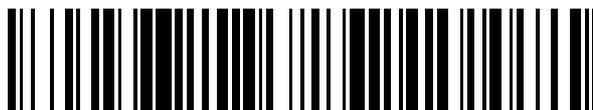


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 063**

51 Int. Cl.:
A61L 27/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07790457 .1**
96 Fecha de presentación: **29.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2042201**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

54 Título: **ESTRUCTURA MULTILOCULAR DE PELÍCULA FINA QUE COMPRENDE COLÁGENO, MATERIAL PARA REGENERACIÓN TISULAR QUE CONTIENE LA MISMA Y PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR LA MISMA.**

30 Prioridad:
30.06.2006 JP 2006180802

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.12.2011

73 Titular/es:
**KYOTO UNIVERSITY
36-1, YOSHIDAHONMACHI, SAKYO-KU
KYOTO-SHI, KYOTO 606-8501, JP**

72 Inventor/es:
**NAKAMURA, Tatsuo;
INADA, Yuji y
SHIGENO, Keiji**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 370 063 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

Estructura multilocular de película fina que comprende colágeno, material para regeneración tisular que contiene la misma y procedimiento para producir la misma

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a una estructura multilocular de película fina formada por colágeno, un miembro para regeneración tisular que contiene la misma, varios soportes usados para el miembro para regeneración tisular y un procedimiento para producir la misma. Más particularmente, la presente invención se refiere a un miembro para regenerar un tejido nervioso que contiene la estructura multilocular de película fina formada por colágeno y un procedimiento para producir la misma, incluida la liofilización de una solución de colágeno.

10

Técnica anterior

15

En EE.UU., ya hay un tubo para conectar tejidos nerviosos usando colágeno disponible comercialmente como guía neural NeuraGen (nombre comercial) de Integra NeuroCare LLC, EE.UU., y un tubo para conectar tejidos nerviosos usando ácido poliglicólico (PGA) está disponible comercialmente como GEM Neurotube (nombre comercial) de SynovisMicro companies Alliance, EE.UU. Estos tubos de conexión neuronal son tubos huecos dentro de los que no se ha cargado nada y se pueden usar para regenerar un nervio sensorial periférico en el que una longitud de una parte defectuosa del nervio es de hasta 2 cm. Cuando los tubos huecos se implantan en las partes defectuosas de los nervios, las fibras nerviosas se regeneran en las partes defectuosas.

20

25

No obstante, cuando la parte defectuosa tiene más de 2 cm de longitud, el uso del tubo de conexión neural es limitado. Esto es porque en el tubo hueco, el potencial para estimular la regeneración del nervio es mala y la descomposición del mismo es rápida y, por tanto, hay problemas tales como el que el tubo hueco no se puede usar para partes defectuosas de mayor longitud. Además, en los tubos huecos que están disponibles comercialmente en EE.UU., existe el problema de que si hay una diferencia de abertura entre la abertura del extremo del tubo hueco y la abertura del extremo de la neurona, se genera un hueco entre ambas aberturas y, por tanto, el tejido adyacente que inhibe el progreso del tejido nervioso invade el hueco e inhibe el progreso de la generación del nervio. Además, existe el problema de que cuando la parte defectuosa de las ramas nerviosas periféricas, no se puede usar un tubo hueco y la operación de implante es problemática. Existe un problema adicional de que la sostenibilidad de la luz del tubo hueco es insuficiente. Por tanto no se puede reparar una parte defectuosa larga, el nervio no se puede extender y la regeneración se detiene. Además, existe un problema en función de la región usada, ningún extremo se puede insertar en el tubo neural.

30

35

Recientemente se ha fabricado un tubo neural artificial que contiene colágeno de tipo esponja o de tipo gel en un tubo con material absorbible biodegradable (tal como ácido poliláctico y ácido poliglicólico). Por ejemplo, el documento de patente 1 (documento WO 98/22155) divulga un tubo neural artificial que contiene un gel compuesto por colágeno y laminina en un tubo hecho de material absorbible biodegradable (tal como ácido poliláctico y ácido poliglicólico).

40

El documento de patente 2 (publicación de patente japonesa no verificada (Kokai) n° 2003-019196) divulga un tubo para regenerar nervio que está hecho de una capa externa de un material bioabsorbible (tal como ácido poliláctico) y una capa interna hecha de una sustancia de tipo esponja de colágeno y un copolímero de ácido láctico/ε-caprolactona.

45

El Documento de patente 3 (Publicación de patente japonesa no verificada (Kokai) n° 2004-208808) divulga un tubo inductor para regeneración nerviosa que contiene un colágeno de tipo esponja dentro de un cuerpo tubular hecho de un material biodegradable o material bioabsorbible (tal como proteína, polisacárido, ácido poliláctico y ácido poliglicólico).

50

El Documento de patente 4 (Publicación de patente japonesa no verificada (Kokai) n° 2005-143979) divulga un tubo de regeneración nerviosa en el que un polímero bioabsorbible sintético de tipo fibra (tal como ácido poliláctico y ácido poliglicólico) revestido con colágeno se carga en el interior de un cuerpo tubular hecho de polímero de material bioabsorbible (tal como ácido poliláctico y ácido poliglicólico).

55

El documento de patente 5 (documento 4.412.947) divulga una esponja de colágeno hecha de colágeno mediante un procedimiento de liofilización específico que comprende congelar y liofilizar a -60 a -70 ° a partir de una dispersión acuosa de colágeno.

60

El documento no patente 1 (Lee DY y col., Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery (2006) 34, 50-56, "Nerve regeneration with the use of a poly-L-lactide-co-glycolic acid-coated collagen tube filled with collagen gel") divulga un tubo neural artificial que contiene un colágeno de tipo gel en un cuerpo tubular hecho de ácido poliláctico y ácido poliglicólico.

65

En los documentos de patente 1 a 5 y el documento no patente 1, colágeno que tiene una estructura de tipo esponja, de tipo gel o de tipo fibra está incluido dentro de un material biodegradable de un cuerpo tubular y, por tanto, comparado con un cuerpo hueco que no contiene colágeno, el colágeno sirve como un denominado almacén para la regeneración nerviosa y, de este modo, existe la ventaja de que la regeneración nerviosa se estimula más.

No obstante, además existe la necesidad cada vez mayor, no solo de estimular la regeneración de tejido nervioso y ayudar en la restauración tisular sino también de mejorar el rendimiento clínico acelerando la recuperación de las funciones fisiológicas del tejido nervioso. Además, hay tales problemas que la aplicación clínica no es posible porque se usa lamina, que es una sustancia fisiológicamente activa cuya seguridad todavía se ha de establecer, que los tubos no se pueden usar para las partes defectuosas más largas porque su descomposición es rápida, que se genera un hueco si hay una diferencia de aberturas entre el nervio artificial y el extremo cortado del nervio, que los tubos no se pueden usar si existe una rama, que la sostenibilidad de la luz también es insuficiente y que, en ocasiones, ninguno de los extremos se puede insertar en el tubo neural.

15 **Divulgación de la invención**

Con la presente invención se ha conseguido resolver los problemas mencionados anteriormente y un objeto de la presente invención es proporcionar una estructura nueva formada por colágeno para mejorar la estimulación de regeneración del tejido nervioso, curación y regeneración de una parte defectuosa de un tejido biológico blando etc. sin usar laminina o factor de crecimiento neural (NGF).

Además, un objeto de la presente invención es proporcionar un miembro para regeneración tisular para aliviar o, preferentemente, eliminar sustancialmente, al menos uno de tales problemas de que los tubos no se pueden usar para las partes defectuosas más largas porque su descomposición es rápida, de que se genera un hueco si hay una diferencia de aberturas entre el nervio artificial y el extremo cortado del nervio, de que los tubos no se pueden usar si existe una rama, de que la sostenibilidad de la luz también es insuficiente y de que, en ocasiones, ninguno de los extremos se puede insertar en el tubo neural.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un soporte usado para tal miembro para la regeneración tisular y un procedimiento para producir el mismo.

Además, otro objeto más de la presente invención es proporcionar una estructura nueva hecha de colágeno, un miembro para regeneración tisular que contiene la misma, un soporte usado para el miembro para regeneración tisular y un procedimiento para producir el miembro descrito anteriormente para regeneración tisular.

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos para resolver dichos problemas y, como resultado, han hecho el sorprendente descubrimiento de que el colágeno que tiene una forma específica es útil para mejorar la estimulación de la regeneración, acortamiento del periodo de curación, recuperación funcional, o similares, de tejidos corporales tales como tejido nervioso, tejido subdérmico, tejido submucoso, tejido membranoso, tejido graso, tejido muscular y tejido gingival y los problemas descritos anteriormente se pueden resolver usando colágeno que tiene dicha forma específica y, de este modo, se ha efectuado la presente invención.

Es decir, en un aspecto, la presente invención proporciona una estructura multilocular de película fina hecha de colágeno que se puede obtener mediante un procedimiento que comprende las etapas de congelar una solución de ácido clorhídrico diluido de colágeno a una temperatura de congelación de -80 a -100 °C, liofilizar la misma a una temperatura de -80 a -90 °C y, después, reticulación por deshidratación térmica de la misma.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona un miembro para regeneración tisular que contiene la estructura multilocular de película fina descrita con anterioridad.

En una realización de la presente invención se proporciona un miembro para regeneración tisular que además incluye un soporte biodegradable.

En una realización preferida de la presente invención se proporciona un miembro para regeneración tisular que tiene la estructura multilocular de película fina descrita con anterioridad dentro de un soporte biodegradable tubular.

Además, los presentes inventores han realizado estudios intensivos y, como resultado, han encontrado que usando un soporte biodegradable que tiene una sección en forma de U o en forma de G (es decir, en general una forma de valle), no se requiere una estructura tubular para la regeneración del tejido nervioso en una fascia o en un recubrimiento de un órgano o similares y se facilita la operación de sutura en el implante y se pueden acortar los tiempos de la operación.

Es decir, en otra realización preferida de la presente invención se proporciona un miembro para regeneración tisular que tiene la estructura multilocular de película fina descrita con anterioridad dentro de un soporte biodegradable que tiene una forma de valle cuya sección tiene una forma en U o una forma en G.

Además, los presentes inventores han realizado estudios intensivos y, como resultado, han encontrado que usando un soporte biodegradable que tiene una rama, si hay una rama en la parte defectuosa del nervio periférico, el tubo hueco es suficiente para la parte defectuosa.

5 Es decir, en una realización adicional de la presente invención se proporciona el miembro para regeneración tisular descrito anteriormente para regeneración tisular en el que el soporte biodegradable tiene una rama.

Además, los presentes inventores han realizado estudios intensivos y, como resultado, han encontrado que usando un soporte tubular o en forma de valle que tiene una diferencia de abertura entre la abertura de un extremo del soporte biodegradable y la abertura del otro extremo del mismo, un hueco entre el miembro para regeneración tisular en el que se usa el soporte y no se genera el tejido nervioso.

10 Es decir, en una realización adicional de la presente invención se proporciona el miembro para regeneración tisular descrito anteriormente que tiene una diferencia de abertura entre la abertura de un extremo del soporte biodegradable y la abertura del otro extremo del mismo.

Además, los presentes inventores han realizado estudios intensivos, y, como resultado, han encontrado que usando un soporte biodegradable en el que la velocidad de descomposición del soporte biodegradable que tiene una forma tubular o una forma de valle cambia de modo que la velocidad de descomposición de los extremos es mayor que la de la porción central, la pared exterior alrededor de la parte en la que el tejido nervioso se ha regenerado se degrada secuencialmente y, por tanto, la nutrición entra en el nervio regenerado de las zonas adyacentes y no se requiere eliminar el miembro mediante cirugía secundaria.

20 Es decir, en una realización preferida adicional de la presente invención se proporciona el miembro descrito anteriormente para regeneración tisular que incluye el soporte biodegradable en el que la velocidad de degradación del soporte biodegradable que tiene una forma tubular o una forma de valle cambia de modo que la velocidad de descomposición de los extremos es mayor que la de la porción central.

Además, los presentes inventores han realizado estudios intensivos, y, como resultado, han encontrado que usando un soporte biodegradable en el que una estructura que tiene un interior hueco se mantiene mezclando una materia prima que se degrada lentamente in vivo con una materia prima que se degrada rápidamente in vivo para retrasar la degradación de la misma in vivo, la velocidad de degradación del soporte biodegradable se enlentece (o inactiva) y la estructura que tiene un interior hueco se mantiene durante un periodo largo si la parte defectuosa del tejido es larga.

30 Es decir, en una realización preferida de la presente invención se proporciona el miembro para regeneración tisular que incluye el soporte biodegradable en el que una estructura que tiene un interior hueco con la forma tubular o de valle se mantiene mezclando una materia prima que se degrada lentamente in vivo con una materia prima que se degrada rápidamente in vivo para retrasar la degradación de la misma in vivo.

