

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 792**

51 Int. Cl.:  
**A61L 27/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06806752 .9**  
96 Fecha de presentación: **06.09.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1922093**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.05.2008**

54 Título: **IMPLANTE NEURAL.**

30 Prioridad:  
**06.09.2005 DE 102005042455**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.12.2011**

73 Titular/es:  
**MEDIZINISCHE HOCHSCHULE HANNOVER  
CARL-NEUBERG-STRASSE 1  
30625 HANNOVER, DE**

72 Inventor/es:  
**VOGT, Peter;  
ALLMELING, Christina y  
REIMERS, Kerstin**

74 Agente: **Aznárez Urbieta, Pablo**

ES 2 369 792 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**

Implante neural.

5 La presente invención se refiere a un implante neural biocompatible para ligar cortes en nervios o puntos en los que falta parte del nervio, por ejemplo aquellos que aparecen a causa de lesiones por accidente o después de una operación. Los implantes neurales según la invención permiten la regeneración de nervios rotos incluso en puntos donde falta parte del nervio, de modo que en poco tiempo es posible la transmisión de estímulos funcionales también a través del punto en el que falta parte del nervio y que ha sido ligados mediante el implante neural.

**Estado actual de la técnica**

10 Hasta ahora se ha intentado ayudar a la regeneración de roturas nerviosas o de puntos donde falta parte del nervio, en los que los extremos nerviosos separados no pueden unirse entre sí sin más, puenteando el lugar en el que falta parte del nervio con un segmento de nervio autólogo procedente, por ejemplo, de un nervio periférico.

También es conocido el tratamiento de lesiones nerviosas periféricas mediante ligadura de los puntos en los que falta parte del nervio mediante una vénula autóloga insertada o un tubo de colágeno.

15 Además, el documento EP 1 523 999 A1 da a conocer un procedimiento consistente en dotar a trasplantes endovasculares, denominados *stents*, de un contenido en seda de araña de mayor resistencia mecánica.

El documento WO 01/56626 describe únicamente la utilización de seda de araña como material de sutura pero no como implante con el que se podrían ligar cortes nerviosos.

20 El documento WO 2005/094911, publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud y por tanto parte del estado actual de la técnica relevante en relación con la novedad, describe materiales compuestos para la producción de implantes, entre ellos envolturas, útiles para la regeneración nerviosa. El documento WO 2005/094911 no menciona que la seda de araña pura ya es adecuada para posibilitar el crecimiento de células nerviosas en lugares en los que falta parte del nervio, sino que describe una serie de materiales compuestos alternativos a partir de los cuales se pueden obtener implantes indeformables.

25 El documento EP 1084686 A1 describe un implante nervioso de un tubo de gelatina o colágeno con fibras de colágeno deshidrogenadas dispuestas en su interior en dirección axial y que está revestido de laminina.

El documento US 2001/0053931 A1 describe un *stent* implantable que presenta un tubo de seda de araña natural u obtenida por ingeniería genética.

30 El documento WO 2006/030182, publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud y por tanto sólo relevante en relación con la novedad, describe un implante nervioso que presenta seda de araña dispuesta longitudinalmente en un tubo.

El documento US 2003/0100108 A1 describe la producción de implantes de tendón en una matriz que también incluye hilos de seda. En estos implantes de tendón se aprovechan las propiedades mecánicas de los hilos de seda, pero no su capacidad para posibilitar el crecimiento nervioso en lugares en los que falta parte del nervio.

35 El documento DE 100 53 611 A1 describe un tubo guía adecuado para el crecimiento de axones. Este tubo guía, también denominado carril guía, consiste en un ácido hidroxicarboxílico polimerizado donde pueden disponerse monofilamentos sintéticos producidos por extrusión.

**Objeto de la invención**

40 Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar una alternativa basada en trasplantes autólogos o materiales compuestos frente a los trasplantes conocidos para ligar puntos en los que falta parte del nervio. Un objeto particular de la presente invención consiste en proporcionar un implante nervioso con propiedades mejoradas en lo que respecta al restablecimiento de la transmisión de estímulos y la regeneración del nervio cortado. Otro objeto consiste en proporcionar un implante nervioso que no requiera o contenga ningún nervio autólogo y, de forma especialmente preferente, tampoco ningún otro tejido autólogo.

