los medios de guía, preferiblemente fibras, en el dispositivo (primero y segundo), comprende PLGA que tiene un peso molecular medio (Mw) dentro del intervalo de entre 20.000 y 200.000.

Como conocen los expertos en la técnica, el tiempo de degradación *in vivo* de PLGA está afectado por la relación molar de glicolida y lactida (forma D-, L- o DL) ien el copolímero. Cuando se usan los medios de guía de PLGA en el dispositivo de cuerdo con la invención, el PLGA debe preferiblemente comprender 50 - 90% de glicolida y 10 - 50% de lactida.

También se debe observar que en algunos casos, los médicos deberían considerar si es ventajoso que el dispositivo esté en un estado esencialmente desintegrado cuando el proceso de regeneración del nervio ha finalizado, es decir, a aproximadamente ( $\pm 20\%$ )  $t_r$  días después de la cirugía. Como consecuencia, el peso molecular del polímero biodegradable de la estructura de encajamiento del nervio se puede seleccionar de acuerdo con el tamaño del hueco del nervio lesionado. Ya que un hueco de nervio más corto se une por puentes y se regenera más rápido que un hueco más largo, un polímero que tiene un peso molecular menor y de esta manera un tiempo de degradación más corto se puede seleccionar para la curación de un hueco de nervio más corto en comparación con la curación del hueco del nervio más largo.

Una realización preferida del dispositivo (primero y segundo) incluye la estructura de encajamiento del nervio que comprende una hoja no entrelazada comprimida de fibras de PHB biodegradables, preferiblemente fibras de PHB, que tiene una orientación de fibra esencialmente unidireccional. Dicha hoja se forma preferiblemente en una estructura tubular durante la aplicación *in vivo* de la misma (la hoja se envuelve alrededor de los extremos del nervio) y dicha orientación de fibras se orienta después a lo largo del eje longitudinal de la estructura tubular. La hoja se mantiene *in vivo* preferiblemente en la forma de una estructura tubular mediante el uso de por ejemplo un pegamento, tal como un pegamento de fibrina, suturas a través de la hoja, o ajuste por fricción.

Preferiblemente, la hoja no entrelazada, que forma una estructura de encajamiento del nervio *in vivo*, tiene un espesor dentro del intervalo de 0,1 - 0,4 mm, más preferiblemente 0,2 - 0,3 mm. Además, la hoja no entrelazada preferiblemente tiene un peso por área unitaria dentro del intervalo de 9 - 11 mg/cm<sup>2</sup>.

La pluralidad de medios de guía, preferiblemente Fibras de PHB, o fibras de PHB y fibras de PLGA, pueden estar en la forma de medios de guía individuales, tales como fibras individuales (monofilamentos) y/o una matriz de medios de guía, tal como matriz de fibra.

Una realización preferida del dispositivo (primero y segundo) incluye una pluralidad de fibras de PHB y fibras PLGA biodegradables, en la forma de no entrelazada, preferiblemente no comprimida (es decir un tejido de fibra no unido), que tiene una orientación de fibra esencialmente unidireccional, que cuando se usa se orienta a lo largo de la dirección del crecimiento del nervio deseado.

Además, ya que la cantidad de los medios de guía, en el lumen del tubo del nervio se ha encontrado que afecta a la cantidad de axones regenerados obtenidos, los medios de guía, de manera ventajosa en la forma de fibras, deben preferiblemente ocupar  $\leq 2,0\%$  en volumen del lumen formado mediante la estructura de encajamiento del nervio del dispositivo de acuerdo con la invención.

## ES 2 330 002 T3

Se cree que los medios de guía preferiblemente deben ocupar al menos 0,05% en volumen de dicho lumen. Los medios de guía pueden, por ejemplo, ocupar  $\leq 1,0\%$  en volumen de dicho lumen, tal como dentro del intervalo de entre 0,2 y 1,0%.

5 También se cree que no solamente la cantidad sino también el tamaño de los medios de guía, tales como las fibras de guía, en el lumen del tubo del nervio afectan a la cantidad de axones regenerados obtenidos.