35 Es más preferible que el soporte biodegradable en el que una estructura que tiene un interior hueco se mantiene retrasando la degradación in vivo se usa en combinación con el soporte biodegradable descrito anteriormente cuya velocidad de degradación es mayor al estar más cerca de ambos extremos desde la porción central. Es decir, es más preferido el miembro para regeneración tisular que incluye el soporte biodegradable en el que la velocidad de degradación del soporte biodegradable es mayor al estar más cerca de ambos extremos desde la porción central y en el que la estructura que tiene un interior hueco se mantiene mezclando la materia prima que se degrada lentamente in vivo con la materia prima que se degrada rápidamente in vivo para retrasar la degradación de la misma in vivo. De este modo, se proporciona el miembro para regeneración tisular que incluye el soporte biodegradable en el que la que tiene un interior hueco se mantiene en la porción central con degradación del miembro para regeneración tisular desde los extremos in vivo.

40 Es decir, en una realización preferida adicional de la presente invención se proporciona el miembro descrito anteriormente para regeneración tisular que incluye el soporte biodegradable en el que la velocidad de degradación del soporte biodegradable que tiene una forma tubular o una forma de valle cambia de modo que la velocidad de descomposición de los extremos es mayor que la de la porción central in vivo y en el que la estructura que tiene el interior hueco de una forma tubular o en forma de valle se mantiene mezclando la materia prima que se degrada lentamente in vivo con la materia prima que se degrada rápidamente in vivo para retrasar la degradación in vivo.

55 El miembro para regeneración tisular de acuerdo con la presente invención no está particularmente limitado con respecto al tejido que se va a usar siempre que el miembro se pueda usar para tejido corporal y pueda regenerar el tejido. Es más preferible el uso para regenerar el tejido nervioso.

60 En otro aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para producir la estructura multilocular de película fina de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de congelar una solución de ácido clorhídrico diluido de colágeno a una temperatura de congelación de -80 a -100 °C, liofilizar la misma a una temperatura de -80 a -90 °C y, después, reticulación por deshidratación térmica de la misma.

65

En otro aspecto preferible de la presente invención, el procedimiento para producir el miembro para regeneración tisular incluye sumergir el soporte biodegradable que soporta la estructura multilocular de película fina descrita anteriormente en la solución de colágeno y, después, liofilizar la solución de colágeno.

5 La estructura hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención tiene una formación multilocular de película final (constitución o forma) y, por tanto, una estructura nueva diferente de una forma coloide, una forma de gel y una forma de fibra. Por tanto, cuando la estructura nueva hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención se usa como miembro para regeneración tisular, sorprendentemente, se puede mejorar la estimulación de la regeneración, el acortamiento del periodo de tratamiento, la recuperación funcional, o similares, de tejidos corporales
10 tales como tejido nervioso, tejido subdérmico, tejido submucoso, tejido membranoso, tejido graso, tejido muscular, tejido cutáneo y tejido gingival y los problemas descritos anteriormente se pueden resolver usando colágeno que tiene dicha forma específica.

Además, cuando el miembro para regeneración tisular descrito anteriormente incluye el soporte biodegradable, el
15 tejido que se va a regenerar se puede proteger.

Cuando el miembro para regeneración tisular de acuerdo con la presente invención tiene la estructura multilocular de película fina descrita anteriormente dentro del soporte biodegradable tubular, más ventajosamente se puede regenerar un tejido lineal trenzado y largo.
20 .

Cuando el miembro para regeneración tisular de acuerdo con la presente invención tiene la estructura multilocular de película fina descrita anteriormente dentro del soporte biodegradable que tiene una forma valle cuya sección tiene una forma en U o una forma en G, la regeneración del tejido existente en una parte plana, tal como en una fascia de un órgano, se puede realizar con más facilidad.
25

Cuando el soporte biodegradable tiene una rama en el miembro para regeneración tisular de acuerdo con la presente invención, un tejido que tiene una rama se puede regenerar mediante un miembro para regeneración tisular.
30

Cuando hay la diferencia de abertura entre la abertura de un extremo del soporte biodegradable y la abertura del otro extremo del mismo en el miembro para regeneración tisular de acuerdo con la presente invención, se puede evitar la generación del hueco de abertura entre la abertura del miembro para regeneración tisular y la abertura del tejido de la parte defectuosa.
35

Cuando el miembro para regeneración tisular de acuerdo con la presente invención incluye el soporte biodegradable que tiene una forma tubular o una forma de valle en el que la velocidad de degradación del soporte biodegradable cambia de modo que la velocidad de descomposición de los extremos es mayor que la de la porción central, la regeneración del tejido mejora y no es necesario eliminar el miembro mediante una operación secundaria.
40

Es preferible para regenerar un tejido que tenga una parte defectuosa larga que el miembro para regeneración tisular de acuerdo con la presente invención incluye el soporte biodegradable en el que la estructura que tiene un interior hueco dentro de una forma tubular o en forma de valle se mantiene mezclando una materia prima que se degrada lentamente in vivo con una materia prima que se degrada rápidamente in vivo, para retrasar la degradación in vivo porque la estructura que tiene un interior hueco in vivo se mantiene durante un periodo largo.
45

El miembro para regeneración tisular de acuerdo con la presente invención se puede usar adecuadamente para tejido nervioso, tejido subdérmico, tejido submucoso, tejido membranoso, tejido graso, tejido muscular, tejido cutáneo, tejido gingival etc., y, en particular, es preferible usar el miembro para regeneración de tejido nervioso.
50

Además, de acuerdo con el procedimiento para producir la nueva estructura de colágeno de acuerdo con la presente invención, la estructura se puede producir congelando una solución de ácido clorhídrico diluido de colágeno a una temperatura de congelación de -80 a -100 °C, liofilizar la misma a una temperatura de -80 a -90 ° y, después, reticulación por deshidratación térmica de la misma. Por tanto, la nueva estructura de colágeno se puede producir muy simplemente y fácilmente.
55

Además, en el procedimiento para producir el nuevo miembro para regeneración tisular de acuerdo con la presente invención, la producción se puede realizar muy simplemente y fácilmente congelando una solución de ácido clorhídrico diluido de colágeno a una temperatura de congelación de -80 a -100 °C, liofilizar la misma a una temperatura de -80 a -90 ° y, después, reticulación por deshidratación térmica de la misma, en el estado que el soporte descrito anteriormente se sumerge en una solución de colágeno.
60

Breve descripción de las figuras

65 La Fig. 1 (a) muestra una micrografía electrónica de barrido con un aumento bajo (aproximadamente x80) de la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención.

La Fig. 1 (b) muestra una micrografía electrónica de barrido con un aumento medio (aproximadamente x250) de la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención.

La Fig. 1 (c) muestra una micrografía electrónica de barrido con un aumento alto (aproximadamente x5.000) de la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención.

5 La Fig. 1 (d) muestra una micrografía electrónica de barrido con un aumento medio (aproximadamente x400) de la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención.

Fig. La Fig. 1 (e) muestra una micrografía electrónica de barrido con un aumento medio (aproximadamente x300) de la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención.

10 La Fig. 2 (a) muestra una micrografía electrónica de barrido de una sección transversal (aproximadamente x20) de un ejemplo del miembro tubular para regeneración tisular que incluye la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención.

La Fig. 2 (b) muestra una micrografía electrónica de barrido de una sección longitudinal (aproximadamente x100) de un ejemplo del miembro tubular para regeneración tisular que incluye la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención.

15 La Figura 3 muestra un ejemplo del miembro para regeneración tisular en una forma con forma de valle que tiene una sección con forma en U.

La Figura 4 muestra un ejemplo de conexión de la parte defectuosa (o defecto) de 1 cm del nervio isquiático de una rata usando el miembro para regeneración tisular que tiene una sección transversal con forma de U.

20 La Figura 5 muestra un ejemplo del miembro tubular para regeneración tisular en una rama con forma en Y.

La Figura 6 muestra el miembro tubular ahusado para regeneración tisular como un ejemplo del miembro para regeneración tisular que tiene una diferencia entre la abertura de un extremo y la abertura del otro extremo.

La Figura 6 muestra una vista esquemática que muestra el miembro tubular para regeneración tisular que se degrada rápidamente en ambos extremos y lentamente por la parte central, y una ilustración esquemática de la regeneración tisular usando el miembro.

25 La Figura 8 muestra la fuerza (media) con respecto a la cepa del miembro de PGA-PLA para regeneración tisular (que incluye un 50 % de PLA).

La Figura 9 muestra la fuerza (media) con respecto a la tensión del miembro de PGA para regeneración tisular.

La Figura 10 es una vista esquemática para explicar la tensión y la fuerza mostradas en las Figuras 8 y 9.

30 La Fig. 11 (a) muestra una micrografía electrónica de barrido con un aumento bajo (aproximadamente x80) de un ejemplo de colágeno formado por esponja.

La Fig. 11 (b) muestra una micrografía electrónica de barrido con un aumento medio (aproximadamente x150) de un ejemplo de colágeno formado por esponja.

La Fig. 11 (c) muestra una micrografía electrónica de barrido con un aumento alto (aproximadamente x3.000) de un ejemplo de colágeno formado por esponja.

35 La Fig. 12 (a) muestra una micrografía electrónica de barrido con un aumento medio (aproximadamente x400) de un ejemplo de colágeno formado por esponja.

La Fig. 12 (b) muestra una micrografía electrónica de barrido con un aumento alto (aproximadamente x1.000) de un ejemplo de colágeno formado por esponja.

40 La Fig. 13 (a) muestra una micrografía electrónica de barrido con un aumento medio (aproximadamente x125) de un ejemplo de colágeno de fibra fina.

La Fig. 13 (b) muestra una micrografía electrónica de barrido con un aumento medio (aproximadamente x400) de un ejemplo de colágeno de fibra fina.

45 La Fig. 14 (a) muestra una micrografía electrónica de barrido con un aumento bajo (aproximadamente x30) de un ejemplo de colágeno de fibra fina.

La Fig. 14 (b) muestra una micrografía electrónica de barrido con un aumento medio (aproximadamente x300) de un ejemplo de colágeno de fibra fina.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

50 A continuación se explicará la presente invención más específicamente y con detalle con referencia a las figuras adjuntas. Estas descripciones son para explicar simplemente la presente invención y debe entenderse que las descripciones no tienen intención de limitar la presente invención.

55 La presente invención proporciona una estructura formada por colágeno y esta es una estructura multilocular de película fina.

60 En la presente invención, "colágeno" es un "colágeno" generalmente llamado y no está particularmente limitado siempre que se pueda obtener una "estructura multilocular de película fina" deseada mediante la presente invención. Dicho "colágeno" incluye colágenos derivados de bóvidos, cerdos y ser humano, pero particularmente preferido es atelocolágeno que tiene poca antigenicidad.

65 En la presente invención, la "estructura multilocular de película fina" está sustancialmente compuesta por un colágeno en forma de película fina y tiene una estructura que incluye muchos lóbulos (o cámaras) entre las películas finas. Las Figuras 1(a) a 1(e) muestran micrografías electrónicas de barrido de la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención. Para las figuras 1(a) a 1(c), la tensión de aceleración de la microscopia electrónica de barrido es 20 kV. La Fig. 1(a) muestra una imagen a bajo aumento

(aproximadamente x80), y la Figura 1 (b) muestra una imagen a un aumento medio (aproximadamente x250) y la figura 1(c) muestra una imagen a aumento alto (aproximadamente x5.000). Además, para las Figuras 1(d) a 1(e), la tensión de aceleración de la microscopia electrónica de barrido es 18 kV. La Fig. 1(d) muestra una imagen aumento medio (aproximadamente x400), y la Figura 1 (e) muestra una imagen a un aumento medio (aproximadamente x300) y la figura 1(e) muestra una imagen a aumento medio (aproximadamente x300). La "estructura multilocular de película fina" hecha de colágeno está formada por muchas películas finas cuyas superficies son planas, tales como "pastel de una pastelería occidental" y se entiende que el colágeno formado por fibra no está incluido.

El espesor de la película de la "película fina" es, preferentemente, de 0,01 a 200 μm y, más preferentemente, de 0,1 a 50 μm y, particularmente preferentemente, de 0,5 a 5 μm . Además, los intervalos de las películas de la "estructura multilocular de película fina" son, por ejemplo de 50 μm a 3 mm y, preferentemente, de 300 μm a 2.000 μm . El espacio compuesto por las películas finas puede ser continuo o cerrado.

Convencionalmente, la "estructura hecha de colágeno", estructura formada por esponja, estructura formada por gel y la estructura formada por fibras se conocer, pero la "estructura multilocular de película fina" descrita anteriormente no se conoce en absoluto y ha sido descubierta por primer vez por los presentes inventores.

