

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 333**

51 Int. Cl.:

**A61B 17/11** (2006.01)

**A61B 17/00** (2006.01)

**A61L 27/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2012 PCT/IB2012/056924**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO13084137**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2012 E 12815796 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 2787900**

54 Título: **Dispositivos para la médula espinal para promover la regeneración axonal**

30 Prioridad:

**06.12.2011 US 201161567450 P**

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

**28.02.2019**

73 Titular/es:

**BIOARCTIC AB (100.0%)  
Warfvinges väg 35  
112 51 Stockholm, SE**

72 Inventor/es:

**FROSTELL, ARVID;  
MATTSSON, PER y  
SVENSSON, MIKAEL**

74 Agente/Representante:

**CAMPello ESTEBARANZ, Reyes**

ES 2 702 333 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

Dispositivos para la médula espinal para promover la regeneración axonal

### 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a dispositivos para el tratamiento de una lesión de la médula espinal (SCI) y está dirigida a dispositivos biodegradables que tienen dimensiones adoptadas para la forma, el nivel, el tamaño y las dimensiones de la materia blanca y gris de la médula espinal lesionada. Estos dispositivos deben insertarse quirúrgicamente en el lugar de la lesión para promover la regeneración y el brote de axones para puentear un espacio en la médula espinal. Los dispositivos están diseñados para proporcionar conexiones motoras, así como sensoriales desde la materia blanca a la gris entre dos extremos de la médula espinal. La invención también está dirigida a kits que comprenden una gama de dispositivos, así como a métodos para seleccionar un dispositivo óptimo para un paciente específico.

15

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Una lesión de la médula espinal se produce cuando un traumatismo o enfermedad daña la médula espinal y da como resultado una parálisis parcial o completa. El nivel de parálisis se determina por el lugar donde se produce el daño, es decir, en el cuello o en la espalda. Además de la parálisis, normalmente hay signos de pérdida sensorial, incontinencia, dolor intratable y úlceras por presión. La incidencia anual mundial de SCI se ha estimado en aproximadamente 22 por millón, con aproximadamente 2,5 millones de supervivientes que viven con parálisis inducida por SCI. A día de hoy, no existe una terapia que restaure o incluso mejore significativamente la función de la médula espinal en esos casos graves.

25

Se notificaron intentos de usar injertos de nervios periféricos para puentear los huecos de la médula espinal en ratas por Cheng et al en 1996 (Science, 273: 510). Los injertos nerviosos redirigieron las vías motoras descendentes desde la materia blanca no permisiva craneal (proximal) a la materia gris permisiva caudal (distal) y las vías ascendentes desde la materia blanca caudal hasta la gris craneal. Se agregó FGF1 para disminuir la gliosis y mejorar la regeneración axonal. Los injertos nerviosos se posicionaron en el hueco entre los dos extremos de la médula espinal y se mantuvieron en la posición correcta con adhesivo tisular. Los animales sometidos al procedimiento de reparación, es decir, la implantación de injertos nerviosos junto con FGF1, mejoraron significativamente en su función de la extremidad trasera. Las primeras mejoras se observaron unas pocas semanas después de la cirugía y continuaron durante un año de observación. Se han hecho intentos de mejorar adicionalmente los procedimientos de reparación de la médula espinal mediante el uso de imágenes de resonancia magnética (IRM) para evaluar la extensión de la lesión antes de la cirugía, véase Fraidakis et al (Experimental Neurology 188(2004)33-42). Las secciones delgadas de IRM en serie permitieron la identificación de la sustancia gris y blanca y la visualización de la formación de quistes. Después de la resección de la médula espinal lesionada, según fue necesario, se implantaron injertos de nervios intercostales autólogos y el sitio de reparación se incluyó en un adhesivo de fibrina que contenía FGF ácido.

40

Los dispositivos preformados para puentear un hueco en una médula espinal y métodos para la fabricación de los mismos, también se conocen de la técnica anterior, véase, por ejemplo, los documentos US 6.235.041 (Cheng y Olsson), US 7.163.545 (Yaszemski et al) y WO 2007/111562 (Svensson y Mattsson). Se divulgan diseños generales, y el documento WO 2007/111562 divulga el uso de técnicas para producir datos de imágenes relacionados con el tamaño y la forma del área dañada y la sección transversal de la médula espinal, pero no hay información sobre los dispositivos adoptados para el nivel, tamaño y forma de la lesión de la médula espinal y el posicionamiento y el tamaño de los canales para la conexión de la materia blanca y gris.

45

Sin embargo, a pesar de un tiempo considerable desde las divulgaciones tempranas del principio básico de conectar el trazado de los tractos en materia blanca a gris, el traslado a un método clínicamente aplicable ha estado ausente. Aún así, no hay ningún producto disponible en el mercado. La médula espinal es una parte extremadamente importante del sistema nervioso central, donde un paciente con una lesión completa se enfrenta a una pérdida permanente de la función debajo del sitio de la lesión, con consecuencias devastadoras para la calidad de vida del paciente, así como costes a largo plazo para financiar la asistencia al paciente. En muchos casos, el paciente es una persona bastante joven que ha estado involucrada en un accidente grave y tendrá que pasar el resto de su vida sin posibilidad de mejoras funcionales.

50

55

### RESUMEN DE LA INVENCION

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar dispositivos y kits mejorados para el tratamiento de una lesión de la médula espinal (SCI) y, más específicamente, para puentear una médula espinal lesionada y promover la regeneración axonal.

5

En una primera forma de realización, la invención está dirigida a un dispositivo de médula espinal para puentear una médula espinal lesionada y promover la regeneración axonal, comprendiendo el dispositivo para la médula espinal un cuerpo formado por una matriz biodegradable y biocompatible. El cuerpo incluye una superficie craneal proximal y una superficie caudal distal para su conexión a dos extremos de una médula espinal lesionada después de la extracción de una sección de la médula espinal lesionada, y tiene canales pasantes con aberturas en la superficie craneal y la superficie caudal para la conexión de las vías motoras descendentes de la materia blanca craneal a la materia gris caudal y las vías sensoriales ascendentes de la materia blanca caudal a gris craneal de los dos extremos de la médula espinal. El dispositivo para la médula espinal tiene un diámetro transversal ( $D_t$ ), un diámetro anteroposterior ( $D_a$ ) y una longitud ( $L$ ), en el que  $D_t$  está dentro de un intervalo de 9 a 13 mm y la relación diámetro anteroposterior/diámetro transversal (RAPT) está en un intervalo de 0,5 a 1,0, y en el que la posición y dimensión de los canales, el valor de RAPT y el área de la superficie craneal y/o el área de la superficie caudal del dispositivo se adoptan según la forma, nivel, dimensión de la materia blanca y gris, y el tamaño de la médula espinal lesionada para una conexión óptima entre los tractos de la médula espinal.

10

15

En otra forma de realización, la invención está dirigida a un kit de dispositivo para la médula espinal que comprende una pluralidad de dispositivos para puentear una médula espinal lesionada y promover la regeneración axonal, comprendiendo cada dispositivo un cuerpo formado por una matriz biodegradable y biocompatible con una superficie craneal proximal, y una superficie caudal, distal para la conexión a dos extremos de una médula espinal lesionada después de la extracción de una sección de la médula espinal lesionada, teniendo el cuerpo canales pasantes con aberturas en la superficie craneal y la superficie caudal para la conexión de las vías motoras descendentes de la materia blanca craneal a la materia gris caudal, y las vías sensoriales ascendentes de la materia blanca caudal a la materia gris craneal de los dos extremos de la médula espinal. Cada dispositivo del kit tiene un diámetro transversal ( $D_t$ ), un diámetro anteroposterior ( $D_a$ ) y una longitud ( $L$ ), en el que los respectivos  $D_t$  de los dispositivos respectivos en el kit se distribuyen principalmente de manera uniforme dentro de un intervalo de 9 a 13 mm y la relación respectiva del diámetro anteroposterior/diámetro transversal (RAPT) de los dispositivos respectivos en el kit está en un intervalo de 0,5 a 1,0 y en el que la posición y dimensión de los canales, el valor específico de RAPT y las áreas de la superficie craneal y/o caudal de cada dispositivo se adoptan según una forma, nivel, dimensión de materia blanca y gris, y el tamaño de una médula espinal lesionada para una conexión óptima entre los tractos de la médula espinal.