Los inventores han encontrado que cada uno de los medios de guía, que está de manera ventajosa en la forma de una fibra, preferiblemente debe tener una dimensión transversal similar a la dimensión transversal de los axones (aproximadamente 2 - 20  $\mu\text{m}$ ). También la dimensión transversal de las bandas de Büngner es de dimensión similar. De este modo, preferiblemente cada fibra de una mayoría de los medios de guía, de manera ventajosa en la forma de fibras, en el dispositivo de acuerdo con la invención debe tener una dimensión transversal  $\leq 50 \mu\text{m}$ , más preferiblemente  $\leq 20 \mu\text{m}$ , tal como dentro del intervalo de entre 1 a 20  $\mu\text{m}$  y en particular dentro del intervalo de entre 5 y 15  $\mu\text{m}$ .

15 También se debe observar que podría ser ventajoso recubrir los medios de guía, tales como fibras de guía, con las llamadas moléculas de matriz extracelular, tales como laminina, fibronectina y/o colágeno.

El dispositivo (primero y segundo) puede además comprender hidrogel, preferiblemente dentro del lumen de la estructura de encajamiento del nervio. Los medios de guía, preferiblemente fibras, se pueden después dispersar, preferiblemente de manera homogénea, en la matriz de hidrogel.

Los ejemplos de materiales de hidrogel incluyen agarosa; alginato; quitosán; colágeno; laminina; óxido de polietileno reticulado; ácido hialurónico reticulado; u alcohol polivinílico.

25 Se observará que el material de hidrogel puede estar en un estado deshidratado cuando se aplica *in vivo*. El material está en ese caso hidratado *in vivo* de este modo formando los fluidos corporales un hidrogel.

De manera alternativa, el material de hidrogel deshidratado puede estar hidratado *in situ*, mediante por ejemplo el médico que realiza la cirugía, antes de la aplicación *in vivo*.

También puede ser ventajoso comprender una o más sustancias o células biológicamente activas, tal como una sustancia promotora del crecimiento del nervio se selecciona entre el grupo constituido por factor de crecimiento del nervio (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF); neurotrofina-3 (NT-3); neurotrofina-4 (NT-4); factor de crecimiento glial (GGF); factor de crecimiento de tipo insulina (IGF); factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); factor de crecimiento de transformación (TGF); factor de crecimiento epidérmico (EGF); células endoteliales; fibroblastos; células de Schwann; células de la glia olfatorias (un tipo de células de la glia), células del tronco o sus células precursoras, en el dispositivo (primero y segundo) de acuerdo con la invención.

40 Se hace referencia a un primer kit para preparar el primer dispositivo descrito anteriormente para favorecer la regeneración de un nervio lesionado. Dicho primer kit comprende una hoja, preferiblemente biodegradable, y una pluralidad de medios de guía biodegradables, en los que al menos una mayoría de los medios de guía presenta un tiempo de degradación *in vivo*  $t_1$  que es menos que o aproximadamente igual a un tiempo  $t_c$  requerido para establecer el contacto regenerado entre los extremos de un nervio lesionado usando el dispositivo para dicha regeneración.

La invención también se refiere a un segundo kit para preparar el segundo dispositivo descrito anteriormente de acuerdo con la invención para favorecer la regeneración de un nervio lesionado. Dicho segundo kit comprende una hoja biodegradable y una pluralidad de medios de guía biodegradables, en los que al menos una mayoría de los medios de guía presenta unos tiempos de degradación *in vivo*  $t_1$ , al menos una parte principal de la hoja presenta un tiempo de degradación *in vivo*  $t_2$ , y siendo  $t_2$  más largo que  $t_1$  ( $t_2 > t_1$ ).

La hoja es cuando se usa de manera quirúrgica formada en una estructura de encajamiento del nervio, preferiblemente en la forma de una estructura tubular, tal como un conducto.

