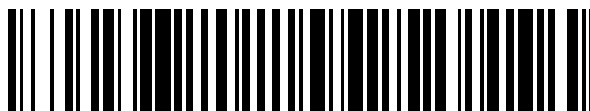


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 502 844**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/24** (2006.01)

**A61L 27/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2007 E 07729978 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2037975**

54 Título: **Tubos de colágeno**

30 Prioridad:

**22.06.2006 FR 0605610**  
**22.03.2007 US 907142 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.10.2014**

73 Titular/es:

**ORTHOMED (100.0%)**  
**ZAC DE SAINT ESTÈVE**  
**06640 SAINT JEANNET, FR**

72 Inventor/es:

**GAGNIEU, CHRISTIAN y**  
**GUYOT, VINCENT**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 502 844 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**

Tubos de colágeno

5 La presente invención se refiere a tubos, haces de tubos y asociaciones de tubos y haces, compuestos por colágeno, destinados a ser utilizados en biología y medicina como soporte de crecimiento y/o de diferenciación de estructuras celulares y, en particular, en cirugía para favorecer el recrecimiento de nervios seccionados.

La invención se refiere igualmente a un procedimiento de fabricación de láminas de colágeno continuas, cilíndricas y coaxiales, cuya sucesión constituye las paredes de dichos tubos.

10 Se desarrollaron varias técnicas para reparar las lesiones nerviosas y, en particular, los nervios seccionados. Una técnica corriente consiste en colocar quirúrgicamente un tubo que enlace los dos extremos del nervio seccionado para guiar el recrecimiento de la parte proximal al nervio hacia la parte distal con el fin de permitir su unión.

Para crear un tubo destinado a favorecer el recrecimiento nervioso se han ensayado numerosos polímeros como, por ejemplo las siliconas, el ácido poliglicólico o los polímeros del ácido láctico, pero ninguno de estos compuestos responde a las complejas exigencias del recrecimiento de un nervio. En particular, es preferible que el tubo esté compuesto por un material reabsorbible.

15 Los médicos definieron los criterios a los cuales deben responder los tubos para permitir un recrecimiento óptimo de los nervios seccionados, en particular:

- Los tubos deben estar constituidos por un material biocompatible y reabsorbible después de un tiempo necesario para la colocación y el desarrollo de los procesos de crecimiento y de maduración de los axones.
- 20 - Los tubos deben presentar una resistencia mecánica suficiente para oponerse a las presiones externas, pero ser bastante flexibles para no entrar en conflictos con el nervio.
- El interior y el exterior del tubo deben ser lisos para no dañar los tejidos circundantes, ni los extremos del nervio.
- La pared del tubo debe tener una porosidad baja, que permita únicamente la circulación de los factores tróficos pero no la de las células.
- 25 - Los tubos deben poder ser esterilizados.

30 El colágeno es un material que se adapta particularmente bien para los implantes quirúrgicos; presenta propiedades fisicoquímicas y biológicas variadas que hacen de él un material de primera selección para la confección de tubos que responden a las características listadas anteriormente. El colágeno es biocompatible y reabsorbible. Es posible modular finamente su velocidad de reabsorción, así como asociarle factores que favorezcan el recrecimiento nervioso. Además, presenta una débil antigenicidad, un papel en el desarrollo y la diferenciación celulares, así como un fuerte poder hemostático.

35 Las moléculas de colágeno son proteínas animales situadas en la matriz extracelular que poseen en su estructura uno o varios dominios en triple hélice. La triple hélice se obtiene por asociación de tres cadenas alfa, compuestas cada una por 1050 aminoácidos. En el extremo de las cadenas, zonas no helicoidales de unos cuarenta aminoácidos, los telopéptidos permiten la asociación de las moléculas de colágeno entre sí. Esta disposición ordenada de las macromoléculas entre sí permite la formación de fibras.

El colágeno se extrae de los tejidos fuente por procedimientos bien conocidos por el experto en la materia. Existen colágenos de varios tipos y de diferentes niveles de estructuración.

- 40 ▪ El colágeno se denomina nativo cuando el conjunto de la estructura que adopta en los tejidos (triple hélice y telopéptidos) se conserva en la extracción.
- El colágeno se puede escindir de forma enzimática o química a nivel de los telopéptidos: el colágeno se denomina entonces atelocolágeno.
- Cuando las tres cadenas alfa de la triple hélice son separadas por desnaturalización (calentamiento, por ejemplo), el colágeno se denomina desnaturalizado.

45 Se han detectado diferentes tipos de colágeno y algunos fueron aislados y producidos industrialmente, esencialmente el tipo I, II y el tipo IV.

Según el tipo de colágeno utilizado, las técnicas de preparación de la solución de colágeno y la fabricación del tubo, se obtendrán productos que presentan características físicas, fisicoquímicas y metabólicas diferentes.

Numerosos documentos describen tubos de colágeno destinados a favorecer y guiar el recrecimiento de un nervio.

La patente EP 0 156 740 (EE.UU 4,814,120) describe un procedimiento de fabricación de tubos de colágeno que pueden ser utilizados en el sector de las prótesis vasculares y de las suturas nerviosas. Estos tubos están constituidos por una sola capa de colágeno.