25

30

35

La presente divulgación también se refiere a un método para restaurar, o al menos restaurar sustancialmente, una médula espinal lesionada de un paciente, no formando parte el método de la invención reivindicada y que comprende las etapas de i) determinar el área de superficie de sección transversal y la relación del diámetro anteroposterior ( $D_a$ )/diámetro transversal ( $D_t$ ) (RAPT) de una sección lesionada de la médula espinal después de la resección de los extremos nerviosos según sea necesario para alcanzar el tejido sano de la médula espinal, ii) seleccionar un dispositivo para la médula espinal de acuerdo con la invención que tiene la relación diámetro anteroposterior/transversal (RAPT) determinada en i) y un área de superficie ligeramente mayor que el área de superficie de la sección transversal de la médula espinal para adaptar las dimensiones de dicha sección lesionada para una conexión óptima entre los tractos de la médula espinal, iii) opcionalmente empapar el dispositivo en una solución que comprende una o más sustancias farmacéuticamente activas, iv) posicionar los nervios autólogos periféricos en los canales pasantes, y v) implantar el dispositivo para puentear el hueco en la médula espinal o el nervio lesionado.

40

45

Los dispositivos, kits y métodos proporcionan mejoras en el tratamiento de lesiones de la médula espinal. Diversas formas de realización y estas y otras ventajas se describirán más detalladamente en la siguiente descripción detallada.

50

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La siguiente descripción detallada se entenderá más completamente a la vista de los Dibujos, en los que:

55

La Figura 1 muestra una sección transversal esquemática de una médula espinal, donde la forma "H" representa la materia gris y está rodeada por materia blanca.

La Figura 2 muestra una sección transversal esquemática de las superficies terminales de un dispositivo

para la médula espinal con canales abiertos de al menos dos diámetros diferentes para la inserción de tejido nervioso.

La Figura 3 muestra una sección transversal esquemática de las superficies terminales de un dispositivo para la médula espinal con canales abiertos de tres diámetros para la inserción de tejido nervioso superpuesto en la sección transversal de la médula espinal. Los canales A y B representan áreas en sección transversal de canal de tractos motores descendentes. Los canales C, D, E y F representan áreas en sección transversal de tractos sensoriales ascendentes. El diámetro del dispositivo es aproximadamente 1 mm más grande que el diámetro de la médula espinal que se pretende encajar.

La Figura 4 muestra una sección transversal esquemática de una forma de realización específica de un dispositivo de acuerdo con la invención.

La Figura 5 muestra vistas en perspectiva de los canales a través del cuerpo del dispositivo (10) entre la superficie del extremo craneal (11) y la superficie del extremo caudal (12) del dispositivo.

La Figura 6 ilustra la recuperación dependiente de FGF1 de los MEP bilaterales en las extremidades traseras de los animales tratados como se describe en el Ejemplo 2.

Los Dibujos se analizan con más detalle en la descripción detallada y no son limitativos de la invención como se describe.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

Los dispositivos, kits y métodos de la presente invención mejoran aún más la técnica para la reparación de una médula espinal lesionada permanentemente proporcionando dispositivos que se adoptan según el nivel neuronal y las dimensiones, la sección transversal más o menos elipsoidal de la médula espinal en el sitio de la lesión, así como la longitud del hueco, después de que los extremos de la médula espinal se hayan resecado según sea necesario. A lo largo de una sección longitudinal de la médula espinal, la cantidad de tejido blanco disminuye sucesivamente desde el extremo craneal al extremo caudal y, combinado con el grado variable de forma elipsoidal, esto requiere que el sistema de canales del dispositivo se adopte en consecuencia. Si desear queda ligado por la teoría, los presentes inventores creen que una de las razones de la falta de productos viables disponibles para tratar una lesión de la médula espinal es el hecho de que no haya ningún dispositivo disponible que tenga en cuenta estos diversos parámetros y proporcione una herramienta para la regeneración optimizada de la complicada anatomía funcional de la médula espinal. La precisión y la seguridad son factores clave a optimizar.

Diversas formas de realización de la invención se explicarán a continuación y se ilustrarán a partir de la parte torácica de la médula espinal, es decir, el nivel de T2-T12.

La sección transversal de la médula espinal humana a diferentes niveles se aproxima a una forma elíptica, donde el diámetro más ancho se conoce como el diámetro transversal,  $D_t$ , y el más estrecho se conoce como el diámetro anteroposterior,  $D_a$  (véase la Figura 1). Como se muestra en la Figura 1, la sección transversal de una médula espinal incluye una forma "H" de materia gris y está rodeada por materia blanca.

Existe evidencia de que una estrategia de regeneración requiere tejido de la médula espinal sano y funcional en ambas interfaces con el dispositivo para una regeneración eficiente. En otras palabras, si un sustrato para la regeneración se pusiera en contacto con el tejido cicatricial en la zona de la lesión, no se produciría la regeneración. El estándar de oro para determinar la extensión de una lesión de la médula espinal en la actualidad es la imagen por resonancia magnética (IRM). Desafortunadamente, la IRM no puede medir directamente la función de ese tejido de la médula espinal. La evaluación funcional de la médula espinal puede realizarse con neurofisiología, pero el uso previo de la técnica se ha restringido a la evaluación del borde craneal de la función en un paciente con SCI. En cualquier estrategia de regeneración que tenga como objetivo puentear el hueco de la médula espinal, la determinación preoperatoria del borde caudal de SCI es esencial, ya que permite calcular la distancia de regeneración esperada necesaria para alcanzar el tejido sano. Para superar este problema, se ha descrito un protocolo no invasivo recientemente desarrollado que combina IRM y neurofisiología (Frostell et al, Spinal Cord, (2012) 50:315-319) para determinar tanto la extensión funcional como la anatómica de la lesión en pacientes con SCI.

En resumen, se adquieren electromiogramas de músculos inervados por segmentos de la médula espinal por encima de la lesión (daño), en la lesión y debajo de la lesión. Todos los músculos se examinan tanto durante la activación voluntaria, así como la activación de la espasticidad de un paciente en la parte parética del cuerpo. Esto produce tres patrones distintos de potenciales de unidad motora (MUP): por encima de la lesión, se encuentran MUP normales durante la activación voluntaria y no MUP durante la activación de la espasticidad. A nivel de pérdida

nerológica, no se ven MUP y se encuentran evidencias de denervación crónica indicada por ondas agudas positivas y potenciales de fibrilación. A un número variable de segmentos por debajo del nivel de la lesión, reaparecen MUP normales, pero no durante la activación voluntaria; en su lugar, aparecen durante la activación espástica de la parte del cuerpo que ya no está en contacto con el cerebro. El número de segmentos que muestran 5 denervación se correlacionó fuertemente con la discontinuidad de la médula espinal en la IRM. Mediante el uso preoperatorio del enfoque descrito, se puede determinar la extensión exacta del hueco de SCI, tanto funcional como anatómicamente.

La invención se ilustrará a continuación mediante dispositivos que cubren un hueco completo entre los dos extremos 10 de una médula espinal lesionada, pero de acuerdo con formas de realización adicionales de la invención, puede diseñarse un dispositivo para reemplazar solo una sección lesionada de la médula espinal. En lugar de cortes perpendiculares a la longitud de la médula espinal, el cordón se corta en un plano diferente y el dispositivo está diseñado para reemplazar la parte faltante.