55 Se observará que el kit (primero y segundo) puede comprender una hoja ya formada en una estructura tubular (hoja en forma tubular).

Las consideraciones y realizaciones preferidas del kit (primero y segundo) son análogas a las consideraciones y las realizaciones preferidas descritas anteriormente en relación al dispositivo (primero y segundo).

Como se ha descrito anteriormente, puede ser ventajoso comprender además comprender una matriz de hidrogel dentro del lumen de la estructura de encajamiento del nervio. De este modo, el kit (primero y segundo) puede comprender un, preferiblemente un material de hidrogel en un estado deshidratado.

65 Se puede aplicar un hidrogel sobre la hoja, y deshidratar después. De este modo, la hoja comprendida en el kit (primero y segundo) puede comprender un recubrimiento de un material de hidrogel deshidratado.

## ES 2 330 002 T3

El kit (primero y segundo) puede además comprender agua destilada para hidratación del material deshidratado de hidrogel.

Además, el kit (primero y segundo) puede también comprender una o más sustancias o células biológicamente activas, tal como una sustancia promotora del crecimiento del nervio seleccionada entre el grupo constituido por factor de crecimiento del nervio (NGF); factor de crecimiento del nervio (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF); neurotrofina-3 (NT-3); neurotrofina-4 (NT-4); factor de crecimiento glial (GGF); factor de crecimiento de tipo insulina (IGF); factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); factor de crecimiento de transformación (TGF); factor de crecimiento epidérmico (EGF); células endoteliales; fibroblastos; células de Schwann; células olfatorias de la glia, células del tronco o sus células precursoras.

Un ejemplo de un procedimiento de fabricación del dispositivo (primero o segundo) que usa el kit (primero o segundo) de acuerdo con la invención comprende:

- dispersar (*in vitro*) la pluralidad de medios de guía biodegradables, preferiblemente una pluralidad de fibras, en un hidrogel (antes o después de su hidratación),
- aplicar el hidrogel y los medios de guía sobre al menos una parte de al menos una superficie de la hoja (en esta realización, el hidrogel comprende medios de guía dispersados),
- deshidratar la hoja recubierta de hidrogel, y
- formar (preferiblemente *in vivo*) la hoja recubierta en una estructura de encajamiento del nervio, preferiblemente una estructura tubular, en la que dicho recubrimiento enfrenta el lumen de la estructura de encajamiento del nervio.

En este caso, un kit que comprende una hoja, medios de guía biodegradables, preferiblemente en la forma de fibras, y un material deshidratado de hidrogel se forma de manera integral como un cuerpo que se puede implantar.

De este modo, se hace referencia a una primera hoja biodegradable para preparar el primer dispositivo de acuerdo con la invención para favorecer la regeneración de un nervio lesionado, teniendo dicha hoja al menos una superficie al menos recubierta parcialmente con un material deshidratado de hidrogel y una pluralidad de medios de guía biodegradables, preferiblemente en la forma de fibras, en el que al menos una mayoría de los medios de guía presenta un tiempo de degradación *in vivo*  $t_1$  siendo menor que o aproximadamente igual a un tiempo  $t_c$  requerido para establecer el contacto regenerado entre los extremos de un nervio lesionado usando dispositivo.

Además, se hace referencia a una segunda hoja biodegradable para preparar el segundo dispositivo de acuerdo con la invención para favorecer la regeneración de un nervio lesionado, teniendo dicha hoja una superficie al menos parcialmente recubierta con un material deshidratado de hidrogel y una pluralidad de medios de guía biodegradables, preferiblemente en la forma de fibras, en el que al menos una mayoría de los medios de guía presenta un tiempo de degradación *in vivo*  $t_1$ , al menos una parte principal de la hoja presenta un tiempo de degradación *in vivo*  $t_2$ , y siendo  $t_2$  más largo que  $t_1$  ( $t_2 > t_1$ ).