5 Las patentes de EE.UU 4,963,146 y EE.UU 5,026,381 describen un tubo para la regeneración de nervios seccionados, constituido por al menos dos capas de colágeno I, que presentan diferentes permeabilidades, de las cuales una capa exterior porosa.

10 La patente de EE.UU 6,090,117 reivindica un tubo que permite regenerar una porción que falta de nervio. La membrana de este tubo está recubierta por dos capas interior y exterior, compuestas por gelatina o por colágeno. Este tubo favorece la infiltración de los capilares sanguíneos. El tubo está relleno de un "cuerpo" de colágeno que comprende cavidades, rellenas ellas mismas de un gel-matriz compuesto por colágeno, laminina, proteoglicanos y factores de crecimiento.

La patente de EE.UU 6,716,225 (solicitud de patente WO 2003/011149) describe una matriz tubular compuesta por colágeno. La matriz tiene un diámetro interior comprendido entre 0,1 y 10 mm. La pared exterior de esta matriz se caracteriza por su rugosidad.-

15 La patente de EE.UU 6,953,482 describe un instrumento utilizado para favorecer la regeneración nerviosa, compuesto por un soporte en forma de tubo, de una matriz en forma de esponja que rellena el tubo y de una estructura tubular constituida por fibras de colágeno que permite guiar el recrecimiento del nervio.

20 La solicitud de patente de EE.UU 2004/0170664 describe un tubo destinado a ser utilizado en la regeneración neuronal, compuesto por una pared externa reabsorbible, lisa y no porosa. Esta pared está compuesta por una única lámina de colágeno plegada sobre si misma, estando soldados o pegados los dos extremos. El tubo puede estar relleno de una matriz de colágeno.

El documento de EE.UU 3,562,820 describe una sucesión de capas de mucosas pegadas las unas a las otras mediante una cola de colágeno fibroso. Las capas son una mezcla compuesta no homogénea.

25 La invención descrita en el documento WO82/03764 está constituida por una pluralidad de capas que contienen colágeno en asociación con células vivas responsables del acoplamiento molecular al colágeno.

El documento EP 0943345 describe una sucesión de capas de colágeno no tejidas, formadas aleatoriamente en el momento de la congelación y de la deshidratación en vacío.

El documento de EE.UU 5.207.705 describe una sucesión de capas constituidas por una mezcla de espuma de poliuretano al cual se ha añadido colágeno en el momento de la reticulación del poliuretano.

30 Los tubos descritos en los documentos del estado de la técnica presentan diversos inconvenientes.

Si la porosidad de la membrana externa del tubo es demasiado grande, células tales como los fibroblastos pueden penetrar en el interior del tubo según un fenómeno de "invasión cicatricial". Esta invasión es nefasta para el recrecimiento del nervio.

35 Si los tubos presentan una pared rugosa, ésta puede lesionar los tejidos circundantes. Incluso la presencia de zonas de soldadura o pegado sobre la membrana externa es un inconveniente, puesto que estas asperezas son irritantes.

De manera general, la presencia de matriz en los tubos no permite guiar eficazmente el nervio en recrecimiento.

Por último, por el hecho de su modo de preparación, estos tubos son en la mayoría de los casos muy costosos.

40 Por lo tanto, la presente invención propone un nuevo tipo de tubo de colágeno, destinado a ser utilizado para la regeneración de un nervio, en el cual se inserta un haz de túbulos, soldados entre sí, que permiten guiar individualmente la progresión de los haces de axones, componentes del nervio. Cada tubo y túbulo está constituido por una sucesión de láminas de colágeno continuas, cilíndricas y coaxiales, y que presentan preferentemente la misma porosidad.

### Descripción de la invención

45 La presente invención se refiere a un tubo de colágeno para la regeneración de un nervio, caracterizado porque comprende una pared constituida por una sucesión de láminas de colágeno continuas, cilíndricas, circulares y coaxiales.

50 Por lámina continua se entiende que la lámina es de una sola pieza y no contiene zona de soldadura o de pegado. Estas láminas son en forma de un tubo sensiblemente cilíndrico. El término "tubo cilíndrico" designa todos los cilindros provenientes de una directriz, ventajosamente de una directriz circular. La calificación de coaxial indica que todas las láminas reunidas parten de un mismo eje, que es el eje del tubo. Estas láminas son ventajosamente transparentes, homogéneas y no contienen ni pocos ni agregados algunos. Estas láminas son preferentemente no

porosas, es decir que no existe una porosidad superior a 1  $\mu\text{m}$ . Es posible la difusión de moléculas con peso molecular de aproximadamente 70 kDa a través de la pared del tubo. El tiempo medio de reabsorción del tubo es controlable y variable según los tratamientos.

5 Ventajosamente, cada lámina de colágeno que constituye la pared presenta un espesor comprendido entre 0,5 y 4  $\mu\text{m}$ .