15 La relación entre los diámetros anteroposterior y transversal,  $D_a/D_t$ , se denomina RAPT. Los presentes inventores han encontrado ahora que los dispositivos que tienen combinaciones de diámetros transversales  $D_t$  en el intervalo de aproximadamente 9 - 13 mm, donde RAPT está dentro del intervalo de 0,5-1,0, y más específicamente dentro del intervalo de 0,6 a 0,9, satisfacen la necesidad en la mayoría de las situaciones con lesiones torácicas, considerando 20 las dimensiones de la médula espinal de la población. En una forma de realización específica, los diámetros anteroposteriores  $D_a$  están en el intervalo de aproximadamente 6-10 mm. Los dispositivos pueden dividirse aproximadamente en tres grupos: i) Redondos con un valor de RAPT que se aproxima a 1,00, es decir, 0,8-1,0, ii) Normal con un RAPT de aproximadamente 0,70-0,80, y Plano con un valor de RAPT de aproximadamente 0,50-0,70. La longitud puede variar considerablemente, pero una serie de dispositivos que tienen longitudes respectivas en el intervalo de 15-40 mm satisface esta necesidad básica en muchas situaciones. Sin embargo, los equipos para 25 moldear dispositivos para la médula espinal pueden ajustarse fácilmente a una longitud del dispositivo específica para el paciente menos habitual, si es necesario. Por consiguiente, los dispositivos de acuerdo con la presente invención pueden usarse en el tratamiento quirúrgico de la mayoría de las lesiones de la médula espinal. En particular, un kit que comprende una serie de dispositivos preformados de acuerdo con la invención, que se distribuyen de manera sustancialmente uniforme dentro de los rangos dimensionales definidos anteriormente, 30 proporciona una herramienta muy importante para el tratamiento quirúrgico. Un hospital o institución similar equipada con kits de dispositivos de acuerdo con la invención está bien preparada para el tratamiento de un paciente con una lesión de la médula espinal que se ha identificado como candidato para este tipo de tratamiento quirúrgico. Incluso si una lesión traumática completa de la médula espinal, en particular a nivel torácico, es un criterio importante para el uso de un dispositivo diseñado para reemplazar un hueco entre dos extremos completamente resacados de la 35 médula espinal, se pueden producir dispositivos alternativos para reemplazar solo una sección del área superficial según sea apropiado.

Se han sugerido varios materiales biocompatibles y/o biodegradables en la bibliografía de la técnica anterior para su uso como implantes en diversas partes del cuerpo, incluido el uso para la fabricación de dispositivos de la médula 40 espinal, y son adecuados para su uso en los presentes dispositivos. Los ejemplos de dichos materiales son adhesivo de fibrina, polímeros de ácido poli-L-láctico (PLA), polímeros de ácido poli(láctida-co-glicólido) (PLGA), polímeros de ácido poli-glicólico (PGA), policaprolactonas y sulfato de calcio, por mencionar algunos. Las funciones importantes del material sirven para proporcionar una matriz estable suficiente para la manipulación de los canales nerviosos y proporcionar la liberación lenta deseada de medicamentos de diversos tipos, a administrar en el sitio para la cirugía, 45 en particular los factores de crecimiento. Por lo tanto, incluso si la biodegradación es un proceso más o menos continuo, la matriz debe permanecer durante un tiempo suficiente para que los extremos nerviosos crezcan juntos para una unión lo suficientemente firme como para resistir las fuerzas mecánicas debidas a los movimientos del paciente. Para la liberación lenta, la matriz es preferiblemente porosa de manera que proporcione una superficie suficiente para la adsorción/absorción de las sustancias a administrar.

50 La elección primaria, en la actualidad, del material para la producción de dispositivos de la médula espinal de acuerdo con la presente invención, es sulfato de calcio  $\alpha$  hemihidrato, que tiene una larga historia de uso clínico y se ha demostrado que es bien tolerado con rapidez y reabsorción completa de los productos de degradación, sin ninguna respuesta inflamatoria significativa. Además, se ha utilizado como vehículo para FGF, antibióticos y 55 fármacos de moléculas pequeñas, es decir, sustancias del tipo que también se pueden usar en relación con la implantación de dispositivos para la médula espinal. La invención se ilustrará, a continuación, mediante una forma de realización en la que se utiliza sulfato de calcio  $\alpha$  hemihidrato para la fabricación del dispositivo, pero, por supuesto, se pueden usar otros materiales conocidos por un experto en la técnica.

Un dispositivo de acuerdo con un aspecto de la invención se caracteriza por un cuerpo "cilíndrico" con una sección transversal más o menos elipsoide y superficies terminales como se indica por los diversos valores de RAPT analizados anteriormente. El dispositivo está hecho de un material biocompatible y biodegradable, que tiene canales de guía nerviosa que están abiertos, según se entregan, o se pueden abrir opcionalmente en relación con la preparación final para la cirugía. Un kit de dispositivos de acuerdo con la invención comprende un conjunto de dispositivos con dimensiones distribuidas de manera sustancialmente uniforme dentro de los intervalos definidos anteriormente. Con un kit de este tipo, un hospital está bien equipado para manipular la mayoría de los candidatos para este tipo de tratamiento. De acuerdo con una forma de realización adicional de la invención, pueden proporcionarse kits que cubren un intervalo de dimensiones más estrecho. En una forma de realización, se elige un kit estrecho de este tipo después de las determinaciones prequirúrgicas iniciales de las dimensiones, mientras que la elección final se realiza inmediatamente antes del implante, es decir, durante la cirugía, cuando se ha creado el hueco final en la médula espinal y las dimensiones más exactas se pueden medir *in situ*. Basándose en las mediciones prequirúrgicas iniciales, se puede seleccionar un kit específico para el paciente y listo para el procedimiento de implante final, que comprende la selección del dispositivo, el empapamiento en las soluciones apropiadas, y la introducción de tejido nervioso en los canales inmediatamente antes del implante.

En situaciones con solo una sección parcialmente lesionada y extraída de la médula espinal, el dispositivo está diseñado para cubrir un hueco que es solo una sección (fracción) de la superficie terminal "cilíndrica", donde estas secciones (fracciones) incluso pueden ser diferentes en las dos superficies terminales.

De acuerdo con una forma de realización para la fabricación de dispositivos de acuerdo con la invención, se usan moldes de acero "cilíndricos". Los moldes tienen preferiblemente dos placas terminales elipsoides separadas por una distancia  $h$  que corresponde a la longitud del dispositivo a producir. Para la creación de canales de guía nerviosa en el dispositivo, se utilizan varias estructuras transversales que abarcan el interior entre las dos placas terminales elipsoides durante el moldeo. Cuando se extraen las estructuras pasantes, se crean los canales. El extremo de cada canal se coloca en una ubicación específica en cada superficie terminal para un contacto óptimo entre la materia blanca y gris. Los canales pueden tener la misma sección transversal en toda la longitud, es decir, entre las dos superficies terminales, pero también pueden tener una forma de embudo para conectar el tejido nervioso gris y blanco de la manera más eficaz posible en los dos extremos. En una forma de realización de la invención, el área de sección transversal a conectar a la materia blanca es más grande que el área de sección transversal a conectar a la materia gris.

Los ejemplos de tales estructuras pasantes son hilos, por ejemplo, hilos de sutura, o tubos que se fijan entre posiciones específicas en las superficies terminales del molde definidas por la topografía de las sustancias blancas y grises en la médula espinal.