Ejemplos de la estructura formada por esponja y la estructura formada por fibra trenzada de colágeno que se conocen convencionalmente se muestran en las Figuras 11 a 14. La tensión de aceleración de la microscopia electrónica de barrido de las Figuras 11 (a) a 11 (c) es 20 kV, y la tensión de aceleración de la Figura 12 (a) es 8 kV y tensión de aceleración de la Figura 12 (b) es 9 kV y la tensión de aceleración de la Figura 14 (b) es 18 kV, y tensión de aceleración de las figuras 13 (a) a 13 (b) y 14 (a) es 25 kV.

Las figuras 11(a) a 11(c), son micrografías electrónicas de barrido del colágeno formado por esponja que se está usando clínicamente actualmente como una dermis artificial (PELNAC (nombre comercial), fabricado por Gunze Co., Ltd. y distribuido por by Johnson & Johnson Inc. La Figura 11 (a) es una imagen a bajo aumento (aproximadamente x80) y la Figura 11 (b) muestra una imagen a un aumento medio (aproximadamente x150) y la figura 11(c) es una imagen a aumento alto (aproximadamente x3.000).

Además, las figuras 12(a) a 12(b), son micrografías electrónicas de barrido del colágeno formado por esponja. La Fig. 12 (a) es una imagen a un aumento medio (aproximadamente x400) y la Fig. 12(b) es una imagen a un aumento alto (aproximadamente x 1.000).

El colágeno formado por esponja se obtuvo del siguiente modo: Atelocolágeno (colágeno NMP PSN (nombre comercial) fabricado por Nippon Meat Packers, Inc. derivado de la dermis de cerdo) se mezcló en agua (pH = aproximadamente 7,0) para que sea 1% en peso, y se agitó durante aproximadamente 30 minutos a 12.000 revoluciones por minuto y después se inyectó en un marco y se congeló a -196°C y se secó durante de 24 a 48 horas a -80°C mediante un liofilizador, para evaporar la humedad y, después, se sometió a tratamiento de reticulación mediante calentamiento durante 24 horas a 140°C en condiciones de vacío y de este modo se obtuvo colágeno formado en esponja.

Se puede entender que el colágeno tiene una estructura hueca formada por esponja por la fibra de colágeno trenzada. Por tanto, la unidad básica que compone el colágeno formado por esponja es la fibra.

Las figuras 13(a) y 13(b) son micrografías electrónicas de barrido de fibras de colágeno comercialmente disponibles como hemostático local (Aviten (nombre comercial) fabricado por Alcon (Puerto Rico) Inc, Humacal, Puerto Rico, e importado y distribuido por Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.). La Fig. 13 (a) es una imagen a un aumento medio (aproximadamente x125) y la Fig. 13(b) es una imagen a un aumento medio (aproximadamente x 400).

Las Fig. 14(a) y 14(b) son micrografías electrónicas de barrido de fibras de colágeno comercialmente disponibles como hemostático local absorbible (Integran (nombre comercial) fabricado por Koken Co., Ltd., y distribuido por Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd.). La Fig. 14 (a) es una imagen a un aumento bajo (aproximadamente x30) y la Fig. 14(b) es una imagen a un aumento medio (aproximadamente x 300).

En ambas, las fibras de colágeno forman una estructura similar a un paño no tejido. Se puede entender que la estructura está formada por haces de fibras de colágeno y fibras desordenadas de las mismas. La unidad básica que compone el colágeno de fibra fina es la fibra.

Cuando las figuras 1(a) a 1(e), 11 (a) a 14(b) se comparan, debe entenderse que la "estructura multilocular de película fina" hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención se distingue obviamente del colágeno formado por gel y del colágeno formado por fibras.

La estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención se puede usar para regenerar tejido. En el presente documento, el tejido es un tejido corporal de un animal, como un ser humano, una rata, un perro, un gato, un mono, un caballo, una vaca y una oveja, y, particularmente, puede usarse de forma adecuada para el tejido corporal de un ser humano. Los tejidos de animales pueden incluir tejido nervioso, tejido subdérmico, tejido submucoso, tejido membranoso, tejido graso, tejido muscular, tejido cutáneo y tejido gingival y, en

particular, se puede usar adecuadamente para el tejido nervioso. Por tanto, la presente invención proporciona el miembro para regeneración tisular que incluye la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno. En el presente documento, como tejido corporal se pueden poner de ejemplo los tejidos siguientes:

- 5 tejido nervioso (tal como nervio central, nervios periféricos, nervio isquiático, nervio mediano, nervio facial, nervio craneal, plexo braquial, nervio cubital, nervio radial, nervio femoral, nervio isquiático, nervio peroneo y nervio sural); tejido subdérmico
- tejido submucoso, tejido submucoso oral, tejido submucoso del tracto digestivo, tejido submucoso genital;
- 10 Tejido membranoso (tal como la duramadre cerebral, peritoneo, membrana pleural, fascia, membrana de órganos);
- tejido graso (como la denominada grasa);
- tejido muscular (como el denominado músculo);
- tejido cutáneo (como la denominada piel);
- 15 Tejido gingival (tal como tejido periodontal, tejido alveolar óseo, tejido alveolar dental);
- Órgano sustancial (como hígado, riñón, pulmón, páncreas, glándula tiroideas); y
- otros (como vasos sanguíneos, tendones, ligamentos, cartílago y hueso).

Además, la presente invención proporciona el miembro para regeneración tisular que incluye además el soporte biodegradable. En el presente documento "soporte biodegradable" tiene la propiedad de degradarse in vivo y puede formar una estructura almacén del miembro para regeneración tisular y no está particularmente limitado, siempre que sea capaz de adherirse y sujetar la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno y se puede obtener el miembro para regeneración tisular deseada por la presente invención. Los materiales para producir dicho soporte biodegradable de ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA), copolímero de ácido láctico y glucórido (tal como ploglactina 910), poli-ε-caprolactona y copolímero de ácido láctico y ε-caprolactona.

En las figuras 2(a) y 2 (b) se muestran micrografías electrónicas de barrido de la sección transversal (aproximadamente x20) y las secciones longitudinales (aproximadamente x100) de un ejemplo del miembro tubular para regeneración tisular que incluye la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención. La tensión de aceleración de la micrografía electrónica de barrido es 20 kV. Esto también es un ejemplo del miembro para regeneración tisular que tiene la estructura multilocular de película fina descrita anteriormente hecha de colágeno dentro de un soporte biodegradable tubular. Usando el soporte biodegradable tubular, se puede obtener el miembro para regeneración tisular que tiene una forma tubular. En el caso de las Figuras 2(a) y 2(b), se entiende que dentro del soporte biodegradable tubular hecho de PGA se forma la estructura que tiene muchos lóculos (o cámaras) mediante una película fina hecha de colágeno. Como se ha descrito anteriormente, es más preferible que la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno está incluida dentro del soporte biodegradable tubular y, en este caso, el miembro se puede usar adecuadamente para la regeneración del tejido nervioso, tejido subdérmico, tejido submucoso, tejido membranoso, tejido graso, tejido muscular, tejido cutáneo y tejido gingival.

Convencionalmente se ha usado el tubo de conexión neural que tiene una forma tubular. Los presentes inventores han encontrado que se pueden usar los miembros para regeneración tisular que tienen varias formas de acuerdo con el tejido y que dichos miembros para regeneración tisular que tienen varias formas tienen las respectivas ventajas características. Dichas formas incluyen una forma que tiene una sección en forma de U o en forma de C (a saber, una forma global en forma de valle), una forma de placa, una forma ramificada y una forma que tiene diferencia de abertura entre la abertura de un extremo y la abertura del otro extremo (forma ahusada).

Cuando se usa el soporte biodegradable que tiene una sección en forma de U o en forma de C, se puede obtener el miembro para regeneración tisular que tiene una sección en forma de U o en forma de C (es decir, que tiene en general una forma en valle). La figura 3 muestra un ejemplo de dicho miembro para regeneración tisular que tiene una sección en forma de U o en forma de C. La Figura 4 muestra un ejemplo de conexión de una parte defectuosa de 1 cm de nervio isquiático de rata usando dichos miembros para regeneración tisular que tienen una sección en forma de U o en forma de C. Los miembros de las Figuras 3 y 4 tienen todas las secciones que tienen una forma global en forma de valle. Cuando se usa el miembro para regeneración tisular que tiene dicha forma, en el caso de que el tejido a regenerar exista en una fascia o en una dermis de un órgano se puede realizar una operación de sutura más fácilmente. En el actual procedimiento quirúrgico, el tubo neural se implanta mediante operación con microscopio. No obstante, es preferible usar el presente soporte porque su implante se puede realizar fácilmente y de forma segura con un endoscopio, incluso en zonas profundas del cuerpo en las que la microcirugía es imposible y, además, se puede acortar el tiempo de la operación. Es preferible incluir dentro de dicho soporte biodegradable que tiene una sección en forma de U o en forma de C la estructura multilocular hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención y se puede incluir colágeno que tiene otras diversas formas, tales como forma de gel y forma de fibra.

Además, convencionalmente, en el tubo de conexión neural se ha conocido una forma tubular que tiene dos extremos, pero los inventores han encontrado que el tubo que tiene una rama de acuerdo con el tejido para el que se va a usar y que tiene tres o más extremos ejerce un efecto excelente. Cuando se usa el soporte biodegradable tubular o en forma de valle que tiene una rama, se puede obtener el miembro tubular o en forma de valle para

regeneración tisular que tiene una rama. La Fig. 5 muestra un ejemplo del miembro tubular para regeneración tisular que tiene una rama en forma de V. El número de ramas, la forma de la rama (como en forma de Y o en forma de T) y la forma de la sección (tal como círculo, elipse, forma en U o forma) (tal como forma global tubular o forma en valle) se pueden modificar adecuadamente de acuerdo con el tejido al que se va a aplicar. Se puede usar el miembro para regeneración tisular que tiene dicha rama para, por ejemplo, reconstrucción de partes de la rama del nervio mediano de una ramificación de parte de la palma para los nervios digitales adecuados en nervios periféricos o isquiáticos de la ramificación hacia el nervio peroneo y el nervio tibial. En particular, el miembro es útil porque la ramificación del nervio periférico a la periferia se puede regenerar mediante un miembro para regeneración. Es preferible incluir dentro del soporte biodegradable que tiene una rama la estructura multilocular hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención, pero se puede incluir colágeno que tiene otras diversas formas, tales como forma de gel o forma de fibra.

Además, convencionalmente, para el tubo de conexión neural, se ha conocido un tubo tubular que tiene una forma cuyo diámetro es constante, pero los inventores han encontrado que cuando hay una diferencia de abertura entre la abertura de un extremo y la abertura del otro extremo de acuerdo con el tejido para el que se va a usar, ejerce un efecto excelente. Cuando se usa el soporte biodegradable que tiene diferencia de abertura entre la abertura de un extremo y la abertura del otro extremo, se puede obtener dicho miembro para regeneración tisular. La Figura 6 muestra un miembro tubular con forma ahusada para regeneración tisular. El miembro puede tener la sección en forma en U o en forma de C, es decir una forma global en forma de valle. Para las magnitudes de las aberturas de los dos extremos y la diferencia de las aberturas de ambos extremos, las aberturas de los extremos pueden ajustarse de forma adecuada de acuerdo con el tejido al que se va a aplicar y los diámetros entre las aberturas se pueden cambiar de forma continua. El miembro para regeneración tisular que tiene dicha diferencia de aberturas se puede usar para, por ejemplo, nervios craneales, tal como el nervio facial, el plexo braquial, el nervio cubital, el nervio radial, el nervio mediano, el nervio femoral, el nervio isquiático, ramas de los mismos, y regiones adicionales en las que se extiende el nervio periférico desde la médula espinal del nervio central y, en particular, el miembro es útil para la reconstrucción del nervio periférico que tiene una diferencia de aberturas entre la parte central y la parte periférica. Es preferible incluir dentro del soporte biodegradable que tiene diferencia de abertura entre la abertura de un extremo y la abertura del otro extremo, pero se puede incluir colágeno que tiene otras diversas formas, tales como forma de gel o forma de fibra.

Además, convencionalmente, para el tubo de conexión neural, no se conoce un miembro en placa, pero los presentes inventores han encontrado que también es posible el miembro en placa para regeneración tisular. Usando el soporte biodegradable en placa, se puede obtener tal miembro para regeneración tisular. Dicho miembro en placa para regeneración tisular se puede usar para, por ejemplo, nervio peroneo, partes defectuosas de la piel, partes defectuosas de la dermis, tejido gingival, partes defectuosas de tejidos blandos y partes sustancialmente defectuosas de órganos. Es preferible incluir sobre una superficie principal de un lado del soporte biodegradable una estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención, pero se puede incluir colágeno que tiene otras diversas formas, tales como forma de gel o forma de fibra.

Además, dentro de un cuerpo, es preferible el miembro para regeneración tisular que se descompone desde los extremos del miembro para regeneración tisular, porque la pared externa alrededor de la parte en la que se regenera el tejido se descompone secuencialmente y, por tanto, los nutrientes entran en el tejido regenerado desde las zonas que lo rodean.

