

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 192**

51 Int. Cl.:

**A61B 17/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2002 E 02753428 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 1418849**

54 Título: **Dispositivo de implante para reparación de nervios**

30 Prioridad:

**02.08.2001 US 921146**

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

**05.02.2015**

73 Titular/es:

**COLLAGEN MATRIX, INC. (100.0%)  
509 Commerce Street  
Franklin Lakes New Jersey 07869, US**

72 Inventor/es:

**LI, SHU-TUNG y  
YUEN, DEBBIE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 528 192 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**

Dispositivo de implante para reparación de nervios

**Antecedentes de la invención**

5 El daño de un nervio periférico vuelve muy incómodos, cuando no imposibles, los actos de la vida diaria. Por ejemplo, la lesión del nervio cavernoso da lugar a impotencia.

10 Un reto en la reparación del nervio es restaurar la continuidad entre los muñones de los nervios proximal y distal. Cuando hay que salvar una distancia de separación entre los nervios, puede resultar imposible llevar los muñones del nervio cortado a una distancia suficientemente próxima para conseguir una reparación por sutura directa. En este caso, se debe usar un cierto tipo de material de intervención. El material usado más habitualmente es un autoinjerto de un nervio periférico obtenido del paciente, por ejemplo, un autoinjerto del nervio sural. El procedimiento quirúrgico de reparación es lento y tedioso. No obstante, por el momento no existe alternativa al autoinjerto.

15 Por tanto, sería deseable disponer de un material alternativo al injerto nervioso que no sólo cumpla con los requerimientos, sino que también supere muchas de las deficiencias del autoinjerto nervioso. De hecho, para fabricar tubos o conductos para guiar la regeneración de nervios periféricos se han usado muchos tipos de biomateriales, naturales o sintéticos. Aunque esta tecnología, que habitualmente se denomina "reparación por entubulación", tiene varias ventajas teóricas sobre el autoinjerto de nervio, los resultados para la reparación de defectos en nervios largos aún no son satisfactorios.

20 Los tubos o conductos para guiar la regeneración nerviosa periférica con frecuencia están fabricados de materiales tales como polilactida, copolímeros de polilactida/poliglicólido, copolímeros acrílicos, fluoruro de polivinilideno, redes de poliglactina, material de filtro Millipore, silicona, GORETEX™ (politetrafluoroetileno expandido), manguitos de presión arterial, tubos mesoteliales preformados o algunos otros poliésteres sintéticos. Las desventajas de usar un tubo o conducto fabricado de estos materiales incluyen respuestas inmunitarias, inducción de tejido cicatricial, dificultad de aplicación, y desarrollo de concentraciones locales elevadas de los compuestos liberados después de la degradación del material degradable usado en el dispositivo. Para un tubo o conducto fabricado en materiales no degradables, por ejemplo, fluoruro de polivinilideno, con frecuencia es necesaria una segunda cirugía para retirar el tubo o conducto.

25 La patente de Estados Unidos 4.787.900 describe un tubo multicapa a base de colágeno para su uso como injerto vascular. Esta referencia enseña la formación de una primera capa mediante deposición sobre un molde tubular. Se forma una segunda capa mediante corte a partir de una masa esponjosa.

30 Además, a pesar de que estos dispositivos son tubulares, no todos proporcionan resistencia al plegado. La resistencia al plegado (es decir, la resistencia a formar un pliegue o una flexión pronunciada de la pared) es particularmente importantes en casos que requieren la flexión del dispositivo para unas conexiones adecuadas, tales como reparaciones de los nervios de muñecas y manos. El plegado de un tubo de guía de un nervio provoca la compresión del nervio y una posible alteración axonal y formación de neuroma.

35 Además, ciertos dispositivos no son eficaces para salvar una gran distancia de separación, por ejemplo, 2 cm o superior. Normalmente, su uso produce un cable nervioso regenerado que es más delgado de lo deseado.

40 Además, la estabilidad *in vivo* de ciertos dispositivos de implante para la reparación de nervios no está clara. Así, la utilidad de dichos dispositivos de implante es cuestionable puesto que pueden fallar prematuramente y de esta forma ser poco adecuados para procedimientos que implican una regeneración nerviosa con una separación más grande (por ejemplo, superior a 2 cm).

Por tanto, existe la necesidad de un implante tubular biocompatible, reabsorbible, semipermeable, y resistente al plegado para la reparación nerviosa.

**Sumario de la invención**

45 La presente invención se refiere a un dispositivo de implante fabricado de un material biopolimérico, biocompatible y biorreabsorbible a base de colágeno.

50 La presente invención proporciona un dispositivo de implante que comprende una matriz tubular fabricada de un material a base de colágeno biocompatible, biorreabsorbible y biopolimérico, la matriz tubular que tiene un primer extremo y un segundo extremo; una pared de espesor uniforme y dispuesta de tal manera que forma crestas; y un canal que está definido por la pared y se extiende desde el primer extremo hasta el segundo extremo de la matriz tubular; en el que las crestas producen el aspecto de ondulaciones uniformes de la superficie de la matriz tubular y proporcionan resistencia al plegado al dispositivo de implante. El dispositivo de implante se puede utilizar para la reparación de tejidos, incluyendo la reparación de nervios, reparación vascular, reparación del tejido urológico, reparación esofágica, y reparación de tejido intestinal.

Un subgrupo de los dispositivos de implante de esta invención además incluye una pluralidad de matrices cilíndricas fabricadas de un material biopolimérico, biocompatible y biorreabsorbible. Las matrices cilíndricas están dispuestas en el interior del canal y paralelas al eje longitudinal de la matriz tubular. Cada matriz cilíndrica tiene dos extremos, una pared de espesor uniforme y dispuesta de tal manera que forma una pluralidad de crestas, y un paso que está definido por su pared y que se extiende desde un extremo al otro extremo de la matriz cilíndrica. Un paso, o de manera alternativa una pluralidad de pasos, de una matriz cilíndrica tiene las dimensiones adecuadas para recibir el nervio a reparar. Por ejemplo, las dimensiones del paso longitudinal pueden ser del 40-99 % aproximadamente (por ejemplo, del 40-95 % aproximadamente, 90-95 % aproximadamente, 60-95 % aproximadamente, 70-90 % aproximadamente, 50-90 % aproximadamente, 85-99 % aproximadamente) de las dimensiones de la matriz tubular. De manera alternativa el paso puede tener una anchura de entre 0,01 mm y 1,0 mm aproximadamente. En una realización, la matriz tubular tiene un diámetro interno de 0,1 mm a 10 mm aproximadamente, una longitud de 0,3 cm a 15 cm aproximadamente, y un espesor de 0,02 mm a 1 mm aproximadamente; y cada matriz cilíndrica tiene un diámetro interno de 0,1 mm a 2 mm aproximadamente, una longitud de 0,3 cm a 15 cm aproximadamente, y un espesor de 0,02 mm a 1,0 mm aproximadamente; o de manera alternativa, un diámetro interno de 0,1 mm a 2 mm aproximadamente, una longitud de 0,3 cm a 15 cm aproximadamente, y un espesor de 0,02 mm a 0,5 mm aproximadamente.