En una forma de realización específica para fabricar un dispositivo, se montan moldes cilíndricos de acero en una fijación del molde con placas terminales de una dimensión elipsoide deseada para adaptarse a la forma neuroanatómica de una médula espinal resecada. Se insertan polímeros, por ejemplo, politetrafluoroetileno (PTFE), tubos o hilos entre la placa terminal superior y la placa terminal inferior, abarcando así el interior del molde y formando los canales para el posterior posicionamiento de los injertos de nervio. El polvo de sulfato de calcio  $\alpha$  hemihidrato (u otro material biodegradable y biocompatible) se mezcla con agua para inyección en proporciones adecuadas, por ejemplo, 1:0,30 (p/v), y se inyecta en el molde. Durante el ajuste, el molde vibra para eliminar las burbujas de aire de la pasta de sulfato de calcio. Después de aproximadamente 1 hora de ajuste a temperatura ambiente, el dispositivo se libera del molde. El moldeo genera un dispositivo para la médula espinal compuesto de sulfato de calcio dihidrato ( $\text{CaSO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ ) según se determina por el análisis de difracción de rayos X. Los hilos o tubos se extraen en algún momento y se forman canales para posicionar los injertos de nervios periféricos. Esto se puede hacer en la etapa de fabricación o justo antes de la implantación. Al usar tubos con diferentes dimensiones, los canales para posicionar los nervios periféricos se pueden adoptar para una conexión óptima entre los tractos de la médula espinal de diversas dimensiones y en diferentes niveles vertebrales, después del implante y el crecimiento del nervio. El dispositivo preformado puede proporcionarse al equipo quirúrgico con canales abiertos o con canales que se abren mediante la extracción de las estructuras pasantes (hilos o tubos), por ejemplo, tirando de la estructura fuera del dispositivo, como una etapa en la preparación final para la cirugía. En una forma de realización específica, los dispositivos se entregan con canales abiertos y cada uno de los canales abiertos comprende un hilo delgado que luego se puede usar para tirar de los nervios periféricos hacia el canal. El dispositivo se equipa fácilmente con tales hilos cuando se retira la estructura pasante. También están disponibles otras formas de insertar nervios periféricos en los canales, por ejemplo, por succión.

Se sabe que los factores de crecimiento, por ejemplo, FGF1, desempeñan un papel importante en la regeneración

- nerviosa y la curación nerviosa y uno o más factores de crecimiento, así como otros componentes farmacéuticamente activos, se administran opcionalmente en el sitio de implante de un dispositivo para la médula espinal de acuerdo con la invención. Dicha administración se puede realizar de muchas maneras diferentes, por ejemplo, proporcionando los componentes adsorbidos o absorbidos al dispositivo. En particular, con dispositivos
- 5 porosos o al menos parcialmente porosos, está disponible un área superficial suficiente para puentear el uno o más componentes. De acuerdo con un método para usar el dispositivo de la invención, el dispositivo antes del implante se pone en contacto con una solución acuosa que comprende el componente o un cóctel de componentes, por ejemplo, empapando el dispositivo en la solución durante un periodo de tiempo determinado, por ejemplo, 10-50 ml.
- 10 Una solución estándar de este tipo puede comprender uno o más componentes seleccionados de los siguientes grupos de sustancias: FGF1, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), factor neurotrófico (NGF), factor neurotrófico ciliar (CNTF), Condroitinasa ABC, antagonistas del flujo de calcio que aumentan la regeneración, por ejemplo, nimodipina, peptidasas, S-ARNm, macrófagos autólogos activados, macrófagos de donantes, células envoltoras olfativas, células madre autólogas, progenitores
- 15 oligodendrocíticos, células de Schwann, cortisona, inhibidores de la angiogénesis, eritropoyetina, inactivadores de Rho (por ejemplo, Cethrin), antibióticos de amplio espectro (por ejemplo, Minociclina), Riluzol y antagonistas fisiológicos para el receptor NMDA, por ejemplo, magnesio. Varios componentes adicionales pueden ser importantes, por ejemplo, injertos de nervios periféricos pre-degenerados, EGF, NT-3, PDGF, IGF1, insulina, bFGF, HGF, inhibidor de calpaína, inhibidor hematopoyético, células madre pluripotentes inducidas, células madre neuronales, células madre embrionarias, células madre mesenquimáticas, Anti Nogo, antagonista Rho, PEG y/o EPO.

- Para cargar el dispositivo con una cantidad eficaz de FGF1, por ejemplo, el dispositivo se empapa en una solución que comprende aproximadamente 0,005-50 microgramos/ml de FGF1 durante aproximadamente 0,5-5 horas. En un
- 25 ejemplo, la concentración de la solución es de 0,5 microgramos/ml y el dispositivo se empapa durante 1 hora en una solución de 30 ml. En formas de realización adicionales, para un efecto aún mejor del FGF1, el FGF1 se mezcla con heparina que se une y activa FGF1, por ejemplo, a una relación molar de aproximadamente 1:100. Una dosis adecuada del FGF1 activado por heparina a administrar por el dispositivo está en el intervalo de 0,01-100 ng/mg de dispositivo, más específicamente, 0,1-10 ng/mg de dispositivo, o más específicamente, 0,5-5 ng/mg de dispositivo, y
- 30 en particular aproximadamente 1 ng/mg de dispositivo. Después del implante, el dispositivo entregará el componente o componentes activos durante unas pocas semanas, y la cantidad principal se administrará en unos pocos días.

- Antes del implante, los nervios periféricos se colocan en los canales abiertos del dispositivo. Esto se puede hacer tirando de un nervio en cada uno de los canales. El nervio puede ser un nervio periférico autólogo (tomado del
- 35 paciente), pero también puede ser tejido nervioso artificial producido por el cultivo de células nerviosas, preferiblemente de células nerviosas extraídas del paciente. Después de cargar el dispositivo con una solución estándar de componentes farmacéuticamente activos o un cóctel diseñado para un paciente específico, se aplica tejido nervioso en cada uno de los canales y el dispositivo está listo para el implante.

- 40 Para crear vías motoras descendentes de la materia blanca craneal (proximal) a la materia gris caudal (distal) sobre el hueco entre los dos extremos de la médula espinal y las vías sensoriales ascendentes de la materia blanca caudal (distal) a gris craneal (proximal), el dispositivo está equipado con varios canales pasantes. Para obtener una combinación apropiada de vías en las dos direcciones, al menos algunos de los canales pueden ser no lineales. En una forma de realización, el dispositivo tiene un primer conjunto de canales que tienen un primer diámetro y un
- 45 segundo conjunto de canales que tienen un segundo diámetro, donde el primer diámetro es mayor que el segundo diámetro, como se ilustra por los canales A, B, C, D, E y F en la Figura 2. En una forma de realización, los canales A tienen un primer diámetro en el intervalo de 2,0-2,9 mm, y uno o más de los canales B, C, D, E y F tienen un segundo diámetro en el intervalo de 1,1-1,6 mm.

- 50 En formas de realización adicionales, el dispositivo de médula espinal de acuerdo con la invención comprende los canales A, B, C, D, E y F posicionados como se muestra en la Figura 2, o comprende los canales A, B, C, D, E y F posicionados como se muestra en las Figuras 3 y 5. En una forma de realización adicional, el dispositivo de médula espinal de acuerdo con la invención comprende los canales A, B, C, D, E y F posicionados y relativamente dimensionados como se muestra en las Figuras 3 y 5. En una forma de realización específica como se muestra en la
- 55 Figura 3, el dispositivo comprende un tercer conjunto de canales (B, C, D y F) que tienen un diámetro más corto que el primer conjunto de canales (A) y el segundo conjunto de canales (E). En una forma de realización más específica, los canales A tienen un primer diámetro en el intervalo de 2,0-2,9 mm, los canales E tienen un segundo diámetro en el intervalo de 1,1-1,6 mm, y los canales B, C, D y F tienen un tercer diámetro de 0,5-0,9 mm. En la Figura 4 se muestra una forma de realización más específica. Se pueden introducir uno o más conjuntos adicionales de canales

en otras formas de realización. En todas las figuras, solo los canales en el lado izquierdo del plano de simetría están marcados, pero las designaciones dadas son relevantes también para los canales correspondientes en el lado derecho.