Dicho material deshidratado de hidrogel de la hoja (primera y segunda) biodegradable de acuerdo con la invención puede también de manera ventajosa comprender una o más de las sustancias o células biológicamente activas mencionadas anteriormente. El kit (primero o segundo) o la (primera o segunda) hoja biodegradable se pueden usar para el (primero o segundo).

El kit (primero o segundo) o la (primera o segunda) o la hoja biodegradable (primera o segunda) también se puede usar en un procedimiento para reparar un nervio lesionado. Tal procedimiento comprende al menos parcialmente el encajamiento de los extremos del nervio lesionado y la pluralidad de los medios de guía, preferiblemente fibras, usando la hoja preferiblemente formada en una estructura tubular, tal como un conducto.

De este modo, un procedimiento para favorecer la regeneración de un nervio lesionado puede comprender la etapa de aplicar a dicho nervio lesionado el (primero o segundo) dispositivo.

También, se pueden usar medios de guía biodegradables, preferiblemente en la forma de fibras, para favorecer la regeneración de un nervio lesionado, en el que al menos una mayoría de los medios de guía presenta un tiempo de degradación *in vivo*  $t_1$  siendo menos que o aproximadamente igual a un tiempo  $t_c$  requerido para establecer el contacto regenerado entre los extremos de un nervio lesionado usando los medios de guía para dicha regeneración.

Los medios de guía se fabrican preferiblemente a partir de un material que comprende uno o más polímeros biodegradables, más preferiblemente un poliéster biodegradable, tal como PHB o PLGA.

El peso molecular medio de dicho PHB está preferiblemente dentro del intervalo de entre 50.000 y 250.000.

El peso molecular medio de dicho PLGA está preferiblemente dentro del intervalo de entre 20.000 y 200.000. Además, dicho PLGA preferiblemente comprende 50 - 90% de glicolida y 10 - 50% de lactida.

## ES 2 330 002 T3

La pluralidad de medios de guía pueden estar en la forma de medios de guía individuales, tales como fibras individuales, y/o una matriz de medio de guía, tal como una matriz de fibra.

5 Los medios de guía are preferiblemente fibras en la forma de una matriz de fibra, tal como una no comprimida no entrelazada (es decir, un tejido de fibra no unido) que tiene esencialmente una orientación de la fibra unidireccional.

### Ejemplo

10 Los conductos del nervio están contruidos a partir de una hoja no entrelazada de polihidroxitirato (PHB) que tiene un peso molecular medio de 140.000, un espesor de hoja de 0,25 mm y un peso por unidad de área de 10 mg/cm<sup>2</sup>. Los conductos se evalúan por su capacidad para cruzar un hueco de 1 cm en el nervio ciático de las ratas.

15 Los conductos se llenan hasta un cierto porcentaje de volumen, 0,2%, 0,5% o 0,9%, con un tejido de fibra de PHB no unido que tiene esencialmente dirección de fibra unidireccional. La densidad de PHB es 1,24 g/cm<sup>3</sup>. 0,35 mg de tejido de fibra de PHB no unido ocupa aproximadamente 0,9% en volumen del lumen del conducto.

Las fibras de PHB de dicho tejido de fibra no unido tienen un peso molecular medio de 80.000 y dimensiones transversales dentro del intervalo de 5 - 15  $\mu$ m.

20 Un segmento del nervio ciático en ratas se escinde para dejar un hueco de 10 mm en el nervio. El conducto de PHB se inserta para unir por puentes el hueco y asegurarse a los extremos del nervio con dos suturas de nylon 9/0 (proporcionada por Ethicon) en cada extremo.

25 Después del injerto, el conducto se inyecta con una suspensión de células de Schwann.

Las fibras dentro del lumen actúan tanto como una matriz par las células de Schwann que proporciona una distribución homogénea de las mismas como una guía para estimular la regeneración de axones unidireccional.

30 Aunque la invención se ha descrito en detalle y con referencia a sus realizaciones específicas, será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones a la misma sin salirse del alcance de la misma.