Otro subgrupo de los dispositivos de implante de esta invención además incluye una pluralidad de filamentos fabricados de un material biopolimérico, biocompatible y biorreabsorbible, en el que los filamentos están dispuestos en el interior del canal y paralelos al eje longitudinal de la matriz tubular, formando así espacios entre filamentos que se extienden a lo largo de la matriz tubular; y al menos un espacio entre filamentos tiene las dimensiones para recibir el nervio a reparar. Por ejemplo, la longitud del filamento puede ser del 40-95 % aproximadamente de la longitud de la matriz tubular. De manera alternativa el espacio entre filamentos puede tener una anchura de entre 0,01 mm aproximadamente y 1,0 mm aproximadamente. En una realización, la matriz tubular tiene un diámetro interno de 0,1 mm a 10 mm aproximadamente, una longitud de 0,3 cm a 15 cm aproximadamente, y un espesor de 0,02 mm a 1 mm aproximadamente; y cada filamento tiene un diámetro de 0,03 mm a 0,5 mm aproximadamente y una longitud de 0,3 cm a 15 cm aproximadamente.

Otro subgrupo adicional de los dispositivos de implante de esta invención además incluyen una o más matrices cilíndricas porosas fabricadas de un material biopolimérico, biocompatible y biorreabsorbible. Una matriz porosa se refiere a un material sólido que contiene poros. El tamaño de poro para la matriz porosa puede estar entre 10  $\mu$ m aproximadamente y 800  $\mu$ m aproximadamente, de manera alternativa puede estar entre 10  $\mu$ m aproximadamente y 500  $\mu$ m aproximadamente, y de manera alternativa entre 20  $\mu$ m aproximadamente y 300  $\mu$ m aproximadamente. Las matrices cilíndricas porosas están dispuestas en el interior del canal de la matriz tubular y paralelas a la matriz tubular. Cada matriz cilíndrica porosa tiene dos extremos y al menos un paso que es paralelo a su eje longitudinal y que se extiende desde un extremo al otro extremo de la matriz cilíndrica porosa. Un paso de una matriz cilíndrica porosa tiene las dimensiones adecuadas para recibir el nervio a reparar. Por ejemplo, la longitud de la matriz cilíndrica porosa puede ser del 40-95 % aproximadamente de la longitud de la matriz tubular. De manera alternativa el paso puede tener una anchura de entre 0,01 mm y 1,0 mm aproximadamente. En una realización, la matriz tubular tiene un diámetro interno de 0,1 mm a 10 mm aproximadamente, una longitud de 0,3 cm a 15 cm aproximadamente, y un espesor de 0,02 mm a 1 mm aproximadamente; cada matriz cilíndrica porosa tiene un diámetro de 0,1 mm a 10 mm aproximadamente y una longitud de 0,3 cm a 15 cm aproximadamente; y cada paso de cada matriz cilíndrica porosa tiene un diámetro de 0,1 mm a 2 mm aproximadamente y una longitud de 0,3 cm a 15 cm aproximadamente; de manera alternativa cada matriz cilíndrica porosa tiene un diámetro de 1 mm a 5 mm aproximadamente.

La invención también se refiere a un procedimiento de preparación de una matriz tubular con crestas. La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de una matriz tubular con crestas, que comprende: la fabricación de una matriz tubular que tiene una pared de espesor uniforme que comprende fibras biopoliméricas a base de colágeno; el secado de la matriz tubular; la humidificación de la matriz tubular; el prensado de la matriz tubular a lo largo de su eje longitudinal para provocar la formación de las crestas sobre su pared; y la reticulación de las fibras biopoliméricas para obtener una matriz tubular con crestas; en la que las crestas forman ondulaciones en la superficie de la matriz tubular. En un aspecto alternativo, el procedimiento puede comprender una etapa de formación de crestas que incluye la fabricación de estrías usando un mandril con crestas, en lugar de la etapa de prensado de la matriz tubular para provocar la formación de crestas. El término "fabricación" se refiere a cualquier procedimiento de manufactura de la matriz con o sin ayuda de un instrumento.

En otra realización, el dispositivo de implante (por ejemplo, la matriz tubular) tiene un diámetro interno de 1 mm a 5 mm aproximadamente, de manera alternativa de 1 mm a 4,5 mm aproximadamente, de manera alternativa de 1 mm a 4 mm aproximadamente, de manera alternativa de 1 mm a 3 mm aproximadamente, en combinación con cualquiera de las dimensiones longitudinales y de espesor delimitadas en la presente invención.

En otra realización, el dispositivo de implante (por ejemplo, la matriz tubular) tiene una longitud de 0,3 cm a 15 cm aproximadamente, de manera alternativa de 0,3 cm a 10 cm aproximadamente, de manera alternativa de 0,3 cm a 5 cm aproximadamente en combinación con cualquiera de las dimensiones longitudinales o de espesor delimitadas en la presente invención.

En una realización, el dispositivo de implante de la invención tiene una longitud de 1 cm a 15 cm aproximadamente, un diámetro interno de 1 mm a 10 mm aproximadamente y un espesor de 0,2 mm a 1 mm aproximadamente, de manera alternativa tiene un diámetro interno de 0,1 mm a 10 mm aproximadamente, una longitud de 0,3 cm a 15 cm aproximadamente, y un espesor de 0,02 mm a 1 mm aproximadamente.

- 5 Los detalles de diversas realizaciones de la invención se exponen en los dibujos acompañantes y en la descripción siguiente. Otras características, objetos, y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.

**Descripción de los dibujos**

- 10 La Figura 1 es una vista en perspectiva de un dispositivo de implante de esta invención. La flexión del dispositivo de implante tubular demuestra la resistencia al plegado del dispositivo de implante.  
 La Figura 2 es una vista en perspectiva de un dispositivo de implante de esta invención con un sistema de microguía. El sistema de microguía está definido por las paredes de los microtubos.  
 La Figura 3 es una vista en perspectiva de un dispositivo de implante de esta invención con un sistema de microguía: El sistema de microguía es el espacio entre filamentos.  
 15 La Figura 4 es un dispositivo de implante tubular resistente al plegado de esta invención con un sistema de microguía. El sistema de microguía son los canales en las matrices porosas.

**Descripción detallada de la invención**

- 20 La presente invención se refiere a un dispositivo de implante que incluye una matriz tubular. La matriz tubular tiene un primer extremo y un segundo extremo, una pared de un espesor uniforme y dispuesta de tal manera que forma crestas, y un canal que está definido por la pared de la matriz y que se extiende desde el primer extremo al segundo extremo de la matriz tubular. Véase Figura 1. El dispositivo de implante opcionalmente incluye microtubos, filamentos, o matrices porosas, que están dispuestos (por ejemplo, insertados en paralelo, insertados longitudinalmente, o insertados aleatoriamente) en el canal del dispositivo y definen un sistema de microguía que puede mejorar la adhesión celular y guiar la migración celular para salvar separaciones más grandes. Véanse las  
 25 Figuras 2, 3 o 4. Los elementos (por ejemplo, microtubos, filamentos, o matrices porosas) son esencialmente paralelos, o se consideran paralelos, si el ángulo formado por una línea perpendicular a un elemento y el ángulo formado por la misma línea y el otro elemento están dentro del 25 %, de manera alternativa del 10 %, de manera alternativa del 5 %, entre sí. Más específicamente, dicho sistema de microguía incluye los canales de los microtubos, el espacio entre filamentos, o los canales dentro de las matrices porosas. El dispositivo de implante es  
 30 biodegradable y biorreabsorbible, semipermeable, y resistente al plegado. Es adecuado para la reparación de nervios, reparación vascular, reparación del tejido urológico, reparación de esófago, y reparación de tejido intestinal.