5 La posición y el diámetro de los canales pasantes en cada una de las superficies terminales del dispositivo es importante para obtener las mejores condiciones para guiar los tractos longitudinales importantes sobre el hueco de la médula espinal. Los inventores han encontrado que, de acuerdo con la invención, estas condiciones pueden obtenerse mediante 12 canales, posicionándose los canales como se ilustra en la Figura 2 o como se ilustra en la Figura 3.

10

Es deseable usar la mayor área de superficie posible en los canales del tracto de la médula espinal, pero al mismo tiempo, la pared de cada canal debe ser lo suficientemente gruesa para no aplastarse durante la fabricación y las manipulaciones antes de la implantación. El requisito a este respecto puede variar dependiendo del material utilizado y el método de fabricación. Los inventores han descubierto que un espesor de pared preferido, en particular con el sulfato de calcio  $\alpha$  hemihidrato usado en la forma de realización que ilustra la invención, es de aproximadamente 0,3 mm o algo mayor. Los canales A tienen un diámetro en el intervalo de 2,0-2,9 mm, los canales B, C, D y F tienen un diámetro en el intervalo de 0,6-0,9 mm y los canales E tienen un diámetro en el intervalo de 1,1-1,6 mm. La posición en cada superficie de los canales se ilustra en las Figuras 2 y 3 de acuerdo con formas de realización específicas de la invención.

20

Preferiblemente, los canales que crean la vía motora descendente de la materia blanca en el lado craneal (proximal) a la materia gris en el lado caudal (distal), tienen una conexión sustancialmente del 100% a la materia blanca en el lado proximal, "la entrada del canal motor". En el lado de salida del motor caudal (distal), el porcentaje de la superficie del canal que se conecta a la materia gris es de más del 50%, por ejemplo, en el intervalo del 50-60%, o preferiblemente del 50-70%. De acuerdo con una forma de realización donde se usa el tipo de canal de canales analizado anteriormente, se puede lograr un porcentaje aún mayor, por ejemplo, superior al 60%, 70%, 80% o 90%.

25

Los canales que crean la vía sensorial ascendente de la materia blanca en el lado caudal (distal) a la materia gris en el lado craneal (proximal) preferiblemente tienen sustancialmente una conexión del 100% con la materia blanca en el lado distal. Al menos el 60%, por ejemplo, en el intervalo del 60-80% de las aberturas del canal conectan la materia gris en el lado proximal. Este porcentaje puede aumentarse en formas de realización con modificación adecuada de las dimensiones del canal, en particular canales en forma de embudo.

30

Mediante el uso de los tractos funcionales de la materia blanca, se ha encontrado que con el presente diseño del sistema de canales es posible obtener una buena función incluso si el área total de materia blanca en el lado craneal (proximal) conectado a los canales motores descendentes es baja. Este porcentaje de materia blanca cubierta es superior al 10% y, en particular, superior al 15%, por ejemplo, cubriendo un intervalo del 15-30% en una forma de realización de la invención.

35

El porcentaje correspondiente de áreas de canal conectadas a la materia blanca sensorial ascendente en el lado caudal (distal) es de al menos el 5%, preferiblemente mayor del 10%, por ejemplo, en el intervalo del 10-20% en una forma de realización de la invención.

40

De acuerdo con una forma de realización de la invención, se proporcionan kits que comprenden una serie de dispositivos que cubren un número deseado de dimensiones alternativas. Un ejemplo de un kit de este tipo comprende aproximadamente 10 dispositivos con diferentes dimensiones y configuraciones de la superficie terminal, es decir, diseños, y cubrirá el mayor número de alternativas de sección transversal en el ejemplo torácico. En una forma de realización adicional, para cada una de estas configuraciones de superficie terminal o diseños, se producen dispositivos con diferentes longitudes. En una forma de realización, se proporcionan al menos dos dispositivos que tienen las mismas dimensiones  $D_t$ ,  $D_a$ , RAPT y Diámetro de canal y diferentes longitudes L. En otra forma de realización, para cada configuración o diseño, se proporcionan al menos dos dispositivos que tienen diferentes longitudes L. En otra En la forma de realización, se proporcionan dispositivos de 6 longitudes diferentes para cada configuración de superficie o diseño, por lo que un ejemplo de un kit de este tipo que tiene diez diseños de superficie terminal diferentes contiene 60 dispositivos. De nuevo, se debe enfatizar que esto es solo un ejemplo de un kit de dispositivo de acuerdo con la invención.

45

50

55

A continuación, se da un ejemplo de áreas de sección transversal y diámetros de canal de un kit que comprende dispositivos de acuerdo con la invención, que satisfacen la necesidad básica de un hospital de dispositivos para la selección en la preparación para el implante en una situación de lesión torácica. Cada uno de estos diseños de

dispositivos está dotado de diversas longitudes, por ejemplo, en el intervalo de 15-40 mm. Con 6 longitudes para cada uno, distribuidas uniformemente dentro del intervalo, un kit típico comprende en total aproximadamente 60 dispositivos (dimensiones en mm):

Diseño N.º	D <sub>t</sub>	D <sub>a</sub>	RAPT	Diámetro del canal		
				A	E	B,C,D,F
1	9,25	7,83	0,85	2,00	1,10	0,60
2	10,40	8,78	0,84	2,30	1,20	0,70
3	11,56	9,74	0,84	2,60	1,40	0,80
4	9,00	6,92	0,77	2,00	1,10	0,60
5	10,20	7,80	0,76	2,30	1,20	0,70
6	11,40	8,69	0,76	2,60	1,40	0,80
7	12,60	9,57	0,76	2,90	1,60	0,90
8	9,83	6,61	0,67	2,00	1,10	0,60
9	11,18	7,53	0,67	2,30	1,20	0,70
10	12,58	8,45	0,67	2,60	1,40	0,80

- 5 En este ejemplo, el kit comprende 10 dispositivos con diferentes dimensiones y configuraciones de área superficial, es decir, diseños. Sin embargo, la cantidad de dispositivos en un kit, por supuesto, puede ser diferente dependiendo de la ambición de cubrir los huecos con diferentes configuraciones.

Después del diagnóstico, basado en los resultados de la IRM, que proporciona una estimación aproximada de las dimensiones anteroposterior y transversal de la lesión de la médula espinal para ser un candidato para el implante de la médula espinal, los extremos de la médula espinal se resecan según sea necesario. Se determinan las dimensiones de la superficie, es decir, D<sub>t</sub> y D<sub>a</sub>, y la longitud L del hueco entre los dos extremos de la médula espinal. Esto se puede hacer de muchas maneras diferentes, y se usan preferiblemente *in situ* una serie de simulaciones con un amplio rango de dimensiones (D<sub>t</sub>, D<sub>a</sub> y L) para esta determinación. Se selecciona un dispositivo con la misma forma, pero con un diámetro de aproximadamente 1 mm más grande.

El dispositivo se pone en contacto con la solución que comprende uno o más componente farmacéuticamente activo a administrar en el sitio de la cirugía, por ejemplo, FGF1 activado por heparina. En la siguiente etapa, se introduce tejido nervioso en todos los canales del dispositivo, y luego se implanta el dispositivo.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

- 25 Este ejemplo evalúa un dispositivo de sulfato de calcio biodegradable con rhFGF1 activado con heparina para el tratamiento de la lesión de la médula espinal en ratas.