La invención se refiere más particularmente a un tubo de colágeno, cuya pared está constituida por una sucesión de al menos 5 láminas de colágeno continuas, cilíndricas y coaxiales. De preferencia, la pared está constituida por una sucesión de 5 a 30 láminas y, en particular, de 10 a 15 láminas.

10 El experto en la materia sabrá adaptar el número de láminas que constituyen la pared del tubo en función de las propiedades que entiende les quiere conferir: resistencia a la tracción, flexibilidad, espesor, eligiéndose estas características según la utilización apuntada.

15 Las láminas reunidas para constituir la pared de un tubo pueden ser todas de la misma composición. Según otro aspecto de la invención, las láminas que constituyen una misma pared pueden presentar composiciones diferentes, es decir pueden estar compuestas por diferentes tipos o mezclas de colágenos. En particular, las láminas que constituyen las capas interiores y exteriores pueden estar compuestas por diferentes mezclas de colágeno.

Las láminas que constituyen las paredes pueden contener colágeno I, colágeno III o una mezcla de los dos. La mezcla puede comprender todas las proporciones relativas posibles de los colágenos I y III. La composición preferida es una mezcla que comprende 85 a 100% de colágeno I y 0 a 15% de colágeno III.

20 Según otro modo de realización de la invención, las láminas pueden comprender colágeno IV, bien sea puro, bien sea asociado con otros tipos de colágeno, en todas las proporciones relativas posibles. La composición preferida es una mezcla que comprende de 1 a 100% en peso de colágeno IV y de 0 a 99% en peso de colágeno I, o una mezcla de colágeno I + III en las proporciones descritas anteriormente.

De manera ventajosa, las láminas que constituyen la parte más interna de la pared comprenden colágeno IV, estando constituidas las otras láminas más externas por colágeno I o por una mezcla de colágenos I y III.

25 Los colágenos utilizados pueden proceder de varias especies, en particular pueden provenir de la especie bovina o porcina.

Según un modo de realización preferido, el colágeno utilizado es el atelocolágeno, es decir un colágeno que ha sufrido una escisión a nivel de los telopéptidos (Rousseau & Gagnieu, Biomaterials, 2002).

30 Según otro aspecto de la invención, el colágeno que constituye las paredes de los tubos está reticulado. La reticulación se hace por las técnicas clásicas conocidas por el experto en la materia. Se puede efectuar, por ejemplo, por la acción de radiaciones. Preferentemente, la reacción de reticulación se efectuará por inmersión del tubo de colágeno en una solución de formaldehído a una concentración comprendida entre 0,01 a y 2%, durante un tiempo comprendido entre 1 minuto y 72 horas, a un pH comprendido entre 3 y 9,5, adaptándose estos factores según la tasa de reticulación deseada.

35 El tubo de colágeno según la invención se puede utilizar para toda clase de aplicaciones. Está destinado particularmente a ser utilizado en la cirugía neuronal, para guiar y proteger un nervio seccionado durante su recrecimiento.

40 Para esta aplicación particular, la sección del tubo de colágeno se adapta a la sección del nervio que debe ser guiado en su recrecimiento: idealmente el diámetro interior del tubo debe ser igual a la sección del nervio que se ha de regenerar.

De manera general, el diámetro interior del tubo de colágeno según la invención está comprendido entre 50  $\mu\text{m}$  y 10 mm. Preferentemente está comprendido entre 1 y 7 mm.

45 La invención se refiere igualmente a tubos de pequeño diámetro, denominados a continuación túbulos, que presentan un diámetro interior inferior o igual a 500  $\mu\text{m}$ , y que preferentemente está comprendido entre 50 y 200  $\mu\text{m}$ , preferentemente, de 100  $\mu\text{m}$ .

La invención se refiere igualmente a un haz de tubos de colágeno, caracterizado porque comprende al menos dos tubos según la invención, alineados en paralelo y soldados los unos a los otros.

De manera preferida, los tubos que componen el haz son todos de la misma longitud y tienen el mismo diámetro interno.

50 Según un aspecto preferido de la invención, los tubos que componen el haz presentan un diámetro interior inferior a 500  $\mu\text{m}$ , y más preferentemente un diámetro interior comprendido entre 50 y 200  $\mu\text{m}$ . Se denominan entonces "túbulos".

Según un modo de realización preferido de la invención, la soldadura de los tubos o túbulos se realiza por fusión parcial de las membranas externas de dichos tubos. El experto en la materia sabrá determinar los parámetros óptimos de la reacción de fusión para obtener una fusión parcial de las membranas externas.

5 El haz puede estar compuesto por un número de tubos o túbulos comprendido entre 2 y 60, y en particular puede estar compuesto por 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 o 60 túbulos, en función del diámetro del haz que se desee obtener.

10 Este haz se caracteriza igualmente porque está revestido por una vaina de colágeno. Esta vaina tiene un espesor comprendido entre 1 y 3  $\mu\text{m}$ . Este revestimiento del haz permite conferirle una superficie lisa y homogénea, lo que facilita la inserción del haz en un tubo, dado el caso. Esta vaina está compuesta preferentemente, de forma mayoritaria, por colágeno de tipo I.