Además, es preferible el miembro porque no se requiere eliminar el miembro para regeneración tisular mediante una operación secundaria.

La Figura 7 muestra una vista esquemática que muestra el miembro tubular para regeneración tisular que se degrada rápidamente en ambos extremos y lentamente por la parte central, y una ilustración esquemática de la regeneración tisular usando el miembro. Se ilustra el tejido nervioso como el tejido y hay un defecto en el mismo. El espacio del defecto se conecta con el miembro tubular para regeneración tisular. El tejido nervioso se regenera desde ambos lados hacia el centro y el miembro para regeneración tisular se descompone desde ambos extremos y se absorbe.

Específicamente, desde ambos extremos del soporte biodegradable tubular al centro del mismo, por ejemplo, la velocidad de degradación del polímero se inclina (i) calentando o (ii) mediante irradiación con luz ultravioleta o radiación, o la velocidad de degradación del miembro para regeneración tisular se puede controlar (ii) desviando la extensión de la reticulación con colágeno que se describirá más adelante, o similar, de modo que se controla la velocidad de degradación del miembro para regeneración tisular.

Es preferible incluir en la luz de dicho soporte biodegradable tubular la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención, pero se puede incluir colágeno que tiene otras diversas formas, tales como forma de gel o forma de fibra.

Además, los presentes inventores consideran importante que para regenerar el defecto largo del tejido, la velocidad de degradación de todo el miembro para regeneración tisular se controla usando un soporte biodegradable en el que

la estructura que tiene la forma tubular o en valle se mantiene mezclando una materia prima que se degrada lentamente in vivo con una materia prima que se degrada rápidamente in vivo, para retrasar la degradación del mismo in vivo.

5 En el presente documento, la “materia prima que se degrada rápidamente in vivo” es una materia prima que se degrada y absorbe, generalmente, en tres meses después de implantado en el cuerpo y puede incluir ácido poliglicólico (PGA) (su resistencia a la tensión se reduce por la mitad en de dos a tres semanas), poliglactina 910 (Vicryl), polidioxano (PDA) y PGA + trimetilencarbonato (TMC) que a menudo se usan convencionalmente como soportes.

10 Además, la “materia prima que se degrada lentamente in vivo” es una materia prima que se degrada y absorbe, generalmente, en tres meses o más después de implantado en el cuerpo, preferentemente se degrada y absorbe en de 6 meses a 36 meses y, más preferentemente, se degrada y absorbe en de 6 meses a 24 meses, y puede incluir ácido poliláctico (PLA) y polibutilsuccinato (PBS).

15 Cuando se regenera un defecto grande, es preferible que la fibra de ácido poliláctico (PLA) que se degrada in vivo más lentamente que el PGA se mezcle en PGA para producir el soporte biodegradable. Existe un ejemplo en el que se usa PLA solo como soporte, pero no se piensa que el ejemplo sea preferible y el ejemplo en el que se mezclan PGA y PLA y se usan como soporte no se conoce. Cuando se mezcla el PLA, la velocidad de degradación del soporte se inactiva y se puede obtener el soporte biodegradable en el que la estructura que tiene un interior hueco (tal como la estructura de la luz en la forma tubular) se puede mantener un vivo durante un periodo largo.

20 La Figura 8 muestra la fuerza (media) con respecto a la tensión del tubo hecho con PGA y PLA para regeneración tisular (incluido el 50% de PLA). La Figura 9 muestra la fuerza (media) con respecto a la tensión del tubo general hecho de PGA para regeneración tisular. La Figura 10 es una vista esquemática para explicar la tensión y la fuerza descritas en las Figuras 8 y 9. Se entiende que en un tubo de PGA genera, tras implantar el tubo en el cuerpo, inmediatamente disminuye la resistencia mecánica, pero la resistencia mejora combinando PLA y PGA. En las figuras 8 y 9, el esquema ($d_0 - d/d_0$) se representa en el eje horizontal y la fuerza aplicada (f de longitud de unidad) se representa en el eje longitudinal y se puede entender que la Figura 8, en la que el 50% del PLA se mezcla, tiene mayor resistencia que la de la Figura 9 en la que se añade la misma tensión. Es decir, se ha descubierto que mezclando el 50% de la fibra de PLA, la resistencia mecánica del tubo mejora y la disminución de la resistencia tras el implante del tubo in vivo es inactiva. Por tanto, es preferible usar un soporte en el que se combina PGA y PLA. Es preferible que la proporción de mezclado de PGA y PLA (PGA/PLA) (proporción en número de haces de fibras) es de 10 a 90/90 a 10 y la proporción de mezclado de 50/50 es particularmente preferida.

35 Como tal combinación se puede poner de ejemplo, adicionalmente, por ejemplo, PGA y PBS etc. Es preferible incluir dentro de dicho soporte biodegradable la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención, pero se puede incluir colágeno que tiene otras diversas formas, tales como forma de gel o forma de fibra.

40 Para regenerar un defecto largo de tejido, es más preferible usar el soporte biodegradable que tiene una forma tubular o una forma de valle en el que la velocidad de degradación del soporte biodegradable se controla de un modo tal que la velocidad de descomposición de los extremos es mayor que la de la porción central in vivo y en el que la estructura que tiene un interior hueco se mantiene mezclando una materia prima que se degrada lentamente in vivo con una materia prima que se degrada rápidamente in vivo para retrasar la degradación in vivo. Dicho soporte biodegradable se puede producir combinando PLA y PGA para producir, por ejemplo, un tubo y, después, usar los procedimientos descritos anteriormente (i) a (iii) o similares para inclinar la velocidad de degradación.

45 Es más preferible incluir dentro de dicho soporte biodegradable la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención. Se puede incluir colágeno que tiene otras diversas formas, tales como forma en gel o forma en fibra.

50 La estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención se puede producir mediante el procedimiento de producción descrito anteriormente. Por ejemplo, la solución acuosa de atelocolágeno se congela usando congelación profunda y, después, se seca con secador por congelación y se somete a un tratamiento de reticulación térmica en condiciones de vacío. Se prefiere que la concentración de una solución de ácido clorhídrico diluido de atelocolágeno es de 0,5 a 3,5 % en peso y de 1,0 a 2,0 % en peso es más preferible, y de 1,0 a 2,0 % en peso es particularmente preferible. Además se prefiere que la concentración de ácido clorhídrico diluido es de 0,0001 a 0,001N y 0,001N es particularmente preferible. Se prefiere que el pH del ácido clorhídrico diluido sea de 2 a 4, y 3 es particularmente preferible. La temperatura de congelación es de -80 a -100°C y de -80 a -90 °C es particularmente preferible. Se prefiere que la liofilización se realice durante 24 horas a presión reducida de 5,0 Pa o menor a -80 °C a -90 °C. Se prefiere que el tratamiento de reticulación térmica se realice durante de 6 a 48 horas a de 100 a 150 °C a presión reducida de 133 Pa o menor, y es más preferido realizar el tratamiento durante de 12 a 48 horas a de 120 a 145 °C y es particularmente preferido realizar el tratamiento durante 48 horas a 140 °C.

En particular, para el tejido nervioso se puede usar adecuadamente una estructura multilocular de película fina.

El miembro para regeneración tisular que incluye un soporte biodegradable como soporte de la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención se puede producir sin estar particularmente limitado por el procedimiento de producción, siempre que se pueda obtener el miembro para regeneración tisular deseado y, por ejemplo, el miembro se puede producir mediante el procedimiento siguiente. Una solución de colágeno se fija al soporte biodegradable y, después, la solución de colágeno se liofiliza y, de este modo, se puede producir el miembro. Más específicamente, por ejemplo, cuando el soporte tiene una forma tubular, un tubo que tiene un tamaño adecuado se sumerge en 70 % de etanol durante 24 horas y, después, el etanol se seca completamente, y de 1,0 a 3,0 % en peso de la solución de colágeno de ácido clorhídrico diluido (0,001N) (pH 3,0) se aplica a la superficie del soporte biodegradable y se seca al aire. Y, la aplicación y el proceso de secado al aire se repiten 20 veces para formar revestimiento de colágeno sobre la superficie del soporte. El miembro se enfría previamente hasta -85 °C en un congelador y, después, de 1,0 a 3,0 % en peso de la solución de colágeno de ácido clorhídrico (pH 3,0) A +4 °c se carga dentro del miembro para no generar un hecho mediante una jeringuilla fina e, inmediatamente, el miembro se introduce en un congelador de congelación profunda y se enfría hasta -85 °C para su congelación. El miembro se introduce en un secador por congelación y se seca durante un día (durante 24 horas) a -80 °C para evaporar la humedad. Después, en condiciones de vacío (133 Pa o menor), se realiza tratamiento de reticulación por deshidratación térmica durante de 24 a 48 horas a de 120 °C a 140 °C y, de este modo, se puede obtener el miembro para regeneración tisular.

El soporte biodegradable tubular se puede producir mediante un procedimiento conocido convencionalmente, formando, por ejemplo, una pared tubular alrededor de un material central tubular.

El soporte biodegradable tubular que tiene una rama se puede producir formando una pared tubular alrededor de un material central que tiene una estructura en rama (el diámetro externo de cada una de las ramas es 5 mm). La producción explicará con mayor detalle a continuación en el presente documento.

Se fabrica un tubo usando un material central que tiene una rama usando un aparato de trenzado. Como fibra biodegradable se puede usar fibra de PGA. Como fibra de PGA se puede usar, por ejemplo, una fibra de PGA obtenido formando haces de hasta cinco multifilamentos de PGA, cada uno de los cuales se obtiene formando haces de hasta 28 filamentos, cada uno de los cuales tiene una sola hebra con una finura de 2,55 dtex/F. Por ejemplo, usando un aparato de trenzado de 48 bobinas, la formación del tubo se comienza por un extremo. Cuando el aparato de trenzado llega a la parte ramificada del material central, la rama del material central de ramificación sobre la cual se forma un tubo se desvía después hacia fuera a través de un hueco de las fibras y, de este modo, el aparato de trenzado atraviesa la parte ramificada y se puede formar un tubo en una rama de un material central de ramificación. Una vez que el tubo se ha plegado por el segundo extremo, repetidamente se forma un tubo y se superpone desde el extremo. Cuando el aparato de trenzado llega a la parte ramificada de nuevo, la rama ramificada alrededor de la cual se ha formado el tubo previamente se desvía hacia fuera a través de un hueco de las fibras. Se forma un tubo en la otra rama como un núcleo alrededor del cual no se ha formado tubo previamente. Formando el tubo en el tercer extremo se puede obtener el soporte tubular que tiene una estructura ramificada integrada. Para el material central de la estructura ramificada se requiere el uso de materia prima blanda, ya que la rama de ramificación tiene que pasarse a través de un hueco de fibras de la pared tubular.

Como procedimiento de producción distinto a este se puede poner como ejemplo el siguiente procedimiento de producción. Una vez que se ha formado el tubo desde un extremo de la parte de ramificación mediante un aparato de trenzado, se produce la pared tubular hacia el segundo extremo sobre un material central de las ramas ramificadas usando la mitad de las fibras de PGA del aparato de trenzado. A continuación, usando la mitad residual de las fibras de PGA se produce la pared tubular hacia el tercer extremo sobre el otro material central de la parte de ramificación. Además, el soporte biodegradable con forma de placa se puede producir mediante, por ejemplo, tejido sencillo de la materia prima del soporte biodegradable o produciendo un material tubular que tenga un diámetro grande y haciendo una incisión en el material en dirección longitudinal y expandiendo después el material.

El soporte biodegradable con forma de valle cuya sección tiene una forma en U o forma en C se puede producir haciendo una incisión en la pared tubular del soporte tubular en dirección longitudinal o extirpando una parte de la pared tubular del soporte tubular.

El soporte biodegradable que tiene la diferencia de aberturas entre la abertura de un extremo y la abertura del otro extremo se puede producir, por ejemplo, produciendo primero un material central que tenga la diferencia de aberturas entre las aberturas de ambos extremos (material central ahusado) y formando un tubo usando el material como núcleo mediante, por ejemplo, un aparato de trenzado.

El soporte biodegradable que tiene una forma tubular o en valle cuya velocidad de degradación es mayor cuando está más cerca de los extremos desde la porción central in vivo se puede producir mediante el procedimiento descrito anteriormente.

Además, el soporte biodegradable en el que la forma tiene un interior hueco mezclando una materia prima que se

degrada lentamente in vivo con una materia prima que se degrada rápidamente in vivo para retrasar la degradación del mismo in vivo se puede producir formando la pared tubular usando dicha materia prima como se ha descrito anteriormente.

5 El soporte biodegradable en el que se combina una pluralidad de formas se puede producir combinando adecuadamente los procedimientos de producción descritos anteriormente.

10 El miembro para regeneración tisular que incluye la estructura multilocular de película fina descrita anteriormente hecha de colágeno se puede producir produciendo la "estructura multilocular de película fina" de colágeno en la luz cargando y liofilizando una solución de colágeno en los diversos soportes biodegradables.