Los dispositivos para SCI fabricados a partir de sulfato de calcio  $\alpha$  hemihidrato con 12 canales con una geometría similar a la mostrada en la Figura 5 se cargaron con rhFGF1 activado con heparina. Los animales de ensayo, ratas Sprague Dawley, se asignaron a 5 grupos de estudio. La laminectomía se realizó en todos los animales independientemente del grupo de estudio. La médula espinal de los grupos de control se seccionó (grupo 1, control negativo) o se dejó intacta (grupo 2, control positivo). Las médulas espinales de las ratas de los grupos 3-5 se seccionaron y el tejido de la médula espinal extirpado se reemplazó por dispositivos que contenían injertos de nervios. Los dispositivos para SCI empleados para el grupo de estudio 4 se empaparon en 500  $\mu$ g/ml de rhFGF1 activado con heparina (rhFGF1:heparina, 1:1, p/p). Para el grupo de estudio 5, los dispositivos para SCI se empaparon en 50  $\mu$ g/ml de rhFGF1 activado con heparina. Debido a la autofagia, algunos animales tuvieron que sacrificarse antes del final del estudio de 20 semanas. Los animales sacrificados antes de la semana 20 estaban distribuidos uniformemente entre los grupos.

40 Antes del sacrificio, se midieron los potenciales evocados motores (MEP) en las extremidades posteriores de las ratas. La función motora de las ratas se evaluó semanalmente durante el periodo de vida del estudio. Todos los animales tratados con el dispositivo para SCI empapado en 500 o 50  $\mu$ g/ml de rhFGF1 activado por heparina (grupos 4 y 5) mostraron puntuaciones MEP positivas en ambas extremidades posteriores a las 20 semanas (intervalo 17-23 semanas) después de la cirugía. Los animales con resección de la médula espinal solamente no demostraron ninguna señal de MEP positiva bilateral. Para verificar que la señal estaba mediada por axones regenerados, la médula espinal se volvió a lesionar y se realizó una segunda medición. Ninguno de los animales re-lesionados presentó MEP positivos.

**Ejemplo 2**

Este ejemplo evalúa el hallazgo de dosis de rhFGF1 activado con heparina administrado en un dispositivo biodegradable de sulfato de calcio para el tratamiento de una lesión de la médula espinal en ratas.

5

Se usó el mismo tipo de dispositivos que en el Ejemplo 1. Cada dispositivo se empapó en solución de rhFGF1 activado con heparina (FGF1:heparina, relación molar 1:100) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se empleó una solución de heparina sin conservantes (10 000 IE/ml de H<sub>2</sub>O, Leo Pharma Denmark). Los dispositivos se empaparon en 50 µg/ml, 0,5 µg/ml, 0,005 µg/ml y 0 µg/ml de concentraciones de rhFGF1 activado con heparina correspondientes a una dosis de 45, 0,9, 0,01 y 0 ng/mg de dispositivo (basándose en la solución de captación y adsorción).

La recuperación dependiente de FGF1 de los MEP bilaterales en las extremidades posteriores de los animales tratados se ilustra en la Figura 6. Todos los animales mostraron MEP no detectables en las extremidades posteriores 1 semana después de la cirugía, mientras que ya después de 2 semanas se registraron los MEP positivos. Los resultados indican que una dosis eficaz de rhFGF1 activado con heparina en el dispositivo divulgado en el tratamiento de SCI completa en ratas se logra con una concentración de al menos 0,5 µg/ml de solución de rhFGF1 activado con heparina (que produce 0,9 ng de rhFGF1 activado con heparina/mg de dispositivo).

20 **Ejemplo 3**

Implante de dispositivos para SCI cargados con rhFGF1 activado con heparina con injertos de nervios periféricos en cerdos - desarrollo de la técnica operativa y estudio de seguridad limitado

25 Los dispositivos para SCI clínicos, como se ilustra en la Figura 5, de una altura de 15 mm y que tienen una sección transversal ovalada de 9,0-6,9 mm, que comprende 12 canales para el posicionamiento del injerto de nervio están producidos a partir de sulfato de calcio α hemihidrato con esterilización posterior.

Cada dispositivo se coloca en 30 ml de una solución de remojo que consiste en 5 µg/ml de rhFGF1, 80 µg/ml de gentamicina, NaPO<sub>4</sub> 10 mM, NaCl 150 mM, EDTA 0,3 mM a pH 7 durante 1 hora para permitir que la solución se adsorba en el dispositivo. La concentración de heparina es de 430 µg/ml y la relación rhFGF1:heparina 1:100 (molar).

35 Los animales son hembras de cerdo Landrace. Después de 10 días de aclimatación, el cerdo se anestesia con una combinación de fentanilo, midazolam y propofol y se prepara para la cirugía. Durante el procedimiento quirúrgico, la anestesia intravenosa se mantiene con fentanilo 0,004 mg/kg/h, midazolam 0,5 mg/kg/h y propofol 3 mg/kg/h. La preparación para la cirugía comprende la desinfección de las áreas sometidas a cirugía, en combinación con un tratamiento con antibióticos.

40 Se realiza una incisión por encima de los grandes vasos en el cuello y se explora la vaina vascular. Se inserta un catéter venoso central y se asegura en la vena yugular para la infusión de líquidos y la administración de medicamentos de cuidados intensivos si es necesario.

45 El cerdo se coloca con la espalda hacia arriba. Se hace una incisión sobre la médula espinal torácica y se realiza una laminectomía. Se hace una incisión en la duramadre y se expone la médula espinal. Se reseca un segmento lo suficientemente grande como para ajustar el dispositivo para SCI de la médula espinal torácica inferior.

Se realiza una incisión en la extremidad posterior inferior donde, después de los nervios, se exponen y se resecan los dispositivos adecuados para la SCI. Los nervios se recortan en las dimensiones adecuadas para su inserción en el dispositivo para SCI, que se ha empapado en la solución de rhFGF1 durante una hora. Posteriormente, se extraen los nervios periféricos a través de los 12 canales del dispositivo. Las terminaciones nerviosas se recortan en la superficie del dispositivo y el dispositivo se inserta en el hueco de la médula espinal de tal manera que el indicador en el dispositivo es dorsal y craneal. Posteriormente, el dispositivo para SCI se une a los muñones de la médula espinal. La duramadre está cerrada, así como las capas musculares y la piel.

55

En los cinco días disponibles para observación, el dispositivo está parcialmente adherido a la médula espinal.

Las formas de realización y ejemplos específicos expuestos en la presente memoria descriptiva son de naturaleza ilustrativa y no limitan el alcance de la invención definida por las presentes reivindicaciones. Aunque los expertos en