El haz así constituido se somete ventajosamente a una reacción de reticulación, después del ensamblaje y la soldadura de los tubos entre sí, después al revestimiento por una lámina de colágeno. La reticulación se puede efectuar según cualquiera de las técnicas clásicas conocidas por el experto en la materia y se realizará en particular por medio de una solución de formaldehído tal como se ha descrito anteriormente.

15 La presente invención se refiere igualmente a una asociación de tubos caracterizada porque comprende un tubo según la invención, en el cual se inserta longitudinalmente al menos un haz de tubos según la invención.

Los diámetros respectivos del haz y del tubo están adaptados para poder ser combinados. El o los haces se insertan en el tubo en estado seco.

20 Los tubos y túbulos según la invención pueden presentar cualquier longitud posible; en general, se prepara un tubo de longitud apropiada, que se corta a continuación en la longitud deseada por técnicas clásicas conocidas por el experto en la materia.

En el caso en que la asociación según la invención esté destinada a ser utilizada en la regeneración neuronal, la longitud del tubo y del haz se adaptará a la longitud de la sección que falta de nervio.

25 En general, los nervios seccionados presentan una falta de sustancia nerviosa del orden de algunos centímetros, que puede alcanzar 15 cm. En lo que se refiere a los nervios colaterales de los dedos, la longitud de la sustancia que falta es de 2,5 a 3 cm. Para las reconstrucciones de los nervios de mayor diámetro, como el nervio mediano o cuando alcanza el plexo braquial, las pérdidas de sustancia pueden ser de 10 a 15 cm.

De manera preferida, la longitud del tubo está comprendida entre 5 mm y 10 cm.

30 Para que el tubo o la asociación de tubos según la invención proteja eficazmente la zona a regenerar, así como los dos extremos del nervio a reparar, es preferible que el tubo sea más largo que la zona a regenerar. Idealmente, la longitud del tubo utilizado es superior a la longitud de la pérdida de sustancias nerviosas para permitir, en particular, la sutura de las terminaciones nerviosas seccionadas en el tubo. Esta longitud suplementaria es ventajosamente de aproximadamente 6 mm, lo que deja 3 mm de cada lado para permitir la sutura y asegurar una buena protección de los extremos.

35 Según un aspecto preferido de la invención, la asociación tubo / haz según la invención se caracteriza porque la longitud del tubo es superior a la longitud del haz; en particular, el haz tendrá la longitud de la pérdida de sustancia nerviosa, y el tubo tendrá una longitud superior para asegurar la protección de la sutura y de los extremos, preferentemente a lo sumo 6 mm, o sea 3 mm de cada lado de la zona a regenerar.

40 Durante la colocación quirúrgica de la asociación según la invención a nivel de la sección que falta del nervio, el tubo que contiene el haz de túbulos será suturado a los extremos del nervio por el médico. Cualquiera que sea el nervio a reconstruir, éste se disecciona primeramente a simple vista y después bajo el microscopio, los extremos se cortan hasta encontrar una zona "sana" a nivel de los dos muñones, después el tutor se coloca con ayuda de varios puntos de hilo de sutura microscópica. Las suturas proximales y distales pueden ser "reforzadas" con ayuda de cola biológica.

45 La presente invención se refiere también a un procedimiento de fabricación de un tubo de colágeno tal como el definido anteriormente, en el cual el colágeno se disuelve en un disolvente apropiado, la solución obtenida se deposita sobre un soporte de forma cilíndrica, después se seca, estas dos etapas se repiten para obtener una sucesión de láminas de colágeno continuas, concéntricas y coaxiales.

50 El experto en la materia seleccionará el disolvente adecuado para disolver el colágeno, con el fin de obtener una lámina de colágeno lo más homogénea posible, en particular que no contenga ni pocos ni agregados algunos. Para evitar la formación de agregados es importante que el secado de la solución de colágeno después de la colada, es decir la evaporación del disolvente, se efectúe lo más rápidamente posible.

Los disolventes acuosos tradicionalmente utilizados para disolver el colágeno tienen una evaporación muy lenta, lo que favorece la formación de agregados. Por el contrario, cuando se disuelve el colágeno en un disolvente orgánico apropiado, éste puede ser evaporado a una velocidad suficiente para evitar la formación de agregados.

Según un modo preferido de realización del procedimiento de la invención, el disolvente es un disolvente polar. Ventajosamente, el disolvente contiene glicerol. La disolución del colágeno en esta solución se efectúa bajo agitación durante varias horas.

5 De manera ventajosa, el disolvente contiene metanol, y es preferentemente una mezcla de metanol y agua (metanol 30-100%, agua 0-70%, en volumen) o también metanol puro al 98-100%. Se pueden utilizar todas las formas de colágeno: colágeno soluble en ácidos, colágeno fibroso, atelocolágeno o colágeno desnaturalizado. La forma preferida es el atelocolágeno con una elevada tasa de pureza (aproximadamente 99%).