45 Un objeto particular de la presente invención consiste en proporcionar un implante nervioso para su uso en la producción de una composición farmacéutica, implante con el que se puedan ligar puntos en los que falta parte del nervio, siendo suficiente en su utilización preferentemente un único tratamiento quirúrgico para posibilitar la regeneración nerviosa con el fin de transmitir estímulos funcionales y, de forma especialmente preferente, adicionalmente para la formación de tejido nervioso natural en el lugar en el que falta parte del nervio.

**Descripción general de la invención**

Para resolver los objetos arriba mencionados, la invención proporciona un implante neural según la reivindicación 1 que presenta seda de araña. En particular, la invención proporciona seda de araña para la producción de una composición farmacéutica cuya aplicación médica es ligar puntos en los que falta parte del nervio.

5 En una primera forma de realización, el implante neural según la invención está formado por hilos de seda de araña dispuestos en el interior de una envoltura a modo de tubo flexible. Una envoltura de este tipo que aloja los hilos de seda de araña consiste en una vénula autóloga, una vénula xenóloga descelularizada o una vénula inmunológicamente compatible.

10 En una segunda forma de realización, el implante neural según la invención está formado por seda de araña filiforme dispuesta alrededor de un elemento de soporte. Como elementos de soporte se utilizan vénulas autólogas o descelularizadas y también elementos en forma de tiras de la pared de vénulas autólogas o descelularizadas.

15 Las formas de realización del implante neural según la invención son adecuadas para, después de su inserción quirúrgica en el corte de un nervio o en un punto en el que falta parte del nervio, restablecer en poco tiempo la transmisión de estímulos funcionales y provocar la formación de tejido nervioso natural a lo largo del corte o del punto en el que falta parte del nervio. Correspondientemente, las formas de realización según la invención se pueden utilizar para producir un material de uso médico para el tratamiento de puntos en los que falta parte del nervio, de modo que estos puntos se ligan mediante el crecimiento dirigido de tejido nervioso.

20 Se ha comprobado que, mediante ligadura de los puntos en los que falta parte del nervio, en nervios motores de mamíferos, a lo largo de una distancia de 2 a 4,5 cm o más se puede restablecer, al menos en parte, la transmisión de estímulos y que en un plazo de entre unas horas y 2 a 5 días se restablece esencialmente, preferentemente por completo, la capacidad funcional del nervio a lo largo del corte o del punto en el que falta parte del nervio. En un plazo de 2 a 10 días, preferentemente de 3 a 4 días, se puede comprobar que, en el lugar del corte o defecto del nervio ocupado por el implante neural según la invención, el tejido nervioso se regenera mediante la formación de tejido nervioso funcional que, preferentemente, no muestra ninguna diferencia histológica con el tejido nervioso natural.

25 En base a la observación de que el implante neural según la invención es capaz, al menos en ciertos nervios o receptores de implantes, de posibilitar una transmisión de estímulos al menos parcial a través de los puntos en los que falta parte del nervio antes de que se haya producido ningún crecimiento de células nerviosas en el receptor del implante, actualmente se supone que, después de haber sido implantados en el corte del nervio o en el punto donde falta parte del nervio, los hilos de seda de araña contenidos en el implante neural son capaces de transmitir, al menos  
30 parcialmente, impulsos nerviosos eléctricos.

Una ventaja especial de los implantes neurales según la invención consiste en que la regeneración de los nervios en la zona de interrupción o en el punto en el que falta parte del nervio se produce en poco tiempo. Como consecuencia de esta rápida regeneración de los nervios cortados, se puede constatar que no se produce ninguna degeneración demostrable, histológicamente significativa, del tejido que rodea el corte del nervio o del punto en el que falta parte de  
35 éste.

Una ventaja especial de los implantes neurales según la invención consiste en que, en un plazo entre unos días y unas pocas semanas, los extremos unidos con un implante neural según la invención, que delimitan el corte de nervios o el lugar en el que falta parte del nervio, presentan, en la zona del implante neural, un tejido que no se puede diferenciar del tejido nervioso natural y, preferentemente, el punto en el que falta parte del nervio también está ligado por células de Schwann.  
40

Después de la implantación de los implantes neurales según la invención en aquellos puntos de los nervios motores en los que falta parte del nervio, se observa que los axones divididos, por un accidente o una operación, son sustituidos por el crecimiento de nuevos axones y, a través del implante neural, se produce una rápida reconstrucción del tejido nervioso natural en la zona alrededor del punto en el que falta parte del nervio.