la técnica pueden pensar en diversos aspectos de los dispositivos y kits divulgados tras la lectura de la memoria descriptiva, la presente invención incluye dichas modificaciones y está limitada solo por el alcance de las reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo para la médula espinal para puentear una médula espinal humana lesionada y promover la regeneración axonal, comprendiendo el dispositivo para la médula espinal un cuerpo formado por una matriz biocompatible y biodegradable, incluyendo el cuerpo una superficie craneal proximal y una superficie caudal distal para su conexión a dos extremos de una médula espinal lesionada después de la extracción de una sección de médula espinal lesionada; teniendo el cuerpo dos conjuntos de canales pasantes A, B, C, D, E y F con aberturas en la superficie craneal y la superficie caudal para la conexión de vías motoras descendentes de la materia blanca caudal a gris caudal y vías sensoriales ascendentes de la materia blanca caudal a gris craneal de los dos extremos de la médula espinal;
- 5 **caracterizado por que** el dispositivo para la médula espinal tiene un diámetro transversal (Dt), un diámetro anteroposterior (Da) y una longitud (L); en el que Dt está dentro de un intervalo de 9 a 13 mm y la relación diámetro anteroposterior/diámetro transversal (RAPT) está en un intervalo de 0,5 a 1,0; y **por que**:
- 10 (a) los dos conjuntos de canales A-F se disponen simétricamente en cada una de la superficie craneal y la superficie caudal del dispositivo;
- 15 (b) en la superficie craneal, cuando el dispositivo se utiliza para puentear una médula espinal humana lesionada:
- 20 - los canales A están adaptados para posicionarse en los funículos laterales opuestos y los cuernos posteriores opuestos adyacentes,
- los canales B están adaptados para posicionarse en la materia blanca en los extremos de los cuernos anteriores opuestos,
- 25 - los canales C están adaptados para posicionarse en la materia gris en los extremos de los cuernos posteriores opuestos,
- los canales D están adaptados para posicionarse en los cuernos posteriores, entre los canales C y los cuernos laterales,
- los canales E están adaptados para posicionarse en los cuernos posteriores, entre los canales D y los cuernos laterales, y
- 30 - los canales F están adaptados para posicionarse en los cuernos anteriores, entre los canales B y los cuernos laterales;
- (c) en la superficie caudal, cuando el dispositivo se utiliza para puentear una médula espinal humana lesionada:
- 35 - los canales A están adaptados para posicionarse en las uniones del cuerno anterior respectivo, el cuerno posterior y la materia gris intermedia,
- los canales B están adaptados para posicionarse en la materia gris en los extremos de los cuernos anteriores opuestos y en los funículos anteriores opuestos adyacentes a los extremos de los cuernos anteriores respectivos,
- 40 - los canales C están adaptados para posicionarse en los funículos posteriores opuestos y entre los extremos de los cuernos posteriores opuestos,
- los canales D están adaptados para posicionarse en los funículos posteriores opuestos y entre los canales C opuestos,
- 45 - los canales E están adaptados para posicionarse en los funículos posteriores opuestos y entre las aberturas para los canales D y la materia gris intermedia, y
- los canales F están adaptados para posicionarse en los funículos laterales opuestos y adyacentes a los funículos anteriores respectivos; y
- 50 (d) los canales A tienen un diámetro en un intervalo de 2,0-2,9 mm, y:
- (i) uno o más de los canales B, C, D, E y F tienen un diámetro en un intervalo de 1,1-1,6 mm, o
- (ii) los canales E tienen un diámetro en un intervalo de 1,1-1,6 mm, y los canales B, C, D y F tienen un diámetro en un intervalo de 0,5-0,9 mm;
- 55 haciendo que el dispositivo sea adecuado para puentear una médula espinal humana lesionada y promover la regeneración axonal.
2. Un dispositivo para la médula espinal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Da está en el

intervalo de 6-10 mm.

3. Un dispositivo para la médula espinal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que RAPT está en el intervalo de 0,6-0,9.

5

4. Un dispositivo para la médula espinal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que L está en el intervalo de 15-40 mm.

5. Un kit de dispositivo para la médula espinal, que comprende una pluralidad de dispositivos de acuerdo con la reivindicación 1, adoptándose cada uno de los dispositivos respectivos para una médula espinal lesionada de diferente dimensión, en el que los respectivos Dt de los dispositivos respectivos en el kit se distribuyen principalmente de manera uniforme dentro de un intervalo de 9 a 13 mm y la relación respectiva del diámetro anteroposterior/diámetro transversal (RAPT) de los dispositivos respectivos en el kit se distribuyen dentro de un intervalo de 0,5 a 1,0.

15

6. Un kit de dispositivo para la médula espinal de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende al menos 10 dispositivos para la médula espinal, teniendo cada uno una sección transversal con canales A, B, C, D, E y F, en el que al menos 10 dispositivos para la médula espinal tienen respectivamente los siguientes diseños de dimensión:

Diseño N.º	Dt	Da	RAPT	Diámetro del canal		
				A	E	B, C, D, F
1	9,25	7,83	0,85	2,00	1,10	0,60
2	10,40	8,78	0,84	2,30	1,20	0,70
3	11,56	9,74	0,84	2,60	1,40	0,80
4	9,00	6,92	0,77	2,00	1,10	0,60
5	10,20	7,80	0,76	2,30	1,20	0,70
6	11,40	8,69	0,76	2,60	1,40	0,80
7	12,60	9,57	0,76	2,90	1,60	0,90
8	9,83	6,61	0,67	2,00	1,10	0,60
9	11,18	7,53	0,67	2,30	1,20	0,70
10	12,58	8,45	0,67	2,60	1,40	0,80

20

7. Un kit de dispositivo para la médula espinal de acuerdo con la reivindicación 6, en el que se proporcionan al menos dos dispositivos que tienen las mismas dimensiones Dt, Da, RAPT y Diámetro del canal y diferentes longitudes L.

8. Un kit de dispositivo para la médula espinal de acuerdo con la reivindicación 7, en el que, para cada Diseño 1-10, se proporcionan al menos dos dispositivos que tienen diferentes longitudes L.

9. Un kit de dispositivo para la médula espinal de acuerdo con la reivindicación 7, en el que, para cada Diseño 1-10, se proporcionan al menos seis dispositivos que tienen diferentes longitudes L.

30

10. Un kit de dispositivo para la médula espinal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-9, en el que cada uno de los dispositivos tiene una longitud L en el intervalo de 15-40 mm.

11. Un método para proporcionar un dispositivo para restaurar, o al menos restaurar sustancialmente, una médula espinal lesionada de un paciente, que comprende las etapas de

35

i) determinar el área de la superficie de sección transversal y la relación del diámetro anteroposterior (Da)/diámetro transversal (Dt) (RAPT) de una sección lesionada de la médula espinal después de la resección de los extremos nerviosos según sea necesario para alcanzar el tejido sano de la médula espinal, y

40

ii) seleccionar un dispositivo para la médula espinal de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la relación del diámetro anteroposterior (Da)/diámetro transversal (Dt) determinada en i) y un área de superficie de sección transversal ligeramente más grande que el área superficial de sección transversal de la médula espinal determinada para ajustar las dimensiones de dicha sección lesionada para una conexión óptima entre el tejido sano de los tractos de la médula espinal.

45

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el dispositivo se empapa en una solución que

comprende FGF1.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el dispositivo se empapa en una solución que comprende una o más sustancias farmacéuticamente activas.