10 Este procedimiento presenta la ventaja de que el tiempo de secado es de 5 minutos para un tubo de diámetro interior de 1,5 mm; este valor puede aumentar en función del diámetro del tubo, pero el incremento del tiempo de secado será del orden del minuto. Para un procedimiento equivalente utilizando una solución acuosa, el tiempo de secado sería superior a una hora.

Para la fabricación de túbulos, la solución diluida de colágeno contiene ventajosamente un compuesto tensioactivo que será eliminado por lavado posterior del túbulo. Preferentemente, por extrusión a través de un filtro se asegura que la solución de colágeno disuelto no presente agregados de tamaño superior a 50  $\mu\text{m}$ .

15 Según un modo preferido de realización del procedimiento, el soporte de forma cilíndrica es un tubo de polímero sintético con superficie lisa, que presenta un diámetro igual al diámetro interior deseado para el tubo. Preferentemente, el soporte es de PTFE.

20 La deposición de la solución de colágeno disuelto se efectúa por inmersión del soporte en la solución. Entre cada inmersión, el tubo se seca bajo un flujo de aire exento de polvo. Las etapas de inmersión del soporte y de secado se repetirán tanta veces que se desee juntar láminas; en particular, las etapas se repetirán entre 5 y 30 veces para obtener un tubo cuya pared esté constituida por una sucesión de 5 a 30 láminas.

El colágeno de los tubos será sometido a continuación preferentemente a una etapa de reticulación. El soporte cilíndrico no se retirará más que después de esta etapa de reticulación.

25 De manera preferida, el tubo de colágeno formado por la sucesión de etapas de inmersión / secado se sumerge a continuación en una solución de formol a pH controlado, después en agua, después en una solución de glicina, después en agua, por último en acetona, antes del desmoldeo de los tubos.

La invención se refiere igualmente a cualquier lámina de colágeno susceptible de ser obtenida según el procedimiento tal como el descrito anteriormente. Ventajosamente, esta lámina presenta las características de ser transparente, perfectamente homogénea y no contiene ni pocos ni agregados algunos.

30 Para preparar un haz de túbulos, estos últimos se reúnen longitudinalmente conteniendo siempre el soporte. El haz de túbulos así obtenido se sumerge en un disolvente adecuado que permite el hinchamiento y la disolución parcial de las capas más externas de cada túbulo. El haz así tratado, se somete a una débil fuerza longitudinal que permite una aproximación de los túbulos y una fusión de las capas en curso de disolución. El secado rápido del haz bajo un flujo de aire asegura la solidificación de las zonas fusionadas y, por lo tanto, la soldadura de los túbulos entre sí.

35 Después del secado, el haz se rodea de una lámina de colágeno, después se somete a una etapa de reticulación del colágeno. Los moldes se retiran después de la reticulación.

De manera ventajosa, la reticulación del colágeno se efectúa de la manera siguiente: inmersión del haz en una solución de formol a pH controlado como se ha descrito anteriormente, después inmersión sucesiva en agua, glicina 0,1M, agua y acetona.

40 La presente invención se refiere a un tubo de colágeno o a un haz de tubos o a una asociación de tubos de colágeno según la invención, para su utilización en cirugía.

La invención se refiere igualmente a la utilización de un tubo o de un haz de tubos o de una asociación de tubos, para la preparación de un dispositivo quirúrgico destinado a favorecer y guiar el recrecimiento de un nervio seccionado.

45 Los tubos según la invención se adaptan particularmente para la neurocirugía, puesto que se pueden utilizar para la preparación de un dispositivo quirúrgico que permite favorecer y guiar el recrecimiento de un nervio que fue seccionado.

50 El tubo de colágeno o la asociación de tubos según la invención podrán servir de "tutores" que permiten que dos extremos del nervio seccionado o dañado de cualquier manera se vuelvan a unir y a reconectarse. Esta técnica se puede aplicar tanto a los nervios motores como a las fibras sensitivas.

**Ejemplos**

Fabricación del tubo envolvente de los haces de túbulos:

5 Se prepara una solución de colágeno por disolución bajo agitación de 0,25 g de colágeno en 50 ml de metanol que contiene glicerol a una concentración correspondiente a 50-100% de la concentración final de colágeno. La solución obtenida se homogeneizó por extrusiones sucesivas a través de tamices con mallas de 150 y 50  $\mu\text{m}$ .

10 Un molde cilíndrico y rectilíneo de PTFE, de diámetro comprendido entre 500  $\mu\text{m}$  y 10 mm, se sumerge en la solución de colágeno y se retira después de 2-15 segundos de espera, a una velocidad comprendida entre 0,5 y 2 cm por segundo. El molde impregnado de solución de colágeno se somete entonces a un movimiento de rotación en un flujo de aire filtrado durante 2 a 15 minutos para obtener una evaporación homogénea del disolvente. Las operaciones de inmersión y secado se realizan 2 a 30 veces en función del número de capas de colágeno deseadas. Después de la última inmersión, se efectúa el secado final durante 15 minutos.