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (1) para favorecer la regeneración de un nervio lesionado que comprende una estructura de encajamiento del nervio biodegradable y (2), y una pluralidad de medios de guía biodegradables (3) en el que el material de la estructura de encajamiento del nervio y el material de los medios de guía cada uno comprende PHB o PHB y más polímeros biodegradables, **caracterizado** porque dichos PHB o PHB y más polímeros comprendidos en el material de los medios de guía presentan un peso molecular medio que es menor que un peso molecular medio de dichos PHB o PHB y más polímeros comprendidos en el material de la estructura de encajamiento del nervio, y estando el peso molecular medio de PHB de la estructura de encajamiento del nervio dentro del intervalo de entre 100.000 y 250.000 y estando el peso molecular medio de PHB de los medios de guía dentro del intervalo de entre 50.000 y < 250.000, de manera que al menos una mayoría de los medios de guía presenta un tiempo de degradación *in vivo*  $t_1$ , al menos una mayor parte de la estructura de encajamiento del nervio presenta un tiempo de degradación  $t_2$  *in vivo*, y siendo  $t_2$  más largo que  $t_1$  ( $t_2 > t_1$ ).
2. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la pluralidad de medios de guía biodegradables son una pluralidad de fibras de guía biodegradables.
3. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la estructura de encajamiento del nervio comprende una hoja comprimida no entrelazada de fibras biodegradables que tiene esencialmente una orientación de fibra unidireccional.
4. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la pluralidad de medios de guía son fibras biodegradables en la forma de un tejido de fibra no unido que tiene esencialmente una orientación de fibra unidireccional.
5. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además una matriz de hidrogel.
6. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además una o más sustancias o células biológicamente activas.
7. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicha una o más sustancias o células biológicamente activas comprende una sustancia promotora del crecimiento del nervio seleccionada entre el grupo constituido por factor de crecimiento del nervio (NGF); factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF); neurotrofina-3 (NT-3); neurotrofina-4 (NT-4); factor de crecimiento glial (GGF); factor de crecimiento de tipo insulina (IGF); factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); factor de crecimiento de transformación (TGF); y factor de crecimiento epidérmico (EGF).
8. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicha una o más células biológicamente activas se selecciona entre el grupo constituido por células endoteliales; fibroblastos; células de Schwann; células olfatorias de la glia; células del tronco o células precursoras de las mismas.
9. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los medios de guía ocupa < 2,0% en volumen del lumen formado por la estructura de encajamiento del nervio.
10. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que cada uno de los medios de guía de una mayoría de los medios de guía tiene una dimensión transversal  $\leq 50 \mu\text{m}$ .
11. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 10, en el que cada uno de los medios de guía de una mayoría los medios de guía tiene una dimensión transversal  $\leq 20 \mu\text{m}$ .
12. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 11, en el que cada uno de los medios de guía de una mayoría de los medios de guía tiene una dimensión transversal dentro del intervalo de entre 5 y 15  $\mu\text{m}$ .
13. Un kit para preparar un dispositivo para favorecer la regeneración de un nervio lesionado, comprendiendo dicho kit una hoja biodegradable (2) y una pluralidad de medios de guía biodegradables (3), en el que el material de la hoja y el material de los medios de guía cada uno de ellos comprende PHB o PHB y más polímeros biodegradables, **caracterizado** porque dichos PHB o PHB y más polímeros comprendidos en el material de los medios de guía presentan un peso molecular medio que es menor que un peso molecular medio de dicho PHB o más polímeros comprendidos en el material de la hoja, comprendiendo el material de la hoja y el material de los medios de guía cada uno de ellos PHB y estando el peso molecular de PHB de la hoja dentro del intervalo de entre 100.000 y 250.000 y estando el peso molecular de PHB de los medios de guía dentro del intervalo de entre 50.000 y < 250 000, de manera que al menos una mayoría de los medios de guía presenta unos tiempos de degradación *in vivo*  $t_1$ , al menos una parte principal presenta un tiempo de degradación *in vivo*  $t_2$ , y siendo  $t_2$  más largo que  $t_1$ , ( $t_2 > t_1$ ).
14. Un kit de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la pluralidad de medios de guía biodegradables son una pluralidad de fibras de guía biodegradables.