15 El miembro para regeneración tisular que incluye colágeno de diversas formas, como la forma en gel o la forma en fibra, puede producirse cargando los diversos soportes biodegradables con el colágeno formado por esponja o colágeno formado por fibras usando un procedimiento convencional conocido.

Los aspectos y realizaciones de la presente invención descritos anteriormente se pueden combinar adecuadamente cuando sea posible.

20 Ejemplos

Ejemplo 1

Producción de estructura multilocular de película fina hecha de colágeno

25 Se produjo de 1 a 3 % en peso de una solución de ácido clorhídrico diluido (0,001N) (pH= aproximadamente 3,0) de atelocolágeno (NMP collagen PSN (nombre comercial) fabricado por Nippon Meat Packers, Inc., derivado de dermis de cerdo) y se vertió en un marco, después se liofilizó en un congelador de congelación profunda a de -80 °C a -86 °C. Esto se secó durante de 24 a 48 horas a -80 °C en un liofilizador para evaporar la humedad y, de este modo, se obtuvo la estructura multilocular de película fina. El tratamiento de reticulación por calentamiento se realizó durante 30 24 horas a 140 °C en condiciones de vacío. Al observar estructura al microscopio electrónico de barrido con una tensión de aceleración de 20 kV se observó una estructura multilocular de película fina. Esto se muestra en las Figuras 1(a) a 1(c).

35 Además, mediante el mismo procedimiento se obtuvo una estructura multilocular de película fina. Al observar esto al microscopio electrónico de barrido con una tensión de aceleración de 18 kV se observó la estructura multilocular de película fina que se muestra en las Figuras 1(d) y 1(e).

Ejemplo 2

40 Producción de miembro para regeneración tisular en el que la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno se incluye dentro del soporte biodegradable tubular

45 El tubo de PGA producido mediante un procedimiento conocido se cortó a una longitud adecuada. El tubo cortado se sumergió en etanol al 70 % durante 24 horas. El tubo de PGA se sacó del etanol al 70 % y después se secó completamente. La parte externa del tubo de PGA se recubrió aproximadamente 20 veces usando de 1 a 3 % en peso de una solución de ácido clorhídrico diluido (0,001N) (pH= aproximadamente 3,0) de atelocolágeno (NMP collagen PSN (nombre comercial) fabricado por Meat Packers, Inc., derivado de dermis de cerdo) y después se secó. Retirando el núcleo del tubo de PGA se obtuvo el soporte tubular. Con una jeringuilla, de 1 a 3 % en peso de una solución de ácido clorhídrico diluido (0,001N) (pH= aproximadamente 3,0) de atelocolágeno (NMP collagen PSN (nombre comercial) fabricado por Meat Packers, Inc., derivado de dermis de cerdo) se empaquetó en el soporte 50 tubular. Esto se congeló en congelación profunda a -80 °C a -86 °C. Esto se secó durante de 24 a 48 horas a -80 °C con el liofilizador. El tratamiento de reticulación mediante calor se realizó durante 24 horas a 140 °C al vacío de 133 Pa o menor y, de este modo, se obtuvo el miembro para regeneración tisular. Cuando se observó el miembro al microscopio electrónico de barrido con una tensión de aceleración de 20 kV se observó la estructura multilocular de 55 película fina en el interior del soporte tubular. Esto se muestra en las Figuras 2 (a) y 2(b).

60 Cuando el miembro para regeneración tisular se usó para regenerar el nervio peroneo de perro, no sólo se observó recuperación patológica-histológica, sino también recuperación electrofisiológicamente preferible de la función nerviosa.

Ejemplo 3

65 Se produjo un tubo de PGA, es decir un soporte biodegradable tubular, usando un aparato productor de trenza, y se produjo el miembro para regeneración tisular (denominado "tubo A1") en el que se formó la estructura multilocular de película fina como nueva estructura hecha de colágeno dentro del soporte del mismo modo que en el ejemplo 2 (diámetro: 2 mm, longitud: 10 mm). Por otro lado, se usó como experimento control un tubo de PGA (denominado

“tubo B1”) en el que se introdujeron microfibrillas de colágeno, comercialmente disponibles como dispositivo médico (Integran (nombre comercial) fabricado por Koken Co., Ltd.) (diámetro: (2 mm, longitud: 10 mm).

5 Se reconstruyeron 5 mm de parte defectuosa del nervio isquiático derecho de ratas Wistar (n= 2) usando el tubo A1. Como control se reconstruyeron 5 mm de parte defectuosa del nervio isquiático izquierdo usando el tubo B1.

10 Después de 1 mes, se posaron las ratas Wistar y se midieron el diámetro del filamento axial y el espesor de la vaina de mielina en el extremo distal de la parte de reconstrucción nerviosa y el número de áxones nerviosos mielinados. En el tubo A1, las mediciones fueron $1,4 \pm 0,3 \mu\text{m}/0,4 \pm 0,08 \mu\text{m}/60 \pm 25$ recuento por $100 \times 100 \mu\text{m}^2$, respectivamente, y en el tubo B1 fueron $1,0 \pm 0,4 \mu\text{m}/0,2 \pm 0,10 \mu\text{m}/92 \pm 31$ recuento por $100 \times 100 \mu\text{m}^2$ respectivamente y, por tanto, se observó una regeneración significativamente mejor en el tubo A1.

Ejemplo 4

15 Se produjo un tubo de PGA, es decir un soporte biodegradable tubular, usando un aparato productor de trenza, y se produjo el miembro para regeneración tisular (denominado “tubo A2”) en el que se formó la estructura multilocular de película fina como nueva estructura hecha de colágeno dentro del soporte del mismo modo que en el ejemplo 2 (diámetro: (2 mm, longitud: 10 mm). Por otro lado, se usó como experimento control un tubo de PGA (denominado “tubo C1”) en el que se formaron haces de fibras de colágeno con un diámetro de $400 \mu\text{m}$ y se cargaron (diámetro: 20 (2 mm, longitud: 10 mm).

Se reconstruyeron 5 mm de parte defectuosa del nervio isquiático derecho de ratas Wistar (n= 2) usando el tubo A2. Como control se reconstruyeron 5 mm de parte defectuosa del nervio isquiático izquierdo usando el tubo C1.

25 Después de 1 mes, se posaron las ratas Wistar y se midieron el diámetro del filamento axial y el espesor de la vaina de mielina en el extremo distal de la parte de reconstrucción nerviosa y el número de áxones nerviosos mielinados. En el tubo A2, las mediciones fueron $1,3 \pm 0,5 \mu\text{m}/0,3 \pm 0,07 \mu\text{m}/61 \pm 22$ recuento por $100 \times 100 \mu\text{m}^2$, respectivamente, y en el tubo C1 fueron $0,9 \pm 0,3 \mu\text{m}/0,2 \pm 0,05 \mu\text{m}/103 \pm 30$ recuento por $100 \times 100 \mu\text{m}^2$ respectivamente y, por tanto, se observó una regeneración significativamente mejor en el tubo A2.

30

Ejemplo 5

Producción de miembro para regeneración tisular en el que la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno se incluye dentro del soporte biodegradable que tiene forma en valle cuya sección tiene forma en U

35

Usando fibra de PGA (la fibra de PGA se obtuvo formando haces de hasta dos multifilamentos de PGA, cada uno de los cuales se obtuvo formando haces de hasta 28 filamentos cada uno de los cuales con una sola hebra de una finura de 2,59 dtex/F), se obtuvo un tubo de PGA que tiene un diámetro interno de 2 mm (longitud= 10 m) usando un aparato productor de trenza de 48 bobinas (carretes) de modo que como material central sirvió un tubo de Teflon (marca registrada) con un diámetro externo de 2mm. Después de cortarlo a una longitud de 5 cm junto con el material central, el tratamiento en el cual se revistió 1,0 % en peso de solución de ácido clorhídrico diluido (0,001N, pH aproximadamente 3,0) de colágeno y el tubo se secó se repitió 20 veces y de este modo se obtuvo el soporte tubular. A continuación se tiró del material central y se retiró y una solución de colágeno se cargó en el interior del soporte tubular y se liofilizó y se reticuló térmicamente para producir el miembro tubular para regeneración tisular que incluye colágeno con una estructura multilocular de película fina en su interior. Se escindió 1/3 de la pared externa del miembro para regeneración tisular usando unas tijeras afiladas para microcirugía con estereomicroscopio para producir el miembro de forma en U para regeneración tisular. Esto se mostró en las Figuras 3 y 4. En la Figura 4, el miembro para regeneración tisular que incluye el soporte biodegradable que tiene en general una forma en valle se implantó en una parte defectuosa de 1 cm de un nervio isquiático del fémur de rata que tiene un peso corporal de 300 g y el tiempo de operación necesario para el implante fue de aproximadamente 10 minutos. Por el contrario, cuando el miembro para regeneración tisular que incluye el soporte biodegradable tubular que tiene el mismo tamaño se usa para realizar la conexión, el tiempo requerido normalmente es de aproximadamente 20 minutos y, por tanto, se pudo ahorrar aproximadamente un 50 % del tiempo de operación.

55 En el presente documento, escindiendo la pared exterior del miembro tubular para regeneración tisular, se produjo el miembro para regeneración tisular que tiene una forma en valle, pero el miembro para regeneración tisular que tiene la forma en valle puede producirse formando una estructura multilocular de película fina hecha de colágeno dentro del soporte biodegradable que tiene la forma en valle.

60 Ejemplo 6

Producción del soporte biodegradable tubular que tiene una rama de forma en Y y miembro de regeneración tisular que incluye el soporte

65 En primer lugar, usando un polímero sintético de poliolefina termoplástica que es blanda a temperatura ambiente se

moldeó un material central con forma en Y. El diámetro externo de cada una de las ramas de la forma en Y era de 5 mm y la longitud de las mismas era de 10 cm. Usando esto como material central, el tubo con forma en Y se produjo a partir de fibras de PGA (la fibra de PGA obtenida formando haces de hasta cinco multifilamentos de PGA, cada uno de los cuales se obtuvo formando haces de hasta 28 filamentos, cada uno de ellos con una única hebra de finura 2,59 dtex/F en carrete) mediante un aparato de trenzado a 48 perforaciones. Este procedimiento se explicará más adelante específicamente. Se formó un tubo sobre el material central descrito anteriormente desde un extremo bajo la forma en Y. Después de tirar hacia fuera del tubo de una rama central al alcanzar la parte de ramificación de la forma en Y, el tubo se produjo secuencialmente hacia el segundo extremo de modo que la rama residual sirve como material centra. De este modo se produjo el tubo de PGA que tiene una forma en la que un material central desnudo se proyectó como una rama en el centro. Del mismo modo que la producción previa, desde el extremo bajo la forma en Y, el tubo de PGA se produjo de nuevo de modo que el propio tubo previamente producido sirve como núcleo. Después de la producción en la parte ramificada, la rama de ramificación (material central) que tiene un extremo alrededor del cual se formó el PGA se estiró hacia el exterior. Formando el tubo hacia el tercer extremo de modo que la rama de ramificación sobre la que no se ha formado un tubo previamente sirva como material central, se produjo un tubo de forma en Y sin fisuras integrado.

Una solución de colágeno se fija al soporte biodegradable de forma en Y obtenido y se liofiliza, y, de este modo, se forma y contiene la "estructura multilocular de película fina" de colágeno y, así, se puede producir el miembro tubular para regeneración tisular en ramificación en una forma en Y que incluye la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno.

Ejemplo 7

Experimento de introducción de células nerviosas en el miembro tubular para regeneración tisular que tiene una rama de forma en Y

Se produjo un tubo de PGA de forma en Y, es decir un soporte biodegradable de forma en Y, usando un aparato productor de trenza, y se produjo el miembro de forma en Y para regeneración tisular dentro del cual se formó la estructura multilocular de película fina mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 2, como nueva estructura hecha de colágeno: El diámetro de cada una de las ramas fue 4 mm y la longitud de las mismas fue 3 cm. Los ángulos de las tres esquinas formadas por las ramas fueron, todos ellos, de 60°.

El miembro de forma en Y para regeneración tisular se introdujo en una placa de petri para cultivo y se sumergió en el medio de cultivo celular neural (MB-X9501D fabricado por Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), y las células nerviosas (MBX032D, fabricado por Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.) de dos embriones se dividieron en tres y se inyectaron en las tres aberturas del miembro de forma en Y. Después de cultivar esto en un incubador durante dos semanas se observó el interior del miembro de forma en Y para regeneración tisular. Se confirmó que las células nerviosas habían invadido toda la parte de la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno cargada en el interior del miembro con forma en Y para regeneración tisular y habían proliferado y progresado. Se piensa que esto se produce porque el miembro para regeneración tisular que tiene la estructura de rama tiene una afinidad alta por las células derivadas del nervio como el tubo guía neural.

