



(11) Número de Publicação: **PT 1201256 E**

(51) Classificação Internacional:
A61L 31/06 (2006.01) **A61L 31/14** (2006.01)
A61B 17/11 (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2001.10.29**

(30) Prioridade(s): **2000.10.28 DE 1005361**

(43) Data de publicação do pedido: **2002.05.02**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.10.13**
012/2006

(73) Titular(es):
**DEUTSCHE INSTITUTE FÜR TEXTIL- UND
FASERFORSCHUNG STUTTGART STIFTUNG
DES ÖFFENTLICHEN RECHTS
KÖRSCHTALSTRASSE 26 73770
DENKENDORF DE**

(72) Inventor(es):
**HEINRICH PLANCK, PROF. DR.-ING. DE
ERHARD MÜLLER DE
HELMUT HIERLEMANN DE
BURKHARD SCHLOSSHAUER DE**

(74) Mandatário:
**PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1350-232 LISBOA PT**

(54) Epígrafe: **CANAL GUIA PARA NERVOS BIORREABSORVÍVEL**

(57) Resumo:

RESUMO

"CANAL GUIA PARA NERVOS BIORREABSORVÍVEL"

Um canal guia para nervos biologicamente reabsorvível com um tubo guia microporoso em polímeros de ácidos hidroxicarboxílicos, em que a porosidade permite um metabolismo através da parede do tubo, mas impede a passagem de células, e eventualmente vários monofilamentos dispostos no tubo guia em polímeros de ácidos hidroxicarboxílicos, é caracterizado por a superfície interna do tubo e/ou a superfície dos monofilamentos apresentarem um auxiliar de orientação para a colonização orientada longitudinalmente com células de Schwann.

DESCRIÇÃO

"CANAL GUIA PARA NERVOS BIORREABSORVÍVEL"

A invenção refere-se a um canal guia para nervos biorreabsorvível com um tubo guia microporoso em polímeros de ácidos hidroxicarboxílicos, em que a porosidade permite um metabolismo através da parede do tubo, mas impede a passagem de células, e eventualmente vários monofilamentos em polímeros de ácidos hidroxicarboxílicos dispostos no tubo guia.

No caso de um dano de condutores nervosos no sistema nervoso central ou periférico, por exemplo por ferimentos, as células nervosas têm com efeito a capacidade de permitir o crescimento de novos axónios, mas estes, em regra, não encontram, ou encontram apenas por acaso, a outra extremidade do nervo. Por esta razão, passou-se a dispor os denominados canais guia para nervos para a extensão da falha do condutor nervoso, que dão ao axónio um auxílio direccionado de orientação para o crescimento.

Steuer *et al.* descrevem em *Neuroscience Letters* 277 (1999) 165-168, dispositivos de condução de nervos bio-híbridos, nos quais fibras de polilactídeo degradáveis estão revestidas com células de Schwann.

O documento DE 3323430 A revela um implante com um canal e fios monofilamentares longitudinais dispostos dentro deste para a extensão de defeitos na medula espinhal e nervos periféricos.

O documento WO 99/11181 A reivindica um canal guia para nervos com vários condutores ocos (lúmen) em material polimérico biocompatível.

O documento WO 95/20359 refere-se a uma estrutura distendida para estimular o crescimento de nervos, que contém, num invólucro, meios terapêuticos para a estimulação do crescimento de nervos e filamentos condutores.

O documento US 5656605 descreve um tubo com filamentos condutores delgados que não apresentam qualquer perfil.

O documento US 6090117 refere-se a um tubo que está tecido em forma de tubo e pode ser estanque ou poroso. Neste caso, a aptidão para reabsorção é influenciada por reticulação em combinação com colagénio. O colagénio é contudo um material biológico e potencialmente contagioso, que é indesejado do ponto de vista fisiológico.

Os documentos JP 04-322657 e JP 04-262780 propõem ambas placas planas com nervuras paralelas, que são desenvolvidas pelo processo de litografia, e não são porosas.

O desenvolvimento de canais guia para nervos deste tipo, em material biologicamente degradável, em particular em polímeros de ácidos hidroxicarboxílicos, também já é conhecido. Alcança-se, deste modo que, depois, quando a linha de nervos está novamente regenerada, o canal guia para nervos se dissolva por si mesmo, de modo que se suprime uma segunda operação, que de outro modo seria necessária para a remoção do canal guia para nervos.

Dado que, num nervo, estão dispostos normalmente vários condutores paralelos, também já foi proposto dispor monofilamentos na forma de microfibras ocas num tubo guia biologicamente degradável. Os resultados não foram contudo satisfatórios até à data.

A invenção tem por conseguinte, por base, o objectivo de criar um canal guia para nervos que permite um aceleração de um crescimento direccionado de células nervosas viáveis.

Este objectivo é solucionado pelo facto de o tubo guia estar presente na forma de uma membrana tubular, os monofilamentos estarem desenvolvidos de forma maciça, os filamentos apresentarem um diâmetro de 30 até 200 micrómetros, a superfície interna do tubo e/ou a superfície dos monofilamentos apresentarem um auxiliar de orientação para a colonização orientada longitudinalmente com células de Schwann, e pelo facto de estar previsto um perfil longitudinal como auxiliar de orientação.