## ES 2 330 002 T3

15. Un kit de acuerdo con la reivindicación 13 ó 14, en el que la hoja comprende una hoja comprimida no entrelazada de fibras biodegradables que tienen esencialmente una orientación de fibra unidireccional.

5 16. Un kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 - 15, en el que la pluralidad de medios de guía son fibras biodegradables en la forma de un tejido de fibra no unido que tiene esencialmente una orientación de fibra unidireccional.

10 17. Un kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 - 16, que comprende además un a material de hidrogel.

18. Un kit de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el hidrogel está en un estado deshidratado.

15 19. Un kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 - 18, que comprende además una o más sustancias o células biológicamente activas.

20 20. Un kit de acuerdo con la reivindicación 19, en el que dicha una o más sustancia biológicamente activa comprende una sustancia que favorece el crecimiento del nervio seleccionada entre el grupo constituido por factor de crecimiento del nervio (NGF); factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF); neurotrofina-3 (NT-3); neurotrofina-4 (NT-4); factor de crecimiento glial (GGF); factor de crecimiento de tipo insulina (IGF); factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); factor de crecimiento de transformación (TGF); y factor de crecimiento epidérmico(EGF).

25 21. Un kit de acuerdo con la reivindicación 19, en el que dicha una o más células biológicamente activas se selecciona entre el grupo constituido por células endoteliales; fibroblastos; Células de Schwann; células olfatorias de la glia; células del tronco o células precursoras de las mismas.

30

35

40

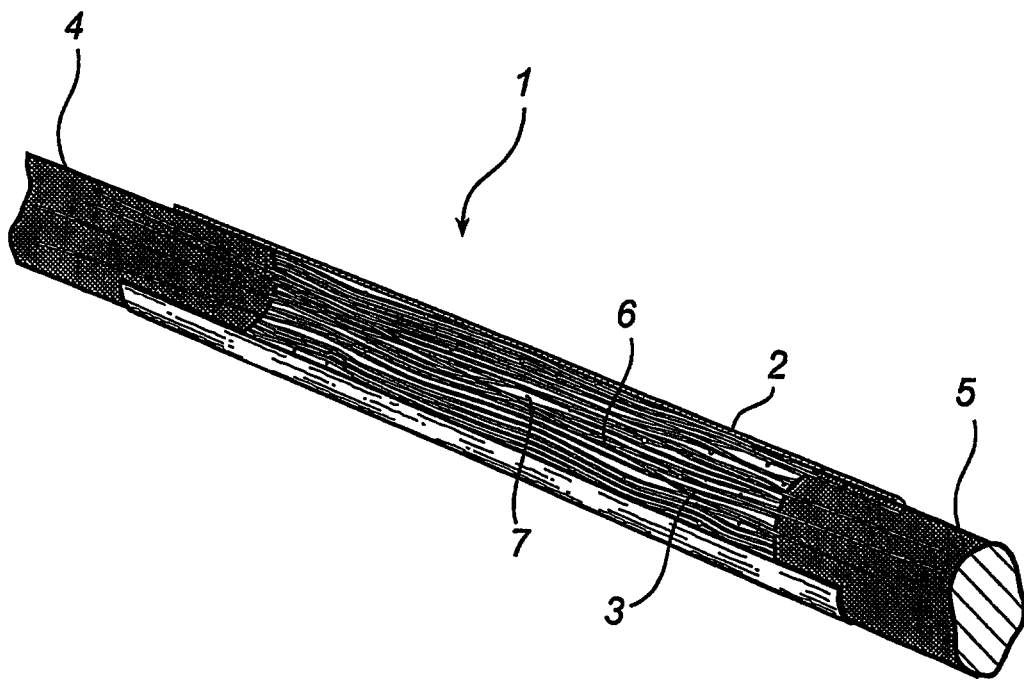
45

50

55

60

65



*Fig. 1*