- La matriz tubular, microtubos, filamentos, o matrices porosas mencionados anteriormente están fabricados de un material biopolimérico, biocompatible y biorreabsorbible. Un material biocompatible es un material que tiene una  
 35 resistencia, permeabilidad, durabilidad, etc., específicas, y es capaz de desempeñar una función en una aplicación específica dentro de un hospedador sin provocar reacciones biológicas no deseables tales como una reacción inflamatoria aguda. La resistencia se refiere a la capacidad para tolerar una fuerza, deformación, o tensión; la permeabilidad se refiere a la condición de ser permeable a moléculas de ciertos pesos moleculares, y la durabilidad se refiere a la capacidad para seguir funcionando durante un periodo de tiempo prolongado. Un material biorreabsorbible es aquel que se puede degradar, por ejemplo, mediante proteólisis, en fragmentos de menor peso  
 40 molecular que pueden ser utilizados por el hospedador y se eliminan fácilmente y/o pueden ser degradados adicionalmente por el hospedador. Ejemplos de dichos materiales biocompatibles y biorreabsorbibles incluyen diversos tipos de colágenos, polisacáridos, otras proteínas que incluyen fibrina o elastina, y materiales a base de colágeno (es decir, un material que incluye o procede del colágeno) tal como un material compuesto de colágeno-heparina, un material compuesto de colágeno-factor de crecimiento y un material compuesto de colágeno-célula. Un  
 45 hospedador puede ser un sujeto (por ejemplo, un ser humano, animal, incluyendo perros, gatos, caballos, vacas, pájaros, peces, reptiles) en el que se implanta el dispositivo de implante.

- Las crestas en la superficie externa de la pared del dispositivo están ilustradas en las Figuras 1-4. Estas crestas producen el aspecto de bordes dentados u ondulaciones uniformes en la superficie. Las crestas generalmente tienen un tamaño uniforme, y en general son uniformes en su circunferencia en torno a la superficie externa de la pared del  
 50 dispositivo, es decir, la circunferencia en torno a cada pico de una cresta en general es uniforme con otros picos y la circunferencia en torno a cada valle de una cresta en general es uniforme con otros valles. En un aspecto, el tamaño físico (por ejemplo, diámetro, circunferencia, elevación, espesor, longitud, anchura, o altura) de las crestas del dispositivo en general es similar, es decir, dentro de un cierto porcentaje (por ejemplo, del 50 %, 30 %, 20 %, 15 %, 10 %, o 5 %) al tamaño de las otras crestas en el dispositivo. Dichas crestas se pueden crear, por ejemplo, mediante  
 55 la compresión del dispositivo durante su fabricación (por ejemplo, en la dirección longitudinal sobre un dispositivo con forma tubular) o mediante la fabricación sobre un mandril con crestas. La pared de los dispositivos de la invención pueden tener un espesor uniforme, es decir, el espesor de la pared en cualquier punto (por ejemplo, un primer punto de comparación) en el dispositivo está dentro de un cierto porcentaje (por ejemplo, del 50 %, 30 %, 20 %, 15 %, 10 %, o 5 %) del espesor de la misma pared en cualquier otro punto (por ejemplo, un segundo punto de  
 60 comparación) en el dispositivo. En un aspecto, los puntos de comparación deben ser similares, es decir, con el fin de

evaluar el espesor, el pico de una cresta se debe comparar con el pico de una cresta y el valle de una cresta se debe comparar con el valle de una cresta. En otro aspecto, la pared es de espesor uniforme a lo largo de todo el dispositivo, es decir, en dos puntos de comparación cualesquiera en la pared del dispositivo. Las crestas del dispositivo proporcionan flexibilidad al dispositivo de manera que el dispositivo puede tolerar la manipulación (por ejemplo, moldeo, flexión, torsión o giro) necesaria con el fin de conectar los nervios, y aun así resiste a la formación de pliegues (por ejemplo, doblez o una flexión pronunciada) tal que dé lugar a la compresión del nervio, o se produzcan fracturas en la pared del dispositivo.

El tamaño de poro para la matriz porosa también se puede caracterizar en términos de permeabilidad de la membrana (por ejemplo, en casos en los que los poros se comprimen en lo que, de facto, son capas de láminas lineales). La permeabilidad es una medida directa de cuán permeable es una membrana (por ejemplo, matriz porosa) a macromoléculas de un peso molecular definido. Por ejemplo, si la membrana es permeable a una macromolécula de 30.000 Daltons, entonces el tamaño de poro equivalente es de 40 aproximadamente (asumiendo que las moléculas en solución están en forma globular).

La matriz tubular puede tener un peso molecular límite (PML) de 500.000 aproximadamente, de manera alternativa de 200.000 aproximadamente, de manera alternativa de 100.000 aproximadamente, de manera alternativa de 50.000 aproximadamente o de manera alternativa de 30.000 aproximadamente. El PML se refiere al peso molecular al cual la membrana discrimina las moléculas de forma efectiva. Cuando una molécula o un objeto (por ejemplo, partícula, célula) tiene un peso molecular (o un tamaño equivalente) superior (o mayor) que el PML de una membrana, la molécula u objeto quedará retenido sobre la superficie de la membrana; mientras que una molécula o un objeto de un peso molecular (un tamaño equivalente) inferior (o menor) que el PML puede pasar a través de la membrana.

El dispositivo también puede incluir moléculas bioactivas, tales como factores de crecimiento y moléculas bioadhesivas, para promover la adhesión celular, el crecimiento, y la diferenciación. Las moléculas bioactivas adecuadas incluyen factores de crecimiento tales como factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos, factores de crecimiento similares a la insulina, factores de crecimiento epidérmicos, proteínas morfogenéticas óseas, factores de crecimiento nerviosos, factores neurotróficos, TGF- $\beta$ , factores de crecimiento derivados de plaquetas, factores de crecimiento de células endoteliales vasculares, y similares que tienen actividades biológicas de mitogénesis y angiogénesis. Las moléculas bioadhesivas útiles para la invención incluyen la familia de las lamininas, la familia de las fibronectinas; glicoproteínas adhesivas, fibrina, glicosaminoglicanos, diversos colágenos de adhesión celular, y similares que pueden promover la adhesión celular y guiar la migración celular. Los factores de crecimiento y moléculas adhesivas se pueden incorporar al implante y a los sistemas de microguía mediante interacciones físicas y mecánicas, interacciones electrostáticas, e interacciones covalentes usando un agente de reticulación o mediante un colorante sensible a la foto-oxidación. El dispositivo además puede incluir células, que pueden ayudar parcialmente a promover la biocompatibilidad, y el crecimiento y la regeneración (por ejemplo, crecimiento nervioso). Diversas células que son útiles en el dispositivo (y en sus usos) incluyen células de Schwann, células endoteliales, células epiteliales, células de Sertoli, fibroblastos, células tronco, o cualquier célula útil o deseable en aplicaciones para la reparación de tejidos o de nervios.