Ejemplo 8

Producción de soporte biodegradable tubular que tiene diferencias entre la abertura d un extremo y la abertura del otro extremo y miembro para regeneración tisular que incluye el soporte

En primer lugar, calentando y procesando un material polimérico sintético de poliolefina termoplástica que tiene plasticidad a temperatura ambiente, se produjeron 30 materiales centrales cada uno de los cuales tiene una longitud de 10 cm, un diámetro externo de un extremo de 3 mm y un diámetro externo del otro extremo de 1 mm, y una forma ahusada cuyo diámetro externo disminuía linealmente desde un extremo al otro extremo. A continuación se produjo un material central largo que conectaba los 30 materiales centrales de forma que los extremos finos enfrentados entre sí de modo que los extremos gruesos quedaron enfrentados entre sí. Usando este material central largo, el tubo de fibra de PGA se produjo mediante un aparato productor de trenza y se cortó para producir 30 soportes biodegradables, cada uno de los cuales tiene la diferencia de abertura entre ambos extremos.

Al producir el tubo de la fibra de PGA se concibió que fijando una velocidad de plegamiento del tubo lenta en la parte de la abertura gruesa y la velocidad de plegamiento del tubo para que sea más rápida a medida que el material central se hacía más fino, la resistencia mecánica del tubo no se debilitó en el lateral grueso y, es decir, la resistencia total se hizo uniforme.

Al soporte biodegradable tubular que tiene la diferencia de aberturas obtenido se fijó una solución de colágeno y se liofilizó y, de este modo, se formó la "estructura multilocular de película fina" para introducir y, así, se puede producir el miembro tubular para regeneración tisular que tiene la diferencia de aberturas que incluye la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno.

Ejemplo 9

5 Soporte biodegradable tubular cuya velocidad de degradación está controlada de modo que la velocidad de descomposición de los extremos es mayor que la de la porción central in vivo y propiedad de degradación del mismo in vivo

10 Usando un aparato productor de trenza y usando una fibra de ácido poliláctico (PLA), que se degrada lentamente, se produjo un tubo con un diámetro de 5 mm y una longitud de 4 cm. A continuación, en estado de cubrir la mitad del tubo con un aislante de frío, se aplicó aire caliente a la mitad izquierda del tubo durante 30 minutos usando un secador a 1.200 W y 105 °C. Adicionalmente, después de cubrir la mitad izquierda del tubo con un aislante de frío, se aplicó aire caliente al extremo derecho del tubo del mismo modo. De este modo se produjo un tubo que estaba más expuesto a la temperatura alta cuando estaba más cerca de los extremos del tubo. Cuando el tubo se implantó bajo la piel del dorso de una rata se confirmó que la degradación se iniciaba in vivo desde los extremos del tubo a 15 absorbieron en aproximadamente un mes y la porción central se degradó y absorbió en de dos a tres meses. Es decir, se confirmó que se podía producir el tubo, es decir el soporte biodegradable cuya velocidad de degradación in vivo es mayor en las zonas más cerca de ambos extremos.

Ejemplo 10

20 Producción de Soporte biodegradable en el que la estructura tubular se mantiene mezclando materia prima que se degrada lentamente in vivo con materia prima que se degrada rápidamente in vivo para retrasar la degradación del mismo in vivo, y miembro para regeneración tisular que incluye el soporte

25 El tubo de PGA-PLA se produjo produciendo un tubo en el que se mezcló la fibra de ácido poliláctico (PLA), que se degrada lentamente, con ácido poliglicólico (PGA) (PGA/PLA= 50/50 (proporción del haz de fibras)) usando un aparato productor de trenza. En el exterior de este tubo se aplicó 1 % en peso de una solución acuosa de colágeno y se secó. Este procedimiento se repitió 20 veces para obtener el soporte biodegradable anterior. A continuación se cargó dentro del soporte biodegradable tubular de PGA-PLA 1 % en peso de una solución acuosa de colágeno e inmediatamente se liofilizó para formar en el interior el colágeno multilocular de película fina. Después, se realizó tratamiento de reticulación térmica durante 24 horas a 140 °C y, de este modo, se produjo el miembro tubular para regeneración tisular que contiene 1 % en peso del colágeno multilocular de película fina del interior y que tiene un diámetro de 5 mm y una longitud de 40 mm (en lo sucesivo en el presente documento también denominado "miembro de PGA-PLA" para regeneración tisular).

35 Se reconstruyeron 40 mm de parte defectuosa del nervio peroneo derecho de perro sabueso (n= 12) usando el miembro de PG-APLA para regeneración tisular. Como control, se reconstruyeron 40 mm de parte defectuosa del nervio peroneo derecho de perro sabueso (n= 12) usando un miembro tubular para regeneración tisular (en lo sucesivo este también es "miembro de PGA para regeneración tisular" producido mediante el mismo procedimiento excepto porque no se mezcló PLA en lugar del miembro de PGA-PLA para regeneración tisular).

40 En el miembro de PGA para regeneración tisular, la estructura tubular no se pudo mantener en las dos semanas posteriores a la reconstrucción y se degradó y absorbió principalmente en un mes y, por el contrario, en el miembro de PG—PLA para regeneración tisular no se produjo casi ningún cambio en la estructura de la luz, aunque hubieran transcurrido dos meses, y la estructura de la luz se había mantenido incluso en la evaluación del tejido tras seis meses desde la reconstrucción.

50 La propiedad mecánica del miembro de PGA-PLA para regeneración tisular se mostró en la Fig. 8. La propiedad mecánica se midió usando Tensilon RTM-250 (nombre comercial) fabricado por ORIENTEC Co., Ltd, en condiciones de presurización axial a 37 °C en solución salina normal a pH 6,4 a una velocidad de avance de 1 mm/min.

55 La propiedad mecánica del miembro de PGA para regeneración tisular se midió del mismo modo y se muestra en la Fig. 9. considerando usar el miembro para una parte defectuosa larga retrasando la velocidad de degradación, es preferible que el miembro tenga una resistencia mecánica mayor. Cuando las figuras 8 y 9 se comparan como se ha descrito anteriormente, se entiende que el miembro PGA-PLA para regeneración tisular tiene una resistencia mayor en el caso de la adición de la misma tensión y, por tanto, puede soportar el uso de un periodo más prolongado.

Para el soporte biodegradable obtenido, se pueden producir además miembros para regeneración tisular que incluyen colágeno que tiene varias formas, tales como forma en gel o forma en fibra.

60 Además, los presentes inventores han realizado estudios intensivos y, como resultado, han descubierto que cuando la zona del nervio periférico dañado que causa el dolor se reconstruye usando el miembro para regeneración tisular que incluye la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención, el dolor desaparece después de la operación.

65 Es decir, convencionalmente se ha sabido que el tubo de conexión neural tiene un efecto con respecto a la pérdida de percepción o parálisis motora de la zona del nervio defectuoso, pero los presentes inventores han encontrado

que usando el miembro para regeneración tisular que incluye la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención en la zona defectuosa del nervio que causa el dolor, el dolor desaparece y, después, se recupera la sensación normal.

5 **Ejemplo 11**

Mejora del dolor mediante el miembro de regeneración tisular que incluye la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno

10 Un varón de cuarenta y dos años se mutiló de forma incompleta el dedo índice de la mano izquierda con una sierra eléctrica en un accidente laboral seis meses antes y se sometió a una operación de reimplantación. No obstante, el dedo índice izquierdo reimplantado produjo un intenso dolor que inutilizó la mano izquierda y convirtió su vida diaria en incómoda. De acuerdo con esto, se extirpó el nervio digital dañado y se realizó una operación de reconstrucción en la cual la zona se reticuló con el miembro para regeneración tisular que incluye la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención y, por tanto, el dolor desapareció tras la operación y permitió el uso de la mano izquierda, y, en los seis meses posteriores, recuperó completamente la sensación del dedo índice de la mano izquierda.

20 **Ejemplo 12**

Mejora 2 del dolor mediante el miembro de regeneración tisular que incluye la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno

25 Un varón de treinta y siete años cayó desde una altura de 2 m y se fracturó completamente el radio distal derecho, y fue sometido a una fijación interna y la fijación externa como tratamiento inicial. Tras el tratamiento inicial, el dolor intenso se extendió desde la muñeca a la extremidad superior derecha y la extremidad superior derecha se convirtió en una extremidad inútil. La atrofia del hueso de la mano derecha se observó mediante radiografía y se diagnosticó síndrome de dolor regional complejo (CRPS, tipo II). El paciente perdió 12 kg de peso en cuatro meses por el dolor intenso. Convencionalmente, se ha supuesto que dicho síndrome de dolor regional complejo es difícil de tratar quirúrgicamente. Los presentes inventores han confirmado que había un trastorno en una rama cutánea del nervio radial derecho y el nervio adyacente estaba deslaminado, y, después, la zona dañada de este nervio se extirpó mediante operación y se reconstruyó mediante reticulación con el miembro para regeneración tisular que incluye la estructura multilocular de película fina hecha de colágeno. De acuerdo con esto, el dolor que sufría el paciente antes de la operación desapareció inmediatamente una vez que se despertó de la anestesia. En la radiografía a los 12 meses de la operación se confirmó que se había recuperado la atrofia ósea y la temperatura cutánea volvió a ser normal. La función motora de la mano derecha, que se había convertido en una extremidad inútil, se recuperó tras la operación y el paciente era capaz de abrocharse y desabrocharse los botones de la camisa con la mano de la zona dañada y recuperó una vida normal.

40 **Aplicabilidad industrial**

La estructura multilocular de película fina hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención tiene una estructura nueva diferente de la forma coloidal, la forma en gel y la forma en fibra. Por tanto, cuando la estructura nueva hecha de colágeno de acuerdo con la presente invención se usa para el miembro para regeneración tisular, se puede mejorar la estimulación de la regeneración, el acortamiento del periodo de tratamiento, la recuperación funcional, o similares, de tejidos corporales tales como tejido nervioso, tejido subdérmico, tejido submucoso, tejido membranoso, tejido graso, tejido muscular, tejido cutáneo y tejido gingival y los problemas descritos anteriormente se pueden resolver usando colágeno que tiene dicha forma específica.

50 Además, cuando el miembro para regeneración tisular descrito anteriormente incluye además el soporte biodegradable, el tejido que se va a regenerar se puede proteger adicionalmente.

Cuando el miembro para regeneración tisular de acuerdo con la presente invención comprende la estructura multilocular de película fina descrita anteriormente dentro del soporte biodegradable tubular, más ventajosamente se puede regenerar un tejido fibroso largo y fino.

60 Como se ha descrito anteriormente, el miembro para regeneración tisular de acuerdo con la presente invención es extremadamente útil para regenerar tejidos corporales y, además, cuando el paciente tiene dolor neuropático, el miembro tiene un efecto sobre la desaparición del dolor etc., y, por tanto, el miembro es extremadamente útil medicamento.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una estructura multilocular de película fina hecha de colágeno que se puede obtener mediante un procedimiento que comprende las etapas de congelar una solución de ácido clorhídrico diluido de colágeno a una temperatura de congelación de -80 a -100 °C, liofilizar la misma a una temperatura de -80 a -90 °C y, después, reticulación por deshidratación térmica de la misma.
- 10 2. Un miembro para regeneración tisular que contiene la estructura multilocular de película fina de acuerdo con la reivindicación 1.
3. El miembro para regeneración tisular de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el miembro incluye un soporte biodegradable.
- 15 4. El miembro para regeneración tisular de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el miembro tiene la estructura multilocular de película fina de acuerdo con la reivindicación 1 dentro de un soporte biodegradable tubular.
- 20 5. El miembro para regeneración tisular de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el miembro tiene la estructura multilocular de película fina de acuerdo con la reivindicación 1 dentro de un soporte biodegradable tubular que tiene una forma en U cuya sección tiene una forma en U o forma en C.
- 25 6. El miembro para regeneración tisular de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en el que el soporte biodegradable tiene una rama.
7. El miembro para regeneración tisular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en el que hay una diferencia de abertura entre la abertura de un extremo del soporte biodegradable y la abertura del otro extremo del mismo.
- 30 8. El miembro para regeneración tisular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en el que la velocidad de degradación del soporte biodegradable in vivo se cambia de modo que la velocidad de descomposición de los extremos es mayor que la de la porción central.
- 35 9. El miembro para regeneración tisular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-8, en el que una estructura que tiene un interior hueco se mantiene mezclando una materia prima que se degrada lentamente in vivo con una materia prima que se degrada rápidamente in vivo para retrasar la degradación del mismo in vivo.
- 40 10. El miembro para regeneración tisular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-9, en el que el miembro para regeneración tisular se usa como miembro para regeneración de tejido nervioso.
- 45 11. Un procedimiento para producir la estructura multilocular de película fina de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de congelar una solución de ácido clorhídrico diluido de colágeno a una temperatura de congelación de -80 a -100 °C, liofilizar la misma a una temperatura de -80 a -90 °C y, después, reticulación por deshidratación térmica de la misma.
- 50 12. El procedimiento de la reivindicación 11 que es para producir el miembro para regeneración tisular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3-10 y comprende las etapas de sumergir el soporte biodegradable en una solución de ácido clorhídrico diluido de colágeno, congelar la solución de ácido clorhídrico diluido de colágeno a una temperatura de congelación de -80 a -100 °C, liofilizar la misma a una temperatura de -80 a -90 °C y, después, reticulación por deshidratación térmica de la misma.