45 Otra ventaja de los implantes neurales según la invención consiste en que la seda de araña filiforme, considerada como esencial para la función de dichos implantes, puede obtenerse de forma estéril y en cantidad suficiente de arañas mantenidas preferentemente bajo condiciones estériles y está directamente disponible para ser utilizada en un implante neural según la invención.

50 Para los fines de la invención, por el concepto "seda de araña" o por "hilos de seda de araña" se entiende preferentemente seda de araña obtenible de arañas formadoras de tela en forma de red, por ejemplo de arañas araneomorfas tales como aquellas del género *Nephila*, en particular *Nephila clavipes*. Además, aunque de forma menos preferente, para los fines de la invención el concepto "seda de araña" puede incluir seda de araña modificada, por ejemplo seda de araña tratada físicamente mediante enfriamiento y/o calentamiento, estiramiento o radiación, o seda de araña modificada químicamente, y también los hilos obtenidos mediante biotecnología a partir de proteínas de seda de araña producidas por microorganismos, plantas o insectos. Para los fines de la invención, el concepto "seda de araña" también incluye hilos de proteínas producidos por otros insectos, por ejemplo hilos de proteínas procedentes de orugas de mariposa, en particular gusanos de seda, o polillas.  
55

La seda de araña se puede esterilizar en caso necesario, preferentemente mediante radiación  $\gamma$ , para su uso según la invención en un implante neural.

**Descripción detallada de la invención**

5 Los implantes neurales según la invención se utilizan para ligar cortes en nervios o en lugares en los que falta parte del nervio, entre ellos nervios motores, por ejemplo el nervio ciático o el plexo braquial, o nervios sensores, como el nervio óptico y el nervio auditivo, y también en nervios vegetativos. Estos implantes neurales se pueden utilizar en particular en mamíferos y preferentemente en humanos.

10 Para ello, en una intervención quirúrgica para insertar un implante neural según la invención, un primer extremo de la seda de araña filiforme contenida en el mismo se une a un primer extremo del corte del nervio o del lugar en el que falta parte del nervio, y un segundo extremo de la seda de araña filiforme contenida en el implante neural se une al segundo extremo opuesto del corte del nervio o del lugar en el que falta parte del nervio. La unión entre el implante neural según la invención y los extremos nerviosos que delimitan el corte o el lugar en el que falta parte del nervio se lleva a cabo mediante una disposición cercana espacialmente del primer extremo del nervio y el primer extremo del implante neural, esto es de la seda de araña filiforme contenida en el mismo, y una disposición espacial cercana entre el segundo extremo del nervio y el segundo extremo del implante neural, es decir de la seda de araña filiforme contenida en el mismo.

La disposición espacial cercana se fija preferentemente por sutura, por ejemplo con material de sutura quirúrgica conocido, o con un adhesivo, por ejemplo con un adhesivo de fibrina conocido.

20 En las formas de realización del implante neural según la invención en las que se dispone seda de araña filiforme en el interior de una envoltura, preferentemente una vénula autóloga o descelularizada, como alternativa a la disposición espacial inmediata opcionalmente también es posible, en combinación con una fijación de la seda de araña a los extremos del nervio, introducir secciones de los extremos del nervio cortado que se han de unir entre sí en el extremo abierto de la envoltura del implante neural y fijarlas en ese lugar, por ejemplo por ligadura o sutura o por aplicación de un adhesivo en un extremo del nervio con un extremo de la envoltura del implante neural.

25 En una forma de realización preferente, el implante neural contiene seda de araña filiforme en forma de una, preferentemente de 10 a 10.000, en especial de 100 a 1.000, secciones paralelas de seda de araña filiforme.

30 No obstante, alternativamente también es posible introducir la seda de araña filiforme dentro del implante neural con otra estructura, por ejemplo retorciéndola, disponiendo la seda de araña filiforme en varios haces uno en torno de otro, por ejemplo trenzando entre sí los haces de seda de araña, o enrollando la seda de araña filiforme alrededor de un elemento de soporte, en una o varias capas, en el mismo sentido o en sentidos opuestos. En este contexto, el implante neural según la invención puede estar configurado correspondientemente a la segunda forma de realización, o puede presentar un elemento de soporte como suplemento de la primera forma de realización de modo que éste también está dispuesto dentro de la envoltura. Como elemento de soporte puede emplearse una vénula autóloga o acelular o una sección de pared en forma de espiga o tira de una vénula autóloga o acelular de este tipo.