Sin mayor elaboración, se cree que el experto en la materia, basándose en la descripción del presente documento, puede utilizar la presente invención en su máxima extensión. Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan aquí en su totalidad por referencia. Los siguientes ejemplos, que describen procedimientos representativos de preparación y uso de dispositivos de implante de esta invención se deben interpretar, por tanto, como meramente ilustrativos y no limitantes en modo alguno de la divulgación.

#### **Ejemplo 1:**

##### **Preparación de fibras de colágeno**

Un tendón flexor bovino se limpió retirando la grasa y la fascia, y lavando con agua. El tendón limpio se congeló y se cortó en láminas de 0,5 mm con una rebanadora de carne. Posteriormente 1 kg del tendón húmedo laminado se extrajo con 5 l de agua destilada y con 5 l de una solución de HCl 0,2 N/ $\text{Na}_2\text{SO}_4$  0,5 M a temperatura ambiente durante 24 horas, y los extractos se descartaron. El ácido residual sobre el tendón se retiró lavando con 5 l de una solución de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  0,5 M. El tendón se volvió a extraer con 5 l de una solución de NaOH 0,75 M/ $\text{Na}_2\text{SO}_4$  1,0 M a temperatura ambiente durante 24 horas. El extracto también se descartó. La base residual se neutralizó con una solución de HCl 0,01 N hasta pH 5, seguido de varios lavados con agua destilada para retirar las sales residuales sobre el tendón purificado. A continuación se elimina la grasa del tendón a 25 °C en agitación constante con isopropanol de cinco veces el volumen del tendón durante 8 horas y un volumen igual del tendón durante toda la noche. A continuación el tendón sin grasa se secó al aire y se almacenó a temperatura ambiente hasta su procesamiento posterior.

**Ejemplo 2:**

**Preparación de una dispersión de fibras de colágeno**

Se pesó y se dispersó una alícuota de las fibras de colágeno insoluble en ácido láctico 0,07 M, se homogeneizó con un homogenizador Silverson (East Longmeadow, Mass.), y se filtró con un filtro de red de acero inoxidable de malla 5 30 para obtener una dispersión que contiene el 0,7 % (p/v) de colágeno. El aire de la dispersión se extrajo mediante vacío para retirar el aire atrapado en la dispersión y se almacenó a 4 °C hasta su uso.

**Ejemplo 3:**

**Preparación de un dispositivo de implante tubular**

Las fibras de colágeno dispersas en ácido preparadas en el Ejemplo 2 se reconstituyeron añadiendo NH<sub>4</sub>OH al 10 0,3 % para ajustar el pH de la dispersión al punto isoeléctrico del colágeno (pH 4,5-5,0). Las fibras reconstituidas se vertieron en un dispositivo de fabricación que se ajustó con la inserción de un mandril de 1 mm, 1,5 mm, 2 mm, 2,5 mm, 3,0 mm, 3,5 mm, 4 mm, 5 mm, 6 mm o 10 mm de diámetro. Las fibras se distribuyen uniformemente a lo largo del mandril. A continuación, el mandril se hizo girar lentamente a 40-50 rpm aproximadamente para enrollar firmemente las fibras a su alrededor. Las fibras en el mandril se retiraron del dispositivo de fabricación y a 15 continuación se insertaron en un dispositivo de deshidratación de precisión para retirar la solución en exceso y controlar el espesor y la densidad de la pared tubular. La deshidratación del dispositivo produjo un incremento de la densidad de la pared del dispositivo y una reducción del tamaño de poro (es decir, el espacio entre fibras), lo que afecta a la permeabilidad de la pared. El exceso de solución se retiró mediante compresión de las fibras hidratadas en el mandril giratorio contra dos placas que controlan con precisión el espesor de la pared de la membrana.

Las fibras de colágeno parcialmente deshidratadas se criodesecaron a -10 °C durante 24 horas y a 20 °C durante 16 20 horas a una presión inferior a 26,6 kPa usando un criodesecador Virtis Freeze Dryer (Gardiner, NY). La matriz tubular criodesecada se extrajo del mandril y volvió a insertar en otro mandril que tiene un diámetro ligeramente más pequeño que el primer mandril para así facilitar la formación de crestas descritas anteriormente. La matriz tubular seca se humidificó en un entorno con una humedad del 80-100 % durante 1-8 horas. A continuación, la matriz 25 humidificada se empujó lentamente por ambos extremos hacia el centro a lo largo de la dirección longitudinal, formando así numerosas crestas sobre la pared de la matriz a lo largo de la dirección longitudinal. La matriz con crestas a continuación se reticuló químicamente con vapor de formaldehído a una humedad del 90-95 % durante 3-6 horas para estabilizar las crestas y controlar su estabilidad *in vivo*. La matriz reticulada se aclaró con agua y aire o se criodesecó. Las crestas sobre la pared proporcionan flexibilidad al dispositivo de implante, haciéndolo así 30 resistente al plegado.

En la Figura 1 se muestra un ejemplo del dispositivo de implante descrito anteriormente. El dispositivo de implante 10 incluye una matriz tubular 12. La matriz tubular tiene un diámetro d y una pared de un espesor homogéneo t. Sobre la pared, hay una pluralidad de crestas 15.

**Ejemplo 4**

**35 Dispositivo de implante con sistema de microguía**

El dispositivo de implante de esta invención opcionalmente incluye un sistema de microguía que se puede preparar mediante uno de los siguientes tres procedimientos:

i) Microtubos

El procedimiento de fabricación de microtubos es similar al procedimiento de fabricación de un dispositivo de 40 implante tubular descrito en el Ejemplo 3 excepto porque el diámetro del mandril usado para fabricar el microtubo es de 0,3-0,6 mm aproximadamente. Los microtubos también se hacen resistentes al plegado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 3.

Los microtubos se insertan en el dispositivo de implante preparado en el Ejemplo 3, formando un sistema de microguía que está definido por las paredes de los microtubos.

En la Figura 2 se muestra un ejemplo del dispositivo de implante descrito anteriormente. El dispositivo de implante 45 20 incluye una matriz tubular 22 de un diámetro d22. La pared de la matriz 22 tiene un espesor homogéneo t1 y una pluralidad de crestas 25. Dentro de la matriz tubular, hay una serie de microtubos 27 que se extienden desde un extremo al otro extremo de la matriz. Cada microtubo tiene un diámetro d27 y una pared de un espesor homogéneo t2. Sobre la pared de cada microtubo hay una pluralidad de crestas 28.

ii) Filamentos

Se pesó y se dispersó una alícuota de las fibras de colágeno purificadas en una solución de ácido láctico 0,07 M. A continuación, la dispersión se cargó en una jeringa y se fijó a un sistema de bombeo por extrusión de jeringa. Los filamentos mojados se extruyeron en una solución coacervada de NH<sub>4</sub>OH al 0,3 % y a continuación en isopropanol.

A continuación se extrajeron del baño de isopropanol, se secaron al aire, se reticularon con vapor de formaldehído, se aclararon con agua, y se secaron al aire.

Los filamentos se insertaron en el dispositivo de implante preparado en el Ejemplo 3, formando un sistema de microguía que estaba definido por el espacio entre filamentos.

- 5 En la Figura 3 se muestra un ejemplo del dispositivo de implante descrito anteriormente. El dispositivo de implante 30 incluye una matriz tubular 32, que tiene una pared de un espesor homogéneo  $t$ . Sobre la pared hay una pluralidad de crestas 35. Dentro de la matriz tubular, hay una pluralidad de filamentos 37. Estos filamentos son paralelos y se extienden desde un extremo al otro extremo de la matriz.