Fig. 1(a)

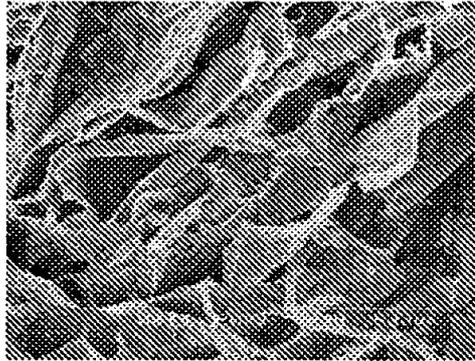


Fig. 1(b)

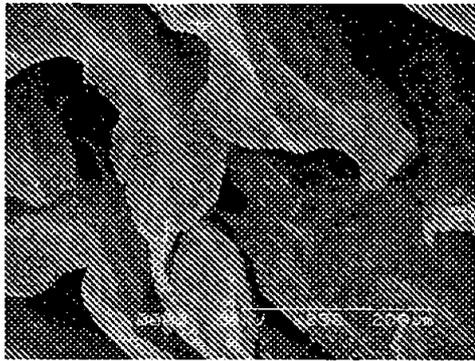


Fig. 1(c)

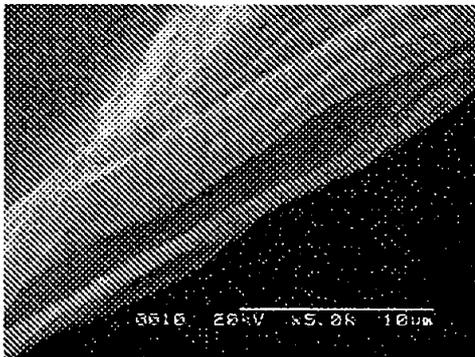


Fig. 1(d)

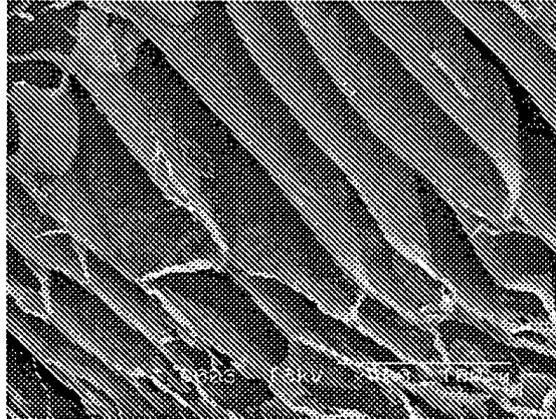


Fig. 1(e)

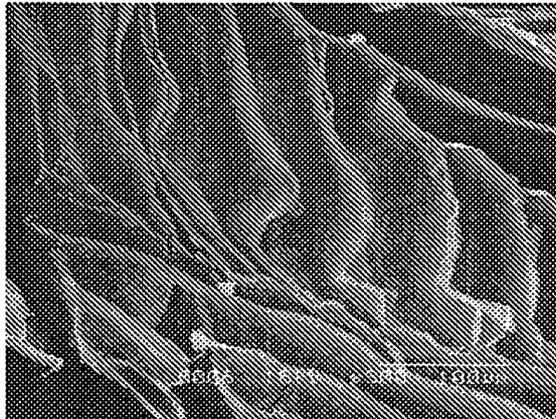


Fig. 2(a)



Fig. 2(b)

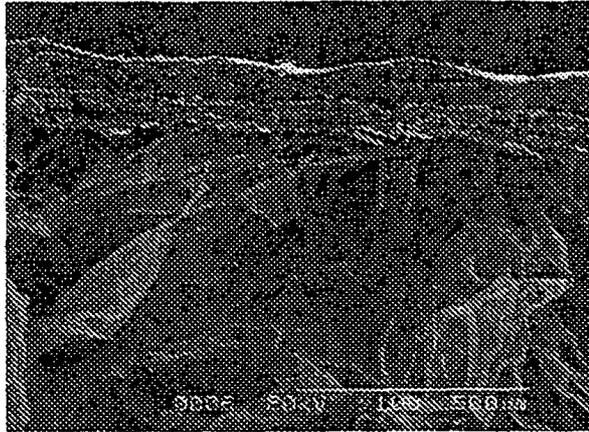


Fig. 3

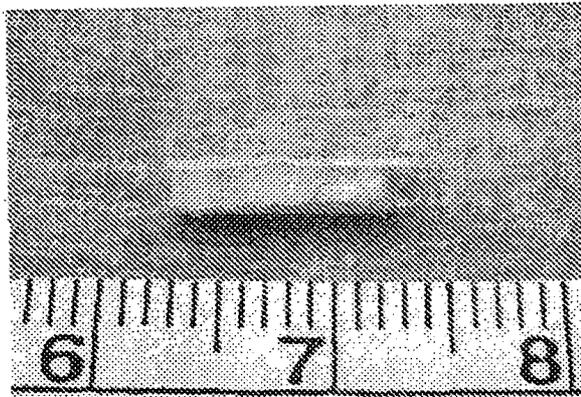


Fig. 4



Fig. 5

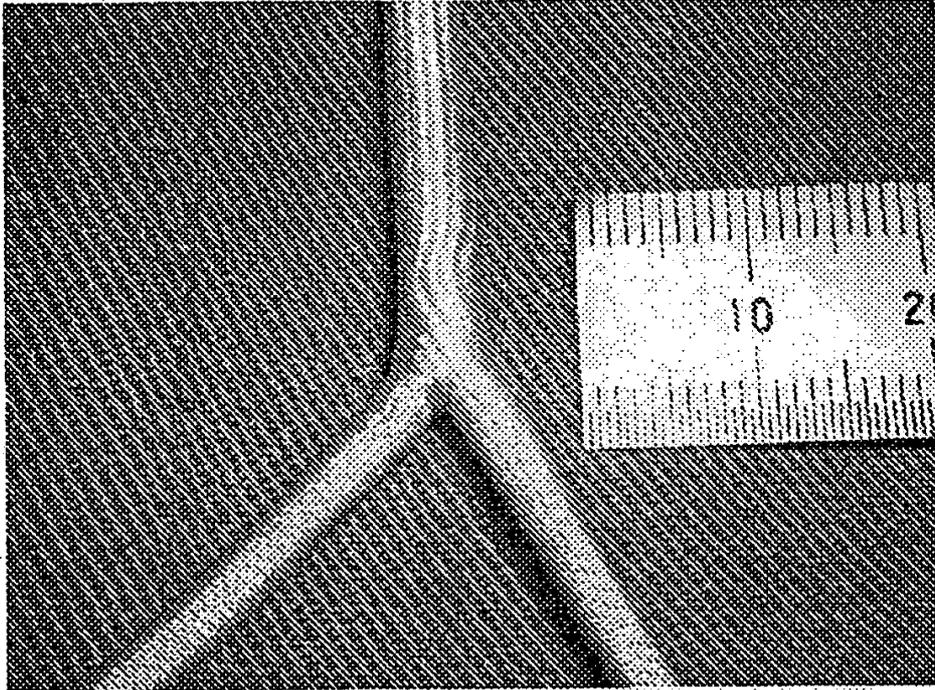


Fig. 6

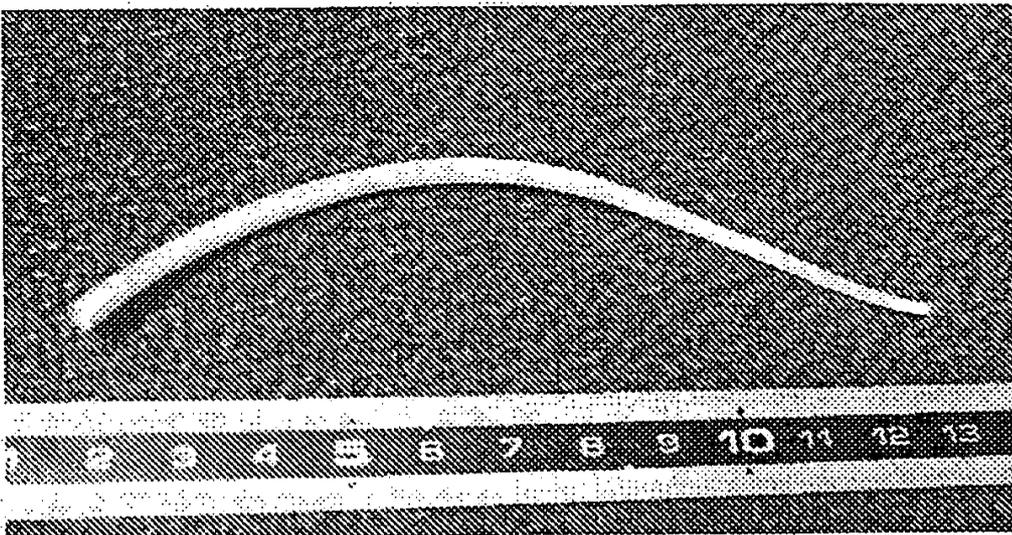
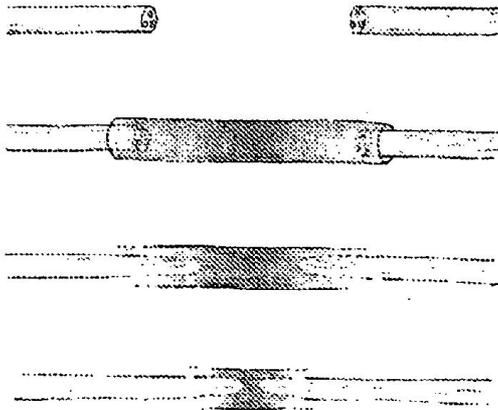


Fig. 7



Desde la parte en la que se regenera el nervio, el tubo se degrada y se absorbe

Fig. 8

IN VIVO PGA-PLA (5 mm)