15 La reticulación del colágeno se obtiene por inmersión del molde que soporta las capas de colágeno en un baño de formaldehído al 0,01-0,5% durante un tiempo que varía entre 5 minutos y 24 h. A continuación, se sumerge sucesivamente 5 minutos en un baño de agua, 5-60 minutos en un baño de glicina 0,1M, 30 minutos en un baño de agua y después 5-15 minutos en acetona. Después de la evaporación de la acetona durante 5-15 minutos en un flujo de aire filtrado, el molde de PTFE se retira para dar un tubo de colágeno multicapas, reticulado, que se coloca al menos 16 h en un recinto de desecación para el secado final hasta una tasa de humedad inferior o igual a 15%. Según este procedimiento, se obtienen tubos de 3 a 25 cm.

Fabricación de los túbulos:

20 La solución de colágeno se prepara como anteriormente pero contiene además 0,5% (v/v) de un producto tensioactivo tal como Tween 20. Esta solución se filtra 3 veces por un tamiz de 50  $\mu\text{m}$ . Los moldes de PTFE de diámetro 50-200  $\mu\text{m}$  se sumergen 1-5 segundos en esta solución y la retirada se efectúa a una velocidad comprendida entre 3 y 10 cm por segundo. La evaporación del disolvente se realiza por exposición del molde impregnado de colágeno, durante 5 minutos, a un flujo de aire. La operación se puede realizar 2 a 30 veces-

25 Fabricación de los haces de túbulos:

30 Los túbulos soportados por sus moldes de PTFE se reúnen en haces de 3 a 60 unidades paralelas y los haces se ligan por sus extremos. Estos haces se sumergen entonces sin tracción durante 2 a 20 segundos en un baño de metanol, después se someten a una pequeña tracción longitudinal para llevar los tubos en estrecho contacto los unos con los otros, esta operación va seguida de un secado de 5-15 minutos en un flujo de aire. El haz obtenido se impregna de colágeno por ciclos de inmersión/secado (1 a 5) en una solución metanólica de colágeno a concentración de 0,1-0,5%, el cual contiene 0,25% de glicerol.

Los haces obtenidos son reticulados, desmoldeados y secados según el procedimiento descrito en la fabricación de los tubos /envolventes exteriores. Según este procedimiento, se obtienen haces de 3 a 60 túbulos.

Asociación de los tubos y haces de túbulos:

35 El ensamblaje de dos elementos se realiza en estado seco. El diámetro del tubo/envolvente es superior al diámetro del haz, el cual está ligado al número y al diámetro de los túbulos que contiene. El haz se inserta longitudinalmente en la envolvente. Su longitud puede ser igual o inferior a la de la envolvente.

**Descripción de las figuras**

40 Figura 1: Combinación de un tubo de 500  $\mu\text{m}$  de diámetro y de un haz de 2 tubos de 200  $\mu\text{m}$  de diámetro. Observación en el microscopio electrónico de barrido.

Figura 2: Haz de cuatro tubos de 200  $\mu\text{m}$  de diámetro. Observación en el microscopio electrónico de barrido.

Figura 3: Combinación de un tubo de 500  $\mu\text{m}$  de diámetro y de un haz de 10 tubos de 100  $\mu\text{m}$  de diámetro. Observación en el microscopio electrónico de barrido.

**REIVINDICACIONES**

1. Tubo de colágeno destinado a ser utilizado para la regeneración de un nervio, caracterizado porque comprende una pared constituida por una sucesión de láminas de colágeno continuas, cilíndricas, esencialmente circulares y coaxiales.
- 5 2. Tubo según la reivindicación 1, caracterizado porque cada lámina que constituye la pared tiene un espesor comprendido entre 0,5 y 4  $\mu\text{m}$ .
3. Tubo según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la pared está constituida por un ensamblaje de al menos 5 láminas.
- 10 4. Tubo según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la pared está constituida por un ensamblaje que comprende entre 5 y 30 láminas, de preferencia de 10 a 15 láminas.
5. Tubo según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque las láminas que constituyen la pared comprenden colágeno I, colágeno II o una mezcla de los dos.
6. Tubo según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque las láminas que constituyen la pared interior de la pared comprenden colágeno IV.
- 15 7. Tubo según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el colágeno es atelocolágeno.
8. Tubo según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el colágeno está reticulado.
9. Tubo según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el diámetro interior del tubo está comprendido entre 50  $\mu\text{m}$  y 10 mm.
- 20 10. Haz de tubos de colágeno, caracterizado porque comprende al menos dos tubos según una de las reivindicaciones 1 a 9, alineados en paralelo y soldados los unos a los otros.
11. Haz según la reivindicación 10, caracterizado porque los tubos son túbulos cuyo diámetro interior está comprendido entre 50 y 200  $\mu\text{m}$ .
12. Haz según una de las reivindicaciones 10 ó 11, caracterizado porque la soldadura de los tubos se realiza por fusión parcial de las membranas externas de dichos tubos.
- 25 13. Haz según una de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado porque está recubierto por una vaina compuesta por colágeno.
14. Asociación de tubos de colágeno, caracterizada porque comprende un tubo según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el cual se inserta longitudinalmente al menos un haz de tubos según una de las reivindicaciones 10 a 13.
- 30 15. Asociación según la reivindicación 14, caracterizada porque la longitud del tubo está comprendida entre 5 mm y 10 cm.
16. Asociación según la reivindicación 15, caracterizada porque la longitud del tubo es superior a la longitud del haz de tubos.
- 35 17. Procedimiento de fabricación de un tubo de colágeno según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el colágeno se disuelve en un disolvente apropiado, la solución obtenida se deposita sobre un soporte de forma cilíndrica, después se seca en un flujo de aire, repitiéndose esta dos etapas para obtener una sucesión de láminas de colágeno.
18. Procedimiento según la reivindicación 17, caracterizado porque el disolvente contiene metanol.
19. Procedimiento según la reivindicación 17, caracterizado porque el disolvente es una mezcla de metanol y agua.
- 40 20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 17 a 19, caracterizado porque comprende una etapa de reticulación del colágeno antes de retirar el soporte.
21. Tubo según una de las reivindicaciones 1 a 9, o haz de tubos según una de las reivindicaciones 10 a 13, o asociación de tubos según una de las reivindicaciones 14 a 16, para su utilización en cirugía.
- 45 22. Utilización de un tubo según una de las reivindicaciones 1 a 9, o de un haz de tubos según una de las reivindicaciones 10 a 13, o de una asociación de tubos según una de las reivindicaciones 14 a 16, para la preparación de un dispositivo quirúrgico para favorecer y guiar el recrecimiento de un nervio seccionado.