5

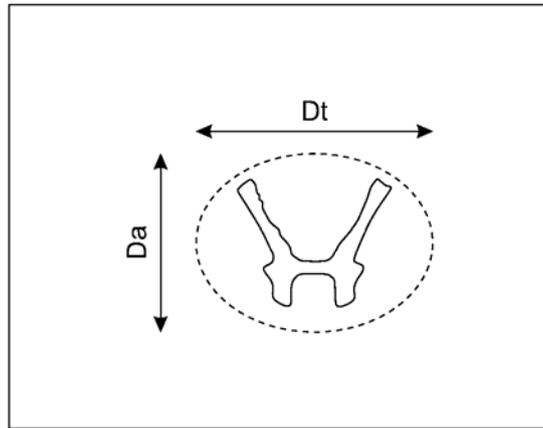


FIG. 1

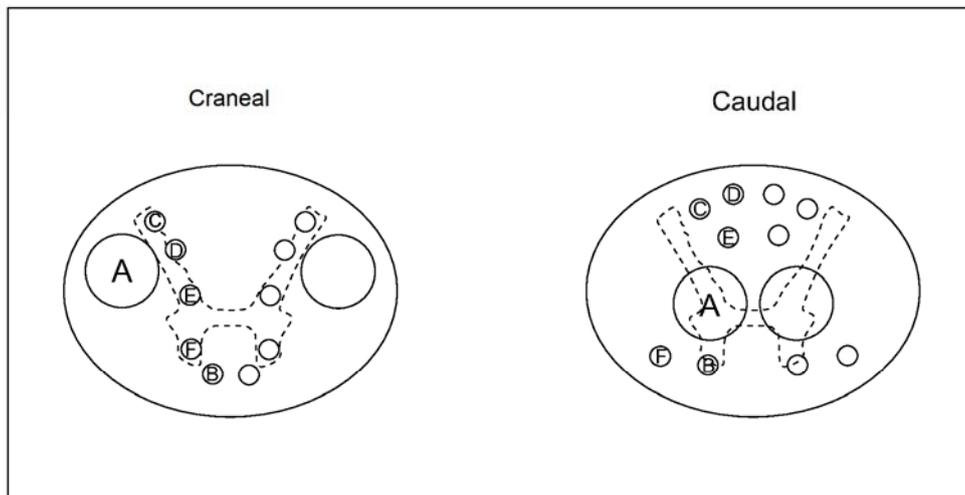


FIG. 2

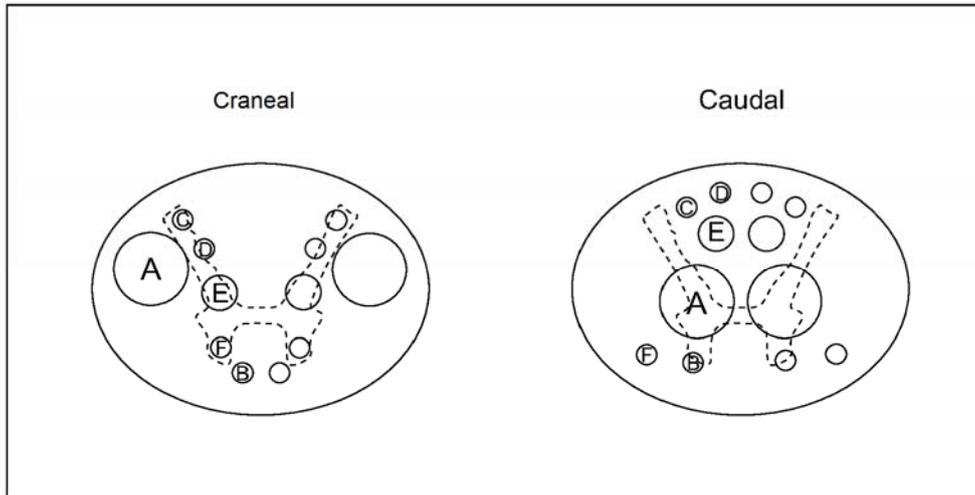


FIG. 3

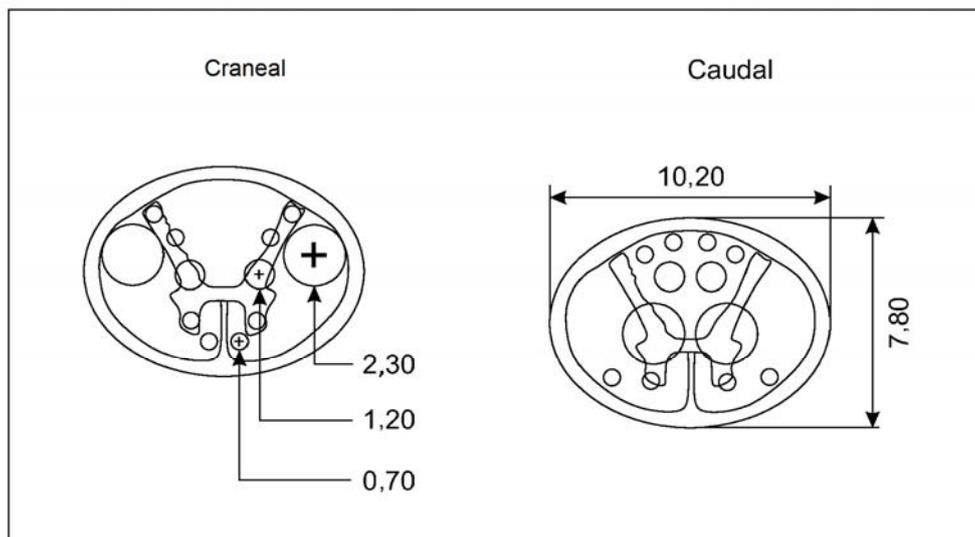


FIG. 4

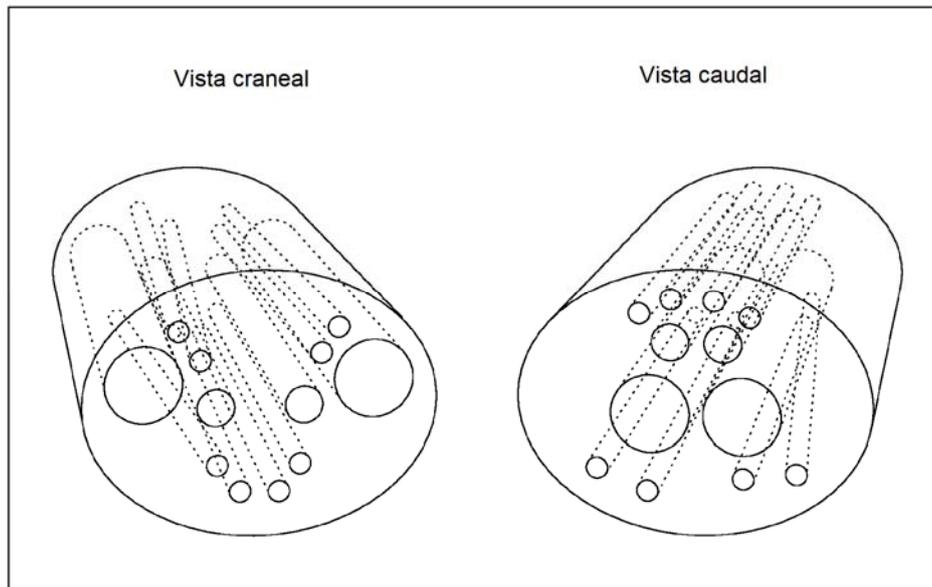


FIG. 5

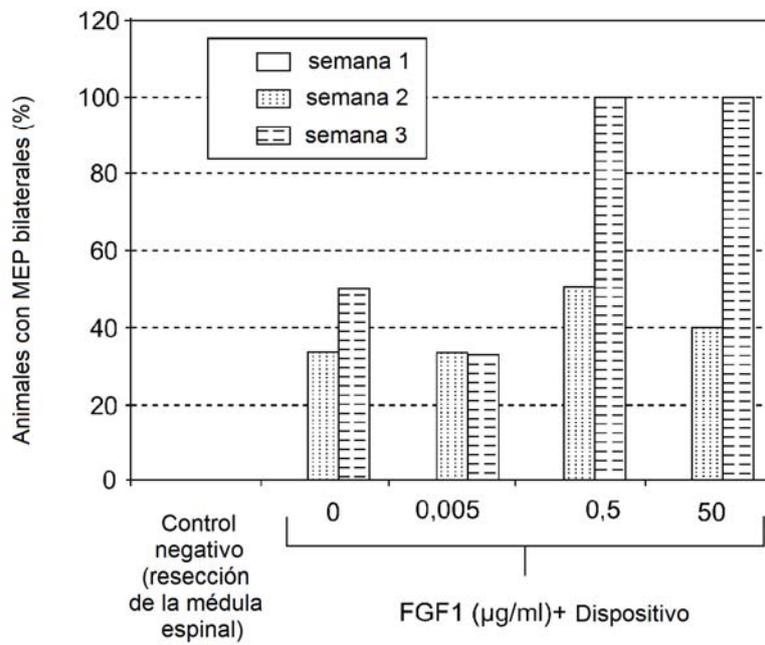


FIG. 6