### iii) Matriz porosa con canales

- 10 Se pesó y se dispersó una alícuota de fibras de colágeno preparadas en el Ejemplo 1 en una solución de NaOH 0,001 M, se homogeneizó con un homogenizador Silverson (East Longmeadow, Mass.), se filtró con un filtro de red de acero inoxidable (malla 30), y se neutralizó a pH 7 con una solución de HCl 0,01 M. La dispersión tiene un contenido de colágeno del 0,7 % (p/v). El aire de la dispersión se extrajo mediante centrifugación para retirar el aire atrapado en la dispersión y se concentró para que tenga un contenido de colágeno del 1,4 %.

- 15 Posteriormente, alícuotas de la dispersión se criodesecaron a -10 °C durante 24 horas y a 20 °C durante 10 horas en un molde tubular de diversos diámetros que oscilan entre 1-10 mm en presencia de pernos finos de un diámetro de 0,2 mm, fijados a lo largo de la dirección longitudinal del molde tubular. La matriz de esponja porosa criodesecada tiene, después de retirar los pernos, canales paralelos a lo largo de la dirección longitudinal de la matriz porosa. A continuación la matriz se reticuló con vapor de formaldehído para estabilizar la matriz y controlar la estabilidad *in vivo*.
- 20

La matriz porosa se insertó en el dispositivo de implante preparado en el Ejemplo 3, formando un sistema de microguía que está definido por los canales en la matriz porosa.

- 25 En la Figura 4 se muestra un ejemplo del dispositivo de implante descrito anteriormente. El dispositivo de implante 40 incluye una matriz tubular 42 y una serie de matrices cilíndricas porosas 46 dentro de la matriz. La pared de la matriz, 42, es de un espesor homogéneo  $t$  y tiene una pluralidad de crestas 44. Dentro de cada matriz cilíndrica porosa 46 hay una serie de pasos que se extienden desde un extremo al otro extremo de la matriz.

### Ejemplo 5:

#### Incorporación de moléculas bioactivas

- 30 El bFGF, una proteína con carga neta positiva, es un polipéptido mitógeno potente que modula la proliferación y la diferenciación celular y promueve la cicatrización de heridas y la angiogénesis. Véase Thompson y col. *Biochemistry*, 1994, 33; 3831-3840. Se puede incorporar a un dispositivo de implante tubular incorporando en primer lugar heparina al dispositivo de implante y a continuación uniendo el bFGF a la heparina.

- 35 La heparina, un polisacárido cargado negativamente, tiene una alta afinidad por el bFGF y puede estabilizar el bFGF. En primer lugar se prepara un material compuesto de colágeno-heparina mediante interacción física y mecánica por el procedimiento siguiente: en primer lugar las fibras de colágeno se hinchan en un medio acuoso a un pH inferior a 4 o superior a 10. A continuación se añade heparina a las fibras de colágeno hinchadas y posteriormente se difunde hacia el dominio de las fibras. Al ajustar el pH de la mezcla al punto isoeléctrico del colágeno (por ejemplo, pH 4,5-5,0), las fibras de colágeno hinchadas se juntan y de esta forma atrapan la heparina. Una alícuota de la dispersión de colágeno-heparina se extruye hacia los filamentos mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 4. Los filamentos de colágeno-heparina se secan al aire y se reticulan ligeramente con glutaraldehído (0,025 %, pH 7,4) a temperatura ambiente durante 8 horas para estabilizar la matriz de colágeno-heparina.
- 40

- 45 El material compuesto de heparina-colágeno se puede fabricar en una matriz tubular mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 3. La matriz se reticula con vapor de formaldehído para estabilizar la matriz de colágeno-heparina preservando la estructura porosa de la matriz.

La cantidad de heparina incorporada al material compuesto de colágeno-heparina se determina mediante análisis de azufre (Galbraith Laboratories, Knoxville, TN) usando heparina sódica pura como referencia para el contenido de azufre. Se ha comprobado que, en general, se incorpora aproximadamente el 85-90 % de la cantidad teórica de heparina a la matriz tubular de material compuesto.

- 50 La estabilidad de la heparina en la matriz tubular se determina mediante el procedimiento siguiente: la matriz tubular de colágeno-heparina se coloca en un tubo silástico y se somete a condiciones de flujo continuo (300 ml/min) haciendo circular una solución salina fisiológica a temperatura ambiente en presencia de timol (un agente bacteriostático). Las muestras se extraen después de 1, 3 y 7 días y se someten a ensayo para la actividad de la heparina. La actividad de la heparina se determina con un kit de ensayo del factor Xa (Sigma, St. Louis, MO). Los

resultados de este estudio indican que al final de los 7 días se conserva el 40-50 % aproximadamente de la actividad de la heparina.

En la matriz tubular de colágeno-heparina existen dos fuentes de heparina. Una fuente de heparina está enredada y/o atrapada mecánicamente en las fibras de colágeno, y la otra fuente de heparina está asociada fuertemente a la matriz de colágeno (por ejemplo, unida covalentemente a la matriz de colágeno o atrapada fuertemente dentro de la matriz de red de colágeno reticulada). La fuente de heparina que está asociada mecánicamente a la matriz de colágeno se difunde lentamente fuera de la matriz en 24 horas, mientras que las moléculas de heparina fuertemente asociadas permanecen en la matriz durante un periodo de tiempo más prolongado. Aproximadamente el 40-50 % de las moléculas de heparina totales están fuertemente asociadas a la matriz de colágeno.

El bFGF se une a una matriz tubular, filamentosa, o porosa seca de colágeno-heparina mediante interacciones electrostáticas por el procedimiento siguiente: una matriz se incubaba en una solución de bFGF que contiene 20 mg/ml en tampón fosfato 0,01 M (0,5 mg/ml de material compuesto de colágeno-heparina) durante 24 horas a temperatura ambiente con agitación. La cantidad de incorporación de bFGF a la matriz de colágeno-heparina se estima determinando la cantidad residual de bFGF que permanece en solución usando el ensayo de proteínas con azul de Coomassie plus. (Bradford, M.M. 1976, un procedimiento rápido y sensible para la cuantificación de microgramos de proteína utilizando el principio de unión de proteína-colorante, Anal. Biochem. 72:248). Se observa que la cantidad de bFGF incorporado se incrementa con el aumento de la cantidad de heparina en el material compuesto de colágeno-heparina.

La estabilidad del bFGF en la matriz de colágeno-heparina-bFGF se evalúa mediante el procedimiento siguiente: la matriz se incubaba a 37 °C en PBS a pH 7,4 (0,01 M, 0,5 mg de matriz/ml) con agitación constante durante 24, 48, y 120 horas. La solución se somete a ensayo para el bFGF que se disocia del material compuesto mediante el ensayo de proteínas con azul de Coomassie plus. Puesto que el colágeno está en forma insoluble y a 37 °C tiende a juntarse en lugar de disociarse, la cantidad de colágeno que se disocia en solución es despreciable. Los resultados muestran que el 50-80 % del bFGF permanecía asociado a las matrices a base de colágeno.