35 La invención se describe más detalladamente a continuación con referencia a las figuras, en las que:

Figura 1: muestra una representación esquemática de la primera forma de realización de un implante neural no correspondiente a la invención;

Figura 2: muestra una representación esquemática de la primera forma de realización de un implante neural según la invención;

40 Figura 3: muestra una representación esquemática de la segunda forma de realización de implantes nerviosos no correspondientes a la invención;

Figura 4: muestra una representación esquemática de la segunda forma de realización de implantes neurales según la invención.

45 La figura 1 muestra esquemáticamente disposiciones de seda de araña filiforme en implantes nerviosos no correspondientes a la invención, a saber: A) secciones de seda de araña 1 dispuestas en posición esencialmente paralela entre sí; B) haces de seda de araña filiforme 1 uno en torno a otro; y C) un haz retorcido de seda de araña filiforme 1.

50 Se supone que la seda de araña filiforme actúa como pauta o vía guía para el crecimiento de las células nerviosas, en particular células de Schwann, de modo que las células nerviosas se pueden alinear y orientar con ella para puentear el corte o el lugar en el que falta parte del nervio entre dos extremos nerviosos separados.

La figura 2 muestra una representación esquemática en sección de la primera forma de realización de implantes neurales según la invención, en la que la seda de araña filiforme 1 está dispuesta dentro de una envoltura 2, preferentemente en posición esencialmente paralela al eje longitudinal de la envoltura 2.

La figura 3 muestra esquemáticamente la segunda forma de realización de implantes nerviosos no correspondientes a la invención, en los que la seda de araña filiforme 1 está dispuesta esencialmente en dirección longitudinal dentro de una envoltura 2, rellenándose el espacio que queda entre la seda de araña 1 y la superficie interior de la envoltura 2 mediante un material de matriz biocompatible 3, opcionalmente mezclado con células nerviosas autólogas o células nerviosas cultivadas inmunológicamente compatibles, preferentemente células de Schwann.

La figura 4 muestra realizaciones posibles de la segunda forma de realización de los implantes neurales según la invención, que presenta un elemento de soporte 4 alrededor del cual se dispone la seda de araña filiforme 1, por ejemplo en un haz enrollado alrededor del elemento de soporte 4 o en varios haces enrollados en el mismo sentido o en sentidos opuestos alrededor del elemento de soporte 4. El elemento de soporte 4 consiste preferentemente en una tira obtenida de una vénula autóloga o en tiras de una vénula descelularizada.

**Ejemplo 1: Producción de seda de araña**

Como ejemplo de una seda de araña adecuada para ser utilizada en un implante neural según la invención, se tomó una hembra de *Nephila clavipes* y se fijó sobre una base con cinta adhesiva. Después de estimular mecánicamente la glándula hiladora, se obtuvo el hilo segregado de seda de araña, que para los ensayos se enrolló alrededor de un tubo falcon estéril de 50 ml en una *clean bench* (superficie de trabajo limpia). Para ello, el tubo falcon se hizo girar a una velocidad de 5 a 20 revoluciones/minuto.

La seda de araña natural filiforme así obtenida se utilizó sin ningún tratamiento o esterilización adicional para las siguientes investigaciones y ejemplos.

**Ejemplo 2: Ligadura de un punto en el que falta parte del nervio ciático en una distancia de 2,5 cm**

Como ejemplo de nervio motor con un punto en el que falta parte del nervio se extirpó quirúrgicamente un trozo de 2,5 cm del nervio ciático de la pata trasera izquierda de una rata. Durante la misma operación y bajo condiciones estériles, se ligó en diferentes animales el punto en el que faltaba el nervio

- 1) mediante un haz de aproximadamente 250 a 350 hilos de seda de araña de aproximadamente 2,8 cm de longitud dispuestos de forma aproximadamente paralela, o
- 2) mediante dos haces de aproximadamente 200 hilos de seda de araña cada uno, de aproximadamente 3 cm de longitud, enrollados en sentidos opuestos alrededor de una tira (longitud de canto 1 mm) de una vénula descelularizada.

La seda de araña se produjo de acuerdo con el Ejemplo 1.

Para ello, los extremos del nervio ciático que delimitaban el lugar en el que faltaba el nervio se dispusieron frente a los extremos de la seda de araña del implante neural y se fijaron entre sí, alternativamente

- a) mediante enrollamiento de los extremos en contacto entre sí cabeza con cabeza con seda de araña,
- b) mediante sutura con material de sutura quirúrgica o
- c) mediante adhesión con un adhesivo de fibrina.