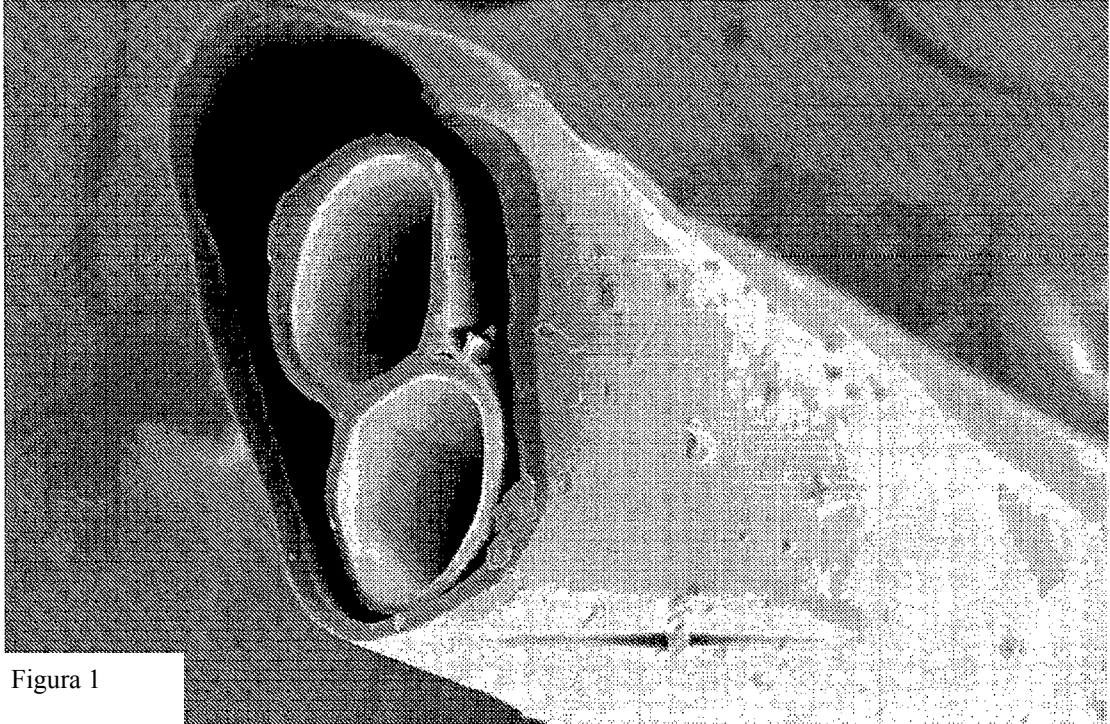


Figura 1

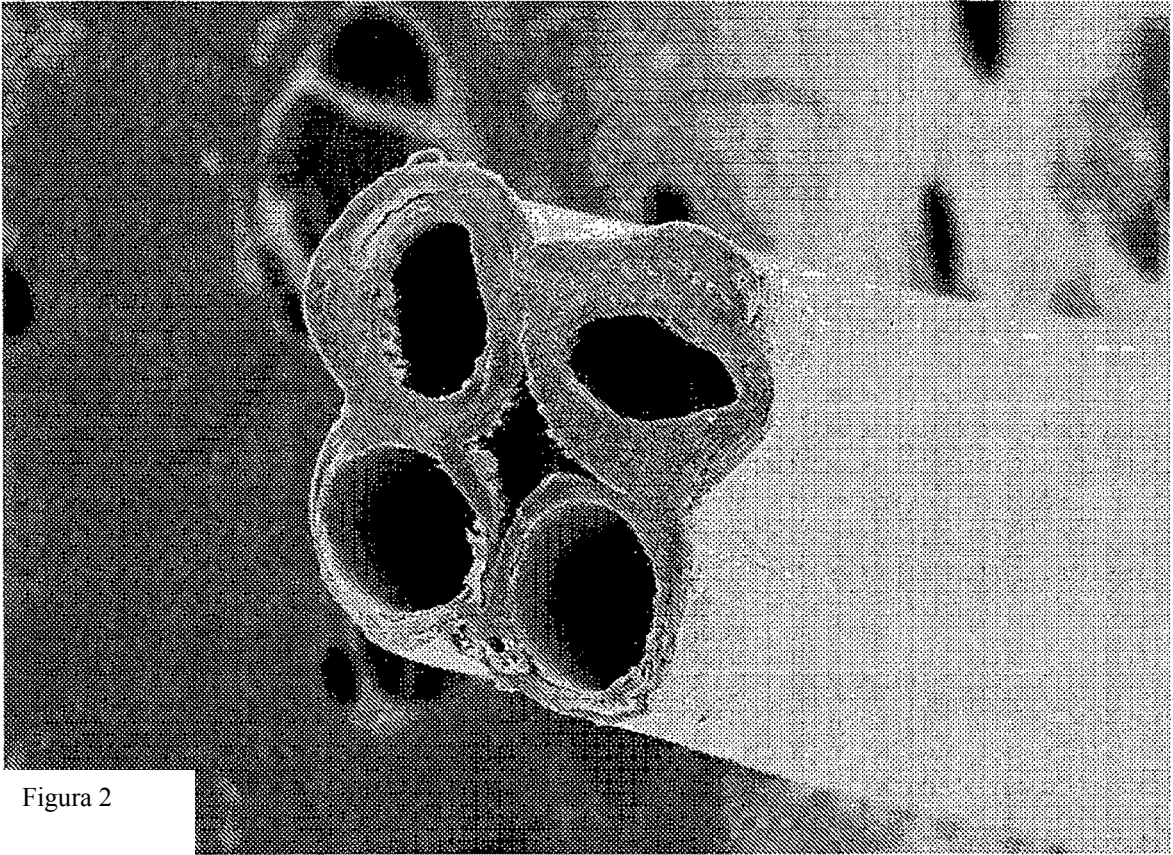