#### **Ejemplo 6:**

##### **Incorporación de células al implante**

###### **i. Células de Schwann**

Se aislaron células de Schwann a partir de ratas adultas usando el procedimiento de Scarpini, y col., Exp. Neurology, 102:167-176, 1988. Las células se sembraron en el implante a una concentración de  $2 \times 10^6$  células/cm<sup>2</sup>.

El implante tubular se cerró en un extremo con sutura antes de sembrar las células. A continuación las células se sembraron a presión mediante la aguja de una jeringa y el otro extremo se suturó. El implante sembrado se colocó en una placa de cultivo llena de medio mitógeno fresco [Medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM)] con suero fetal bovino, 2 ml de forskolina y 10 mg/ml de extracto de pituitaria durante dos a tres semanas. El implante sembrado de células se cortó en cada extremo y estaba listo para su implante *in vivo* para la reparación del nervio.

###### **ii. Células epiteliales**

Se usaron células epiteliales humanas de transición (HT-1367) de la American Type Culture Collection (ATCC). Las células epiteliales se cultivan en Medio Eagle modificado (MEM) en BSS de Earl con aminoácidos no esenciales. Las células se cultivan hasta confluencia y, a continuación, se separan para su subcultivo utilizando el 0,25 % de tripsina y el 0,02 % de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Las células se lavaron y se resuspendieron a una concentración de  $1 \times 10^7$  células/ml de medio. Estas células se sembraron en un implante tubular remojado previamente similar al de las células de Schwann descritas en (i). Después de 2-3 semanas de cultivo, el implante está listo para su implantación *in vivo*.

###### **iii. Células endoteliales**

Se aislaron células endoteliales de rata a partir de panículos adiposos de ratas reproductoras retiradas Sprague-Dawley según el procedimiento de Jarrell, y col., Surgery, 100:392-399, 1986. Las células se sembraron a  $1-3 \times 10^6$  células/cm<sup>2</sup>. Las células endoteliales se filtraron sobre la superficie luminal introduciendo la suspensión de células en el lumen después de cerrar los extremos con los conectores de cierre Luer, y a continuación forzando el medio a través de los laterales del tubo a una presión de 34,5 kPa para depositar las células sobre la superficie. La matriz sembrada de células endoteliales está lista para su implantación *in vivo*.

#### **Ejemplo 7:**

##### **Caracterización física y mecánica del dispositivo de implante**

Las características físicas y mecánicas de un dispositivo de implante de esta invención se evaluaron en los siguientes aspectos:

i) Resistencia al plegado

La resistencia al plegado, definida como el máximo ángulo de plegamiento sin pliegues, se determina colocando un dispositivo de implante sobre una plataforma y plegándolo tanto como sea posible sin que se observen pliegues. El ángulo de plegamiento se controla con un dispositivo de medición de ángulos. Los resultados muestran un alto ángulo de resistencia al plegado de hasta 140°.

ii) Temperatura de contracción hidrotérmica

La temperatura de contracción hidrotérmica se define como la temperatura inicial a la cual la longitud de la muestra comienza a variar.

Un dispositivo de implante de esta invención se fija primero en un aparato diseñado para la medición de la temperatura de contracción hidrotérmica. A continuación la muestra se equilibra con tampón fosfato salino (PBS) a 35 °C durante 20 minutos. A continuación se incrementa la temperatura de la solución equilibrada a una velocidad de 1 °C/minuto. Se mide la longitud de la muestra en función de la temperatura. La temperatura de contracción hidrotérmica se define como la temperatura inicial a la que la longitud comienza a variar. La temperatura de contracción hidrotérmica promedio es de  $56 \pm 1,5$  °C.

iii) Evaluación de la estabilidad *in vivo*

La estabilidad y capacidad de reabsorción *in vivo* del dispositivo de implante se determinaron mediante el experimento siguiente: se implantaron subcutáneamente en ratas materiales de membrana de colágeno con diferentes temperaturas de contracción hidrotérmica. En momentos predeterminados, las ratas se sacrificaron y por medios histológicos se determinó la cantidad de implantes residuales de colágeno remanente. El tiempo de resorción total de cada material de membrana se obtuvo extrapolando la cantidad residual de colágeno en función del tiempo hasta un valor en que el área ocupada por el colágeno del implante residual era inferior al 2 %. El tiempo de resorción total y la temperatura de contracción hidrotérmica de las membranas es una relación lineal.

En base a esta relación, se puede seleccionar un material de matriz para cierta estabilidad *in vivo*, basándose en su temperatura de contracción hidrotérmica. Por ejemplo, si la estabilidad *in vivo* deseada es de 3-6 meses, será adecuada una temperatura de contracción hidrotérmica del implante de colágeno de reparación del nervio en el intervalo de 50-55 °C.

iv) Densidad aparente

La densidad de un dispositivo de implante tubular seco se determinó mediante un procedimiento gravimétrico. En primer lugar el dispositivo de implante se secó al vacío durante 24 horas y se registró el peso seco. A continuación se midieron las dimensiones (longitud, espesor y diámetro) del implante con un micrómetro y una regla. Así, la densidad era una medida de la cantidad de colágeno por unidad de volumen de implante y estaba representada en g/cm<sup>3</sup>.

La densidad del sistema de microguía también se determinó mediante el procedimiento gravimétrico. Se determinó el peso y las dimensiones de cada sistema de guía y a continuación se calculó la densidad de diversos sistemas de guía. La densidad promedio de las matrices del dispositivo de implante es de 0,65 g/cm<sup>3</sup>.

v) Resistencia mecánica

Se determinó la fuerza de extracción de la sutura de la forma siguiente: el implante se cortó hasta un tamaño de 20 mm × 5 mm y se empapó en PBS a pH 7,4 a 25 °C durante 5 minutos aproximadamente. Se cosió una sutura (cosida con seda negra 3-0, remate SH-1, Ethicon, Somerville, NJ) a través del lateral de la membrana de 20 mm a 3 mm del borde aproximadamente. La sutura se ató con un nudo, se aseguró al adaptador de gancho del medidor de tensión, se sujetó, y se extrajo a una velocidad de 2,54 cm/minuto hasta que la sutura se soltó. La fuerza de extracción de la sutura es de  $160 \pm 35$  g.

vi) Permeabilidad

Se determinó la permeabilidad atando un extremo del implante tubular con una sutura, rellenándolo con un volumen fijo de anhídrido carbónico (PM 29.000) en solución de PBS y atando el otro extremo con una sutura. La muestra se colocó en una cámara rellena con 5 ml de PBS, y se dejó equilibrar en PBS durante  $24 \pm 4$  horas a  $22 \pm 3$  °C con agitación. Mediante el procedimiento de Bradford descrito anteriormente se sometió a ensayo en la cámara una alícuota de la solución para la concentración de la molécula sonda. La matriz del implante era permeable a moléculas con un peso molecular de 29.000.

**Ejemplo 8:**

**Uso de un dispositivo de implante en la reparación del nervio mediano**

5 El nervio mediano de un mono macho se seccionó 2 cm por encima de la muñeca. Los muñones del nervio proximal y distal del nervio se suturaron a un implante tubular aproximadamente a 2 mm del extremo del dispositivo de implante de la presente invención con una sola sutura 10-0 en cada muñón. Las evaluaciones de rendimiento de la función de los nervios motor y sensorial se llevaron a cabo bajo anestesia general por medios electrofisiológicos convencionales como se describe en Li y col. *Biotechnology and Polymers* de Gebelein (ed.), p 281-293, Plenum, Nueva York, 1991.