Se observó que las ratas, después de despertarse de la narcosis, no mantenían la pata trasera izquierda de forma poco natural en forma de garra, como ocurre habitualmente en caso de corte del nervio ciático, sino que más bien colocaban la pata en su posición natural abierta. Sin que fuera necesaria ninguna operación adicional, después de 2 a 4 días los animales operados podían mover su pata trasera izquierda de forma natural y sin ningún perjuicio significativo.

De cinco a diez días después del implante, en un análisis histológico del implante neural se comprobó que, en la zona del corte que había sido ligada con el implante neural según la invención, se había formado tejido nervioso que no presentaba ninguna diferencia histológica significativa con respecto al tejido nervioso natural.

Estos implantes neurales se utilizaron también para ligar lugares en los que faltaba nervio (1, 3 y 5 mm) en el nervio auditivo y en el nervio óptico de conejos. En un plazo de 2 a 5 o 10 días después del implante se pudo observar una transmisión de estímulos.

En los implantes neurales que presentaban un elemento de soporte según 2) se comprobó que la tira de vénula descelularizada se había adaptado por completo al tejido adyacente.

No se observó ningún proceso inflamatorio en el área de la seda de araña.

**Ejemplo 3: Implante neural con envoltura**

Como ejemplo de la segunda forma de realización de los implantes neurales según la invención, aproximadamente 800-1.000 hilos de seda de araña producidos según el Ejemplo 1 se cortaron a una longitud de aproximadamente 3,5 cm y se introdujeron, esencialmente en dirección axial, en una vénula descelularizada. Para los fines de esta invención, la

5 envoltura como componente de un implante neural también puede presentar un corte longitudinal, de tal modo que la seda de araña se puede colocar en una envoltura abierta longitudinalmente. A continuación, el corte longitudinal de la envoltura se puede cerrar, por ejemplo sin medios adicionales, mediante la tensión propia del material de la envoltura, por acercamiento de los bordes del corte longitudinal, o mediante costura o adhesión del corte longitudinal, o enrollando alrededor de la envoltura por ejemplo un hilo de seda de araña o un material de sutura quirúrgica.

10 Las vénulas descelularizadas o las tiras de vénulas descelularizadas que se pueden utilizar en los implantes neurales según la invención se produjeron a partir de venas periféricas. Como ejemplo, se extirparon venas de la pata de cerdos que habían sido sacrificados para otros fines experimentales. Las vénulas tenían un diámetro de aproximadamente 2 a 3 mm y una longitud de 5 cm. Para la descelularización, estas vénulas se colocaron durante 24 horas en una solución de tripsina (0,05% en peso de tripsina, 0,02% en peso de EDTA) y se incubaron bajo agitación. A continuación se retiró la solución de tripsina y las vénulas ahora libres de células se purificaron mediante incubación con PBS bajo agitación, repitiéndose este lavado al menos una vez. Las células así descelularizadas se podían utilizar directamente o se podían congelar temporalmente a -80°C.

15 Para unir el implante neural con los extremos nerviosos que delimitaban el lugar en el que faltaba el nervio, cada uno de los extremos del nervio se introdujo en un extremo de la envoltura, estando dimensionada la seda de araña dispuesta dentro de ésta de tal modo que entraba en contacto con los extremos del nervio, preferentemente cabeza con cabeza o extremo frente a extremo. Para la fijación, cada extremo de nervio se cosió con un extremo de la envoltura.

20 Implantes neurales alternativos de esta forma de realización presentaban unos hilos de seda de araña con una longitud tal que sobresalían por los extremos de la envoltura, por ejemplo aproximadamente 3-5 mm por cada extremo. Los extremos del nervio se unieron con el implante neural sujetando las secciones de los hilos de seda de araña situados fuera de la envoltura, en cada caso, contra un extremo del nervio y enrollando los extremos contiguos con seda de araña o untándolos con un adhesivo de fibrina.

25 Mediante la utilización de estos implantes neurales en puntos donde falta parte del nervio ciático de ratas según el Ejemplo 3 se pudieron puentear distancias de aproximadamente 5 cm, de tal modo que la funcionalidad del nervio se había restablecido en un plazo de 3 a 5 días después del implante.