Figura 2

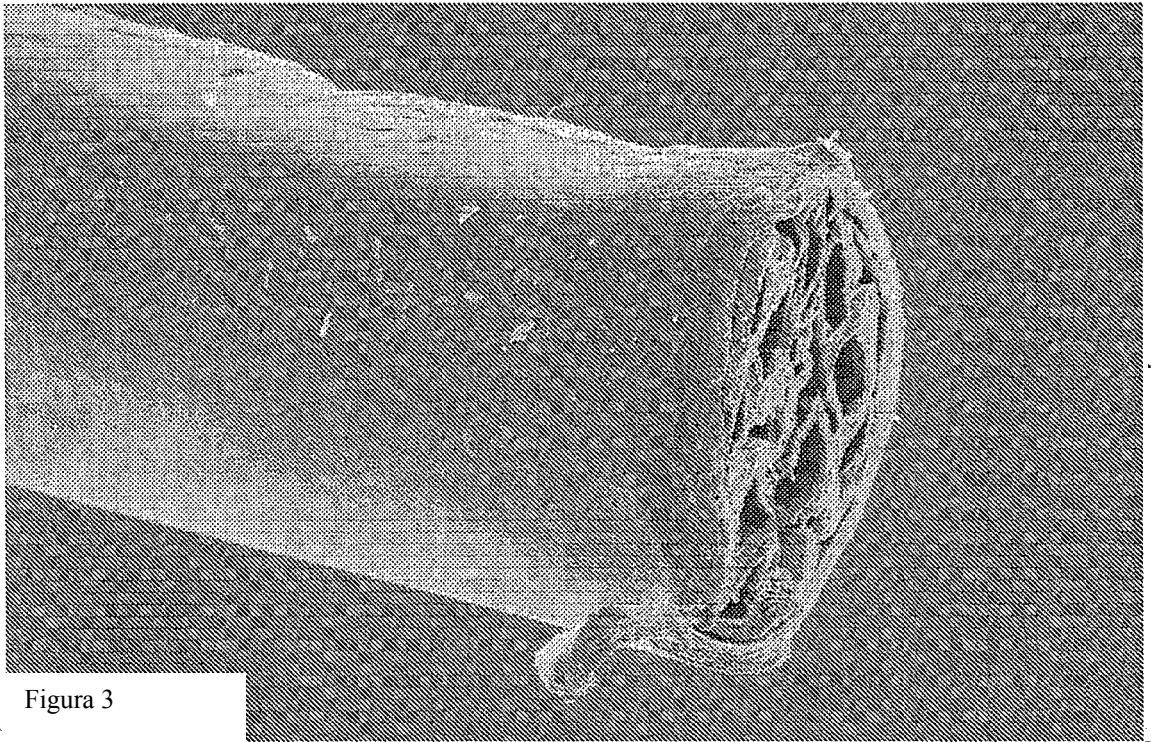


Figura 3