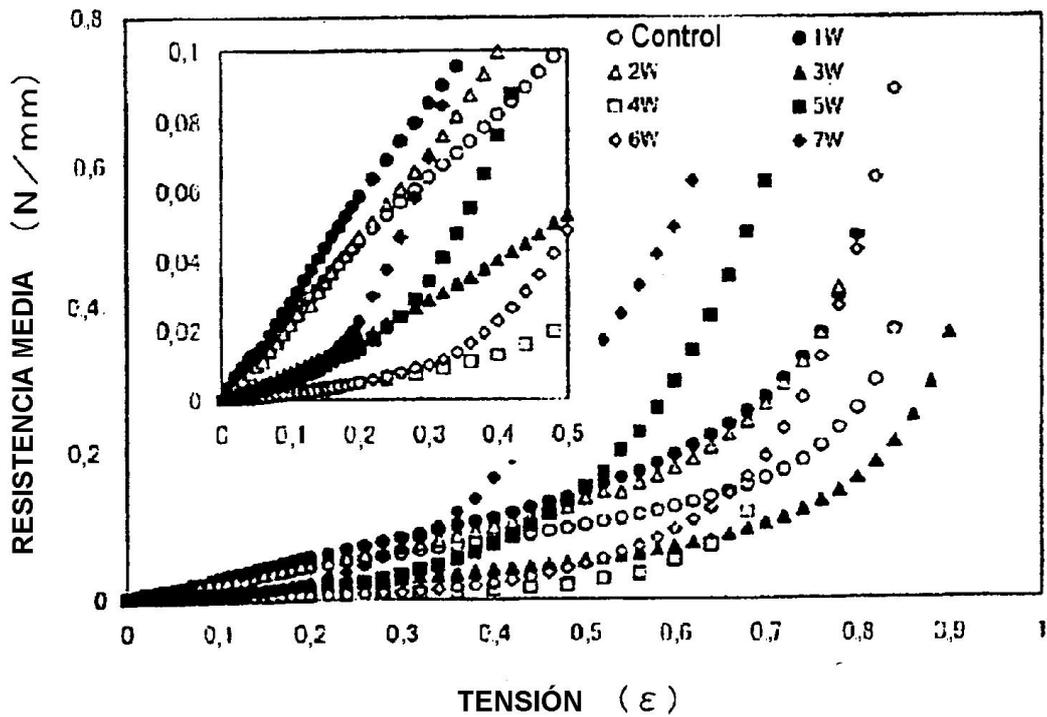


Fig. 9

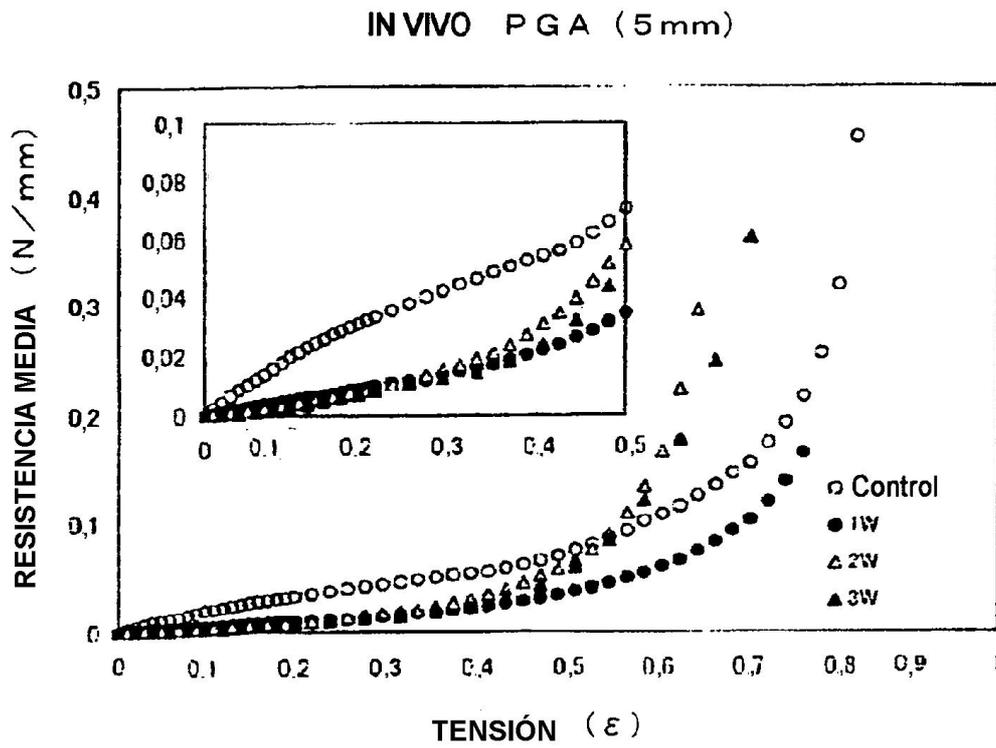


Fig. 10

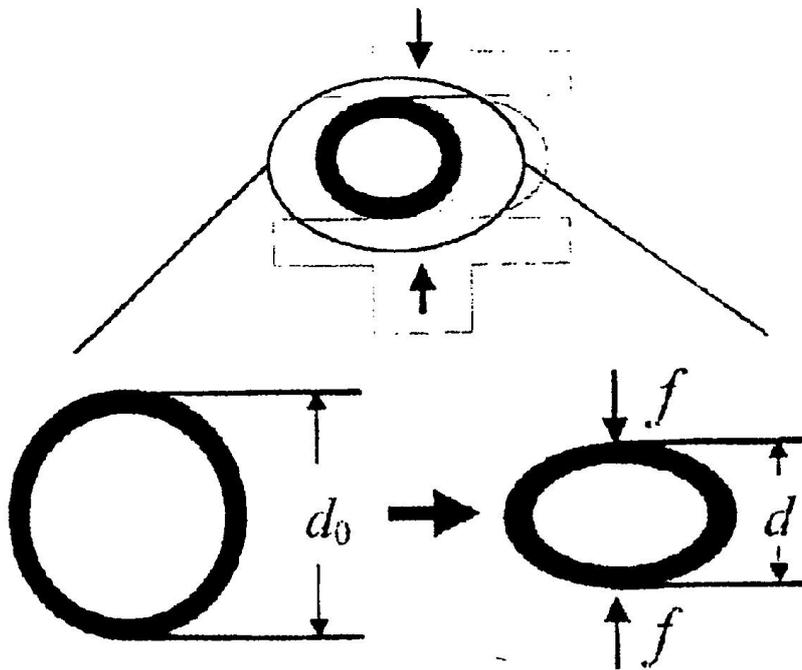


Fig. 11(a)

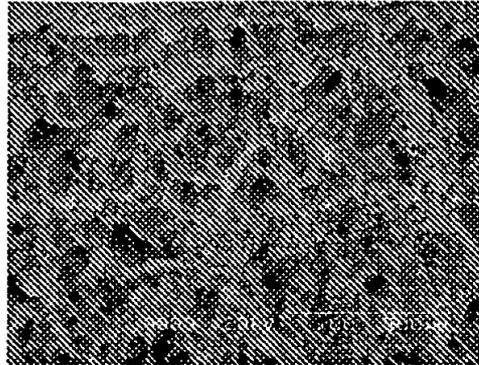


Fig. 11(b)

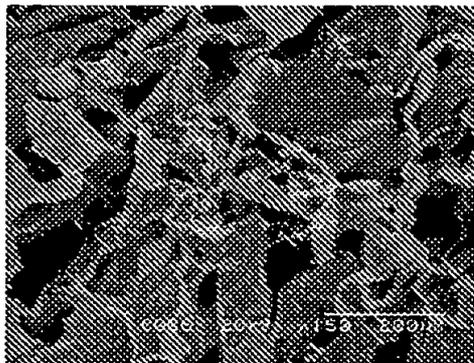


Fig. 11(c)



Fig. 12(a)

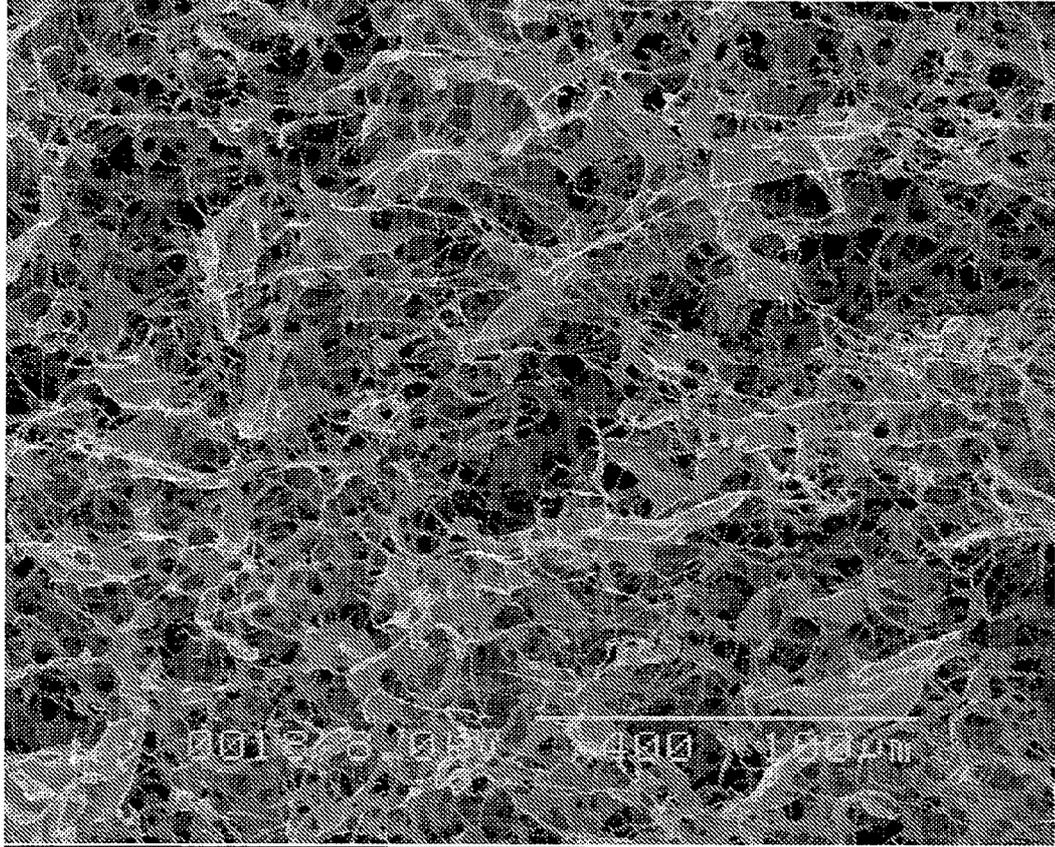


Fig. 12(b)

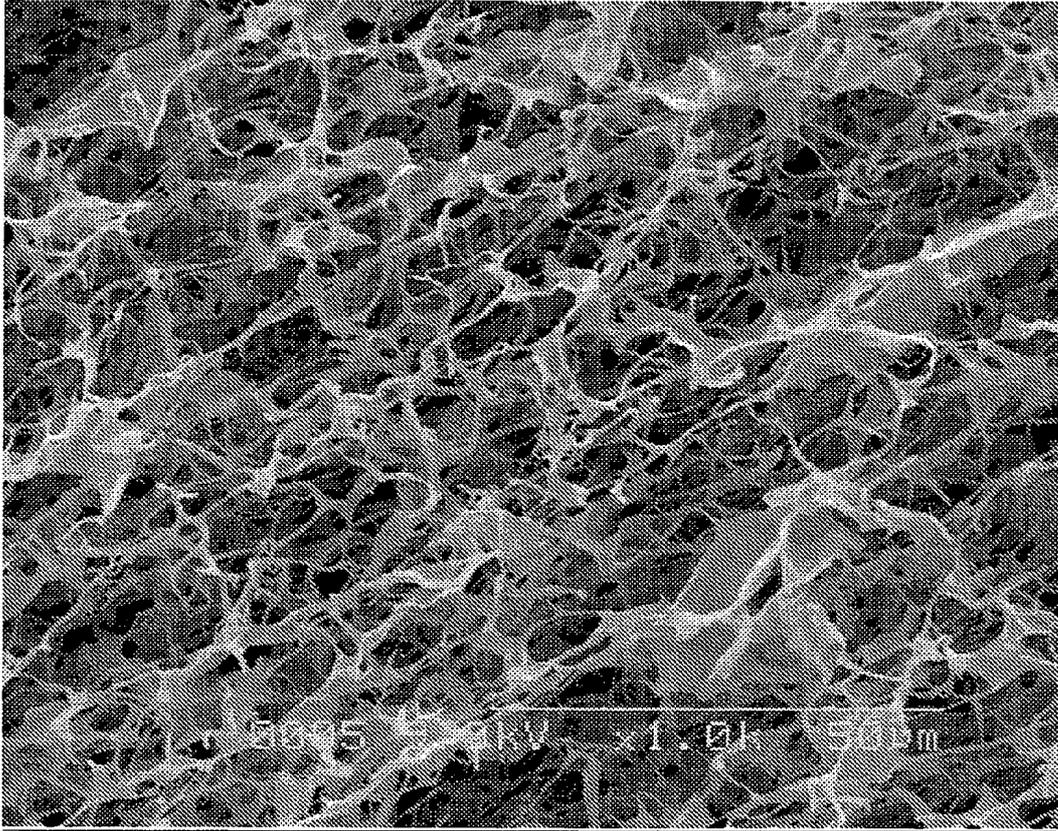


Fig. 13(a)

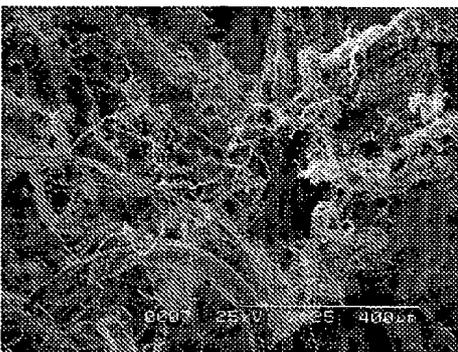


Fig. 13(b)

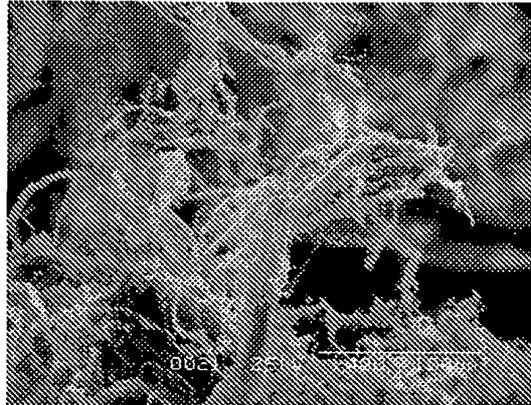


Fig. 14(a)

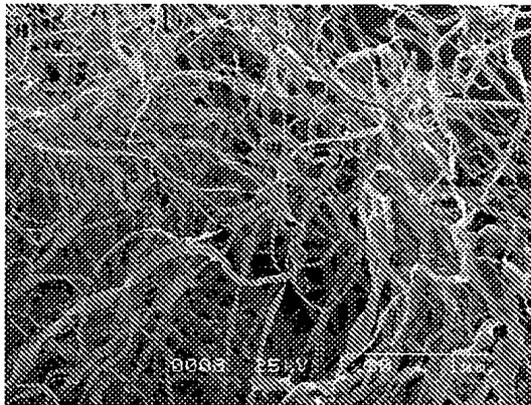


Fig. 14(b)