De forma análoga al Ejemplo 3, en este caso tampoco se observó ninguna posición temporal en forma de garra de la pata correspondiente. El análisis histológico realizado aproximadamente 5 a 10 días después del implante tampoco dio como resultado en este caso ninguna desviación significativa con respecto al tejido nervioso natural.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Implante neural para ligar cortes de un nervio o puntos en los que falta parte del nervio, caracterizado porque el implante neural está formado por seda de araña filiforme (1) dispuesta en dirección axial en el interior de una envoltura (2) u orientada en dirección longitudinal alrededor de un elemento de soporte (4), consistiendo la envoltura (2) en una vénula autóloga, una vénula xenóloga descelularizada o una vénula inmunológicamente compatible, y consistiendo el elemento de soporte (4) en una vénula autóloga o descelularizada o en elementos en forma de tiras de la pared de vénulas autólogas o descelularizadas.
2. Implante neural según la reivindicación 1, caracterizado porque el implante neural consiste en seda de araña filiforme.
- 10 3. Implante neural según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la seda de araña filiforme (1) es seda de araña natural.
4. Implante neural según la reivindicación 3, caracterizado porque la seda de araña natural se puede obtener de una araña araneomorfa.

Figura 1

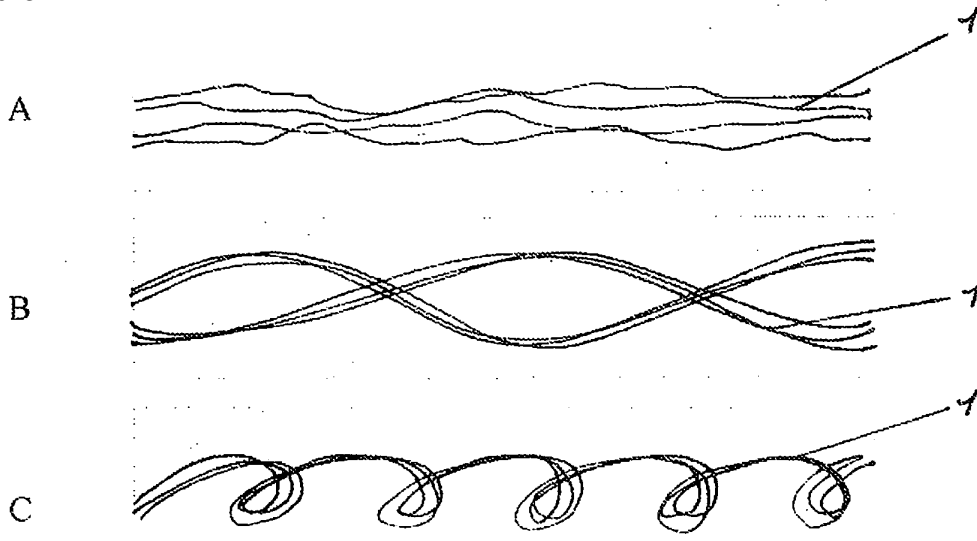


Figura 2

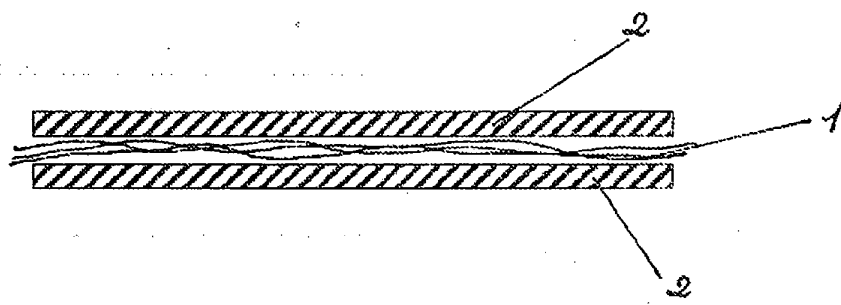


Figura 3

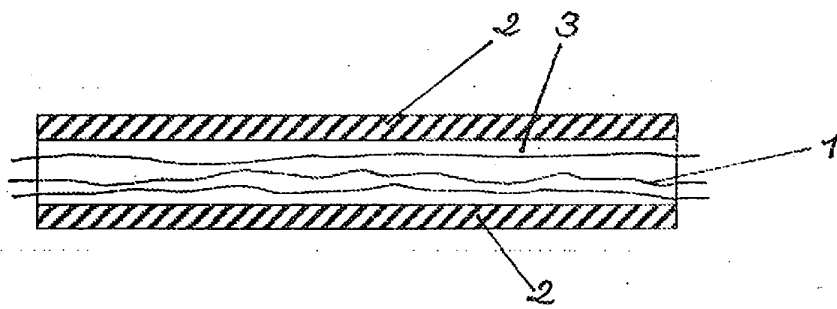


Figura 4