**Ejemplo 9:**

10 **Uso de un dispositivo de implante en la reparación del nervio cavernoso**

Pacientes varones con adenocarcinoma de próstata se sometieron a un procedimiento de prostatectomía radical. Uno de los principales efectos secundarios de la cirugía es el daño al nervio cavernoso, que da lugar a impotencia.

Se usó el dispositivo de implante de la presente invención para reparar el nervio cavernoso durante la prostatectomía radical por dos métodos quirúrgicos diferentes.

15 i) Reparación del nervio cavernoso sólo con guía de nervio

20 Cuando se realiza la resección unilateral del nervio cavernoso (izquierdo o derecho) durante un procedimiento de prostatectomía radical, los muñones del nervio cavernoso se suturan a un dispositivo de implante descrito en el Ejemplo 5 de la presente invención (3 mm de diámetro interno y 5 cm de longitud) mediante el procedimiento descrito anteriormente en la reparación del nervio mediano. Se usan dos implantes tubulares para reparar los nervios cuando se seccionan tanto el nervio cavernoso izquierdo como derecho.

ii) Reparación del nervio cavernoso con un autoinjerto de nervio y un dispositivo de implante

25 De un paciente se extrajo un autoinjerto de un nervio sural. Para la reparación del nervio cavernoso unilateral, una longitud adecuada del injerto de nervio y de los muñones del nervio cavernoso se suturaron a los extremos de dos implantes tubulares (3 mm de diámetro interno y 5 cm de longitud) con una sola sutura 10-0. A continuación el material compuesto de nervio sural-guía del nervio se colocó en el lugar de reparación del nervio cavernoso. Para la reparación bilateral del nervio, se repitió el procedimiento sobre el lado contralateral (ya sea izquierdo o derecho) como anteriormente. Este procedimiento se realiza después de completar la prostatectomía radical mediante aproximación perineal durante el procedimiento de prostatectomía mediante aproximación retropúbica. El procedimiento completado deja una separación de 1-5 mm entre el nervio cavernoso, los muñones y el autoinjerto de nervio. La recuperación de la función eréctil se evalúa mediante un cuestionario convencional para el paciente e instrumentación para medir la función eréctil durante el sueño (Rigiscan, UroHealth Systems, Inc. Laguna Niguel, CA).

**Otras realizaciones**

35 Se han descrito una serie de realizaciones de la invención. No obstante, se entiende que se pueden introducir diversas modificaciones sin apartarse del ámbito de la invención. Por consiguiente, dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones se encuentran otras realizaciones.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo de implante que comprende una matriz tubular (12, 22, 32, 42) fabricado de un material biopolimérico, biocompatible y biorreabsorbible a base de colágeno, la matriz tubular (12, 22, 32, 42) que tiene un primer extremo y el segundo extremo; una pared de espesor uniforme y dispuesta de manera que forma crestas (15, 25, 35, 44); y un canal que está definido por la pared y que se extiende desde el primer extremo hasta el segundo extremo de la matriz tubular; **caracterizado porque** las crestas (15, 25, 35, 44) producen la apariencia de ondulaciones uniformes en la superficie de la matriz tubular (12, 22, 32, 42) y proporcionan resistencia al plegado al dispositivo de implante.
- 10 2. El dispositivo de implante de la reivindicación 1, en el que la matriz tubular (12, 22, 32, 42) tiene un diámetro interno de 0,1 mm a 10 mm, una longitud de 0,3 cm a 15 cm, y un espesor de 0,02 mm a 1 mm.
3. El dispositivo de implante de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la matriz tubular (12, 22, 32, 42) tiene un peso molecular límite de 500.000.
4. El dispositivo de implante de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la matriz tubular (12, 22, 32, 42) tiene un peso molecular límite de 100.000.
- 15 5. El dispositivo de implante de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente una pluralidad de matrices cilíndricas (27) fabricadas de un material biopolimérico, biocompatible y biorreabsorbible, en el que las matrices cilíndricas (27) están dispuestas dentro del canal y paralelas al eje longitudinal de la matriz tubular (12, 22, 32, 42); cada matriz cilíndrica (27) tiene dos extremos, una pared de espesor uniforme y dispuesta de manera que forma crestas (28), y un paso que está definido por su pared y que se extiende a lo largo de la matriz cilíndrica (27); y el paso de al menos una matriz cilíndrica (27) es de las dimensiones adecuadas para recibir el nervio a reparar.
- 20 6. El dispositivo de implante de la reivindicación 5, en el que la matriz tubular (12, 22, 32, 42) tiene un diámetro interno de 0,1 mm a 10 mm, una longitud de 0,3 cm a 15 cm, y un espesor de 0,02 mm a 1 mm; y cada matriz cilíndrica (27) tiene un diámetro interno de 0,1 mm a 2 mm, una longitud de 0,3 cm a 15 cm, y un espesor de 0,02 mm a 1 mm.
- 25 7. El dispositivo de implante de la reivindicación 6, en el que la matriz tubular (12, 22, 32, 42) tiene un diámetro interno de 0,1 mm a 10 mm, una longitud de 0,3 cm a 15 cm, y un espesor de 0,02 mm a 1 mm; y cada matriz cilíndrica (27) tiene un diámetro interno de 0,1 mm a 2 mm, una longitud de 0,3 cm a 15 cm, y un espesor de 0,02 mm a 0,5 mm.
- 30 8. El dispositivo de implante de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente una pluralidad de filamentos (37) fabricados de un material biopolimérico, biocompatible y biorreabsorbible, en el que los filamentos (37) están dispuestos dentro del canal y paralelos al eje longitudinal de la matriz tubular (12, 22, 32, 42), formando así espacios entre filamentos; y al menos un espacio entre filamentos es de las dimensiones adecuadas para recibir el nervio a reparar.
- 35 9. El dispositivo de implante de la reivindicación 8, en el que la matriz tubular (12, 22, 32, 42) tiene un diámetro interno de 0,1 mm a 10 mm, una longitud de 0,3 cm a 15 cm, y un espesor de 0,02 mm a 1 mm; y cada filamento (37) tiene un diámetro de 0,03 mm a 0,5 mm y una longitud de 0,3 cm a 15 cm.
- 40 10. El dispositivo de implante de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente una o más matrices cilíndricas porosas (46) fabricadas de un material biopolimérico, biocompatible y biorreabsorbible, en el que las matrices cilíndricas porosas (46) están dispuestas dentro del canal y paralelas al eje longitudinal de la matriz tubular (12, 22, 32, 42); y cada matriz cilíndrica (46) tiene dos extremos y al menos un paso paralelo a su eje longitudinal, que se extiende a lo largo de la matriz cilíndrica porosa (46), y es de las dimensiones adecuadas para recibir el nervio a reparar.
- 45 11. El dispositivo de implante de la reivindicación 10, en el que la matriz tubular (12, 22, 32, 42) tiene un diámetro interno de 0,1 mm a 10 mm, una longitud de 0,3 cm a 15 cm, y un espesor de 0,02 mm a 1 mm; cada matriz cilíndrica porosa (46) tiene un diámetro de 0,1 mm a 10 mm y una longitud de 0,3 cm a 15 cm; y cada matriz cilíndrica porosa (46) tiene un diámetro de 0,1 mm a 2 mm y una longitud de 0,3 cm a 15 cm.
12. El dispositivo de implante de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente moléculas bioactivas.
- 50 13. El dispositivo de implante de la reivindicación 12, en el que las moléculas bioactivas son factores de crecimiento.
14. El dispositivo de implante de la reivindicación 12, en el que las moléculas bioactivas son moléculas bioadhesivas.
15. El dispositivo de implante de la reivindicación 13, en el que los factores de crecimiento son factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos, factores de crecimiento similares a la insulina, factores de crecimiento epidérmicos, proteínas morfogenéticas óseas, factores de crecimiento nerviosos, factores neurotróficos, TGF- $\beta$ ,

factores de crecimiento derivados de plaquetas, o factores de crecimiento de células endoteliales vasculares.

16. El dispositivo de implante de la reivindicación 14, en el que las moléculas bioadhesivas son lamininas, fibronectinas, glicoproteínas adhesivas, fibrina, glicosaminoglicanos, o colágenos de adhesión celular.

5 17. El dispositivo de implante de la reivindicación 1, en el que los factores de crecimiento promueven la adhesión, el crecimiento, y la diferenciación celular.

18. El dispositivo de implante de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el dispositivo además comprende células.

19. El dispositivo de implante de la reivindicación 18, en el que las células son seleccionadas del grupo que consiste en células de Schwann, células de Sertoli, células epiteliales, células endoteliales y células tronco.

10 20. Un procedimiento de preparación de una matriz tubular con crestas (12, 22, 32, 42), que comprende:

la fabricación de una matriz tubular (12, 22, 32, 42) que tiene una pared de espesor uniforme que comprende fibras biopoliméricas a base de colágeno; el secado de la matriz tubular (12, 22, 32, 42); la humidificación de la matriz tubular (12, 22, 32, 42); el prensado de la matriz tubular (12, 22, 32, 42) a lo largo de su eje longitudinal para provocar la formación de crestas (15, 25, 35, 44) sobre su pared; y

15 la reticulación de las fibras biopoliméricas para obtener una matriz tubular con crestas (12, 22, 32, 42); **caracterizada porque** las crestas (15, 25, 35, 44) producen una apariencia de ondulaciones uniformes en la superficie de la matriz tubular (12, 22, 32, 42) y proporcionan resistencia a al plegado a la matriz tubular con crestas.

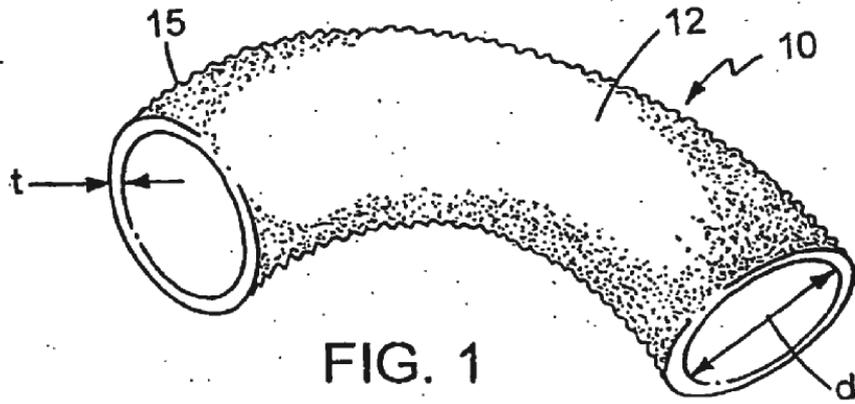


FIG. 1

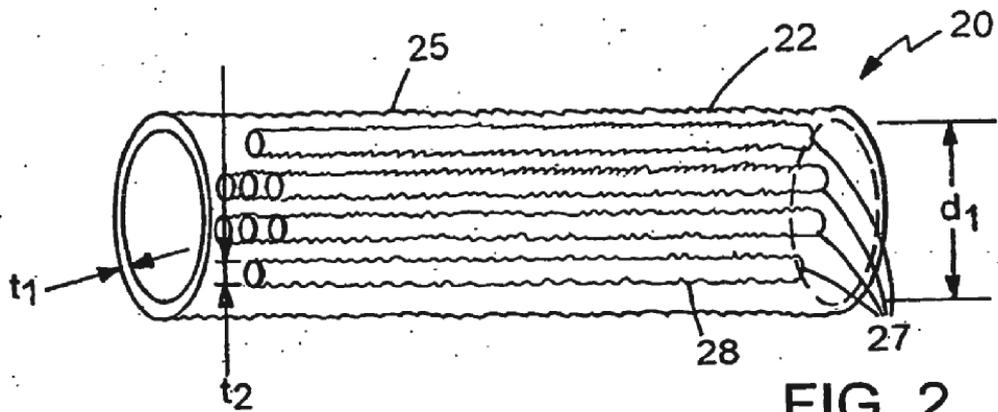


FIG. 2

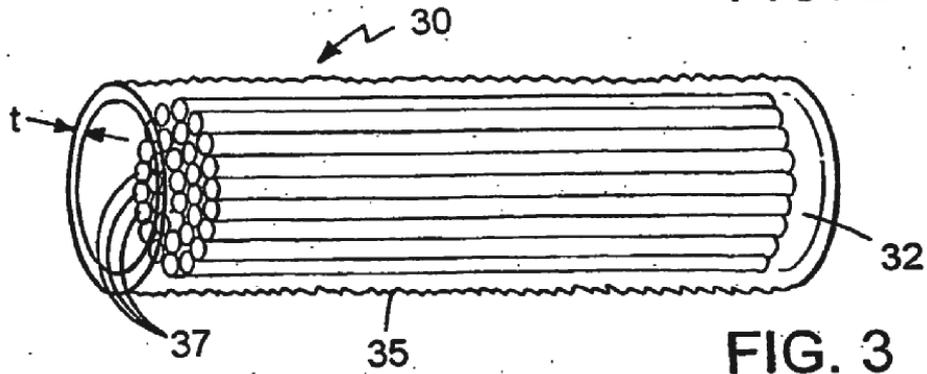


FIG. 3

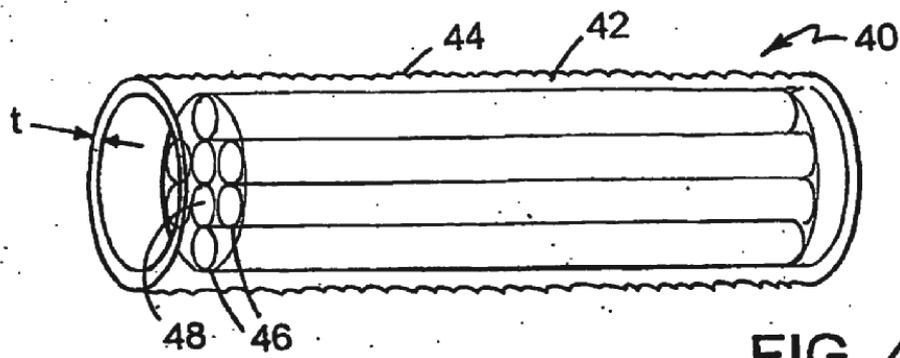


FIG. 4