As células de Schwann ou as suas células precursoras favorecem o crescimento de axónios através de canais guia para nervos e formam, mais tarde, um invólucro ou uma bainha em volta dos axónios que cresceram. As células de Schwann já foram colocadas em canais guia para nervos de modo a fomentarem o crescimento dos axónios. A invenção tem como base o raciocínio de permitir o crescimento das células de Schwann numa orientação longitudinal em fileira sucessiva, ao longo do tubo guia e/ou ao longo dos monofilamentos, de modo que é alcançada forçosamente uma orientação longitudinal dos axónios, de modo que, através do crescimento rectilíneo dos axónios, é alcançada uma ligação das extremidades dos nervos mais rápida.

Pelo facto de o auxiliar de orientação estar previsto no lado interno do tubo guia ou na superfície externa dos monofilamentos, as células de Schwann, no seu crescimento, e mais tarde também os axónios, estão ligados ao espaço interno do tubo guia que, através da porosidade do tubo guia, pode ser abastecido com as substâncias necessárias para o metabolismo.

A dimensão dos poros da parede porosa ou membrana do tubo guia encontra-se na gama de 0,1 até 50 μm , de um modo preferido, de 0,5 até 3 μm . Para esta dimensão de poros, os meios nutritivos e o oxigénio contido nestes podem transitar através da parede do tubo guia. O crescimento prejudicial para o interior de células do tecido conjuntivo, que estão presentes no exterior do canal guia para nervos, é contudo impedido.

O diâmetro interno do tubo encontra-se, de um modo preferido, na gama de 0,5 até 10 mm, em particular, na gama de 1 até 5 mm. Isto corresponde aproximadamente à espessura dos nervos ocorrentes na natureza.

A produção do tubo guia com a parede porosa pode ser efectuada com base em técnicas de membrana conhecidas. Uma possibilidade é a técnica de inversão de fases ou de reversão de fases. Para este efeito pode extrusar-se logo uma solução do polímero biologicamente degradável num banho na forma de tubo, em que o banho é miscível com o solvente para o polímero, mas não é ele próprio um solvente para o polímero. A liofilização é uma outra técnica de membrana adequada. Para este efeito pode revestir-se uma vareta, de diâmetro adequado e forma adequada, com uma solução do polímero e converter esta depois à fase sólida através de liofilização, em que os poros se formam na secagem.

Os polímeros podem ser homopolímeros, copolímeros e terpolímeros dos ácidos hidroxicarboxílicos, carbonatos ou lactonas, em que são preferidos os copolímeros e terpolímeros. Monómeros adequados são o glicólido, lactídeo, em particular na forma L ou DL, trimetilcarbonato (TMC), dioxanona, ácido β -hidroxibutírico e épsilon-caprolactona. Como exemplos para materiais poliméricos adequados devem ser mencionados o poliglicólido, polilactídeo, policaprolactona, politrimetilenocarbonato, polidioxanona, ácido polihidroxibutírico, bem como copolímeros, terpolímeros ou misturas destes polímeros.

A duração da aptidão para reabsorção ou o seu tempo de semi-vida pode ser ajustada pela selecção adequada dos monómeros e por relações de quantidade correspondentemente controladas. Isto é válido tanto para o tubo guia, como também para os monofilamentos. Em regra, o canal guia deve ter desaparecido num intervalo de seis meses ou estar dissolvido ao ponto de permitir um metabolismo normal.

As células de Schwann têm a propriedade de colonizarem como monocamada em superfícies e de crescerem sobre estas. De acordo com a invenção, está por conseguinte previsto, com vantagem, subdividir a área, na qual as células de Schwann se depositam, em estreitas áreas guia em direcção longitudinal, ao longo das quais as células de Schwann se podem depositar lanceoladas em direcção longitudinal. Para este efeito, a superfície interna do tubo guia e/ou a superfície dos monofilamentos, estão providas, com vantagem, com nervuras longitudinais e ranhuras longitudinais intermédias, em que tanto as nervuras longitudinais, como também as ranhuras longitudinais, podem servir como superfícies guia axiais estreitas para as células de

Schwann. A larguras das nervuras e/ou ranhuras encontra-se, de um modo preferido, na ordem de grandeza da largura de uma célula de Schwann lanceolada, de modo que é alcançada uma fileira sucessiva de orientação longitudinal das células de Schwann, na forma de uma cadeia. As transições entre as nervuras longitudinais e os vales intermédios ou ranhuras longitudinais são desenvolvidas, de um modo preferido, angularmente como cantos. Os axónios podem depois, mais tarde, após a implantação do canal guia, crescer em linha recta ao longo das cadeias das células de Schwann. A largura das nervuras longitudinais e, de um modo preferido, também das ranhuras, encontra-se, de um modo preferido, na gama de 5 até 30 μm . A profundidade das ranhuras não é, de um modo preferido, maior que 10 μm e encontra-se, em particular, na gama de 5 até 10 μm .

A superfície interna do tubo guia e/ou a superfície dos monofilamentos podem estar providas, com vantagem, com um auxiliar de crescimento para uma colonização mais rápida de células de Schwann. Para este efeito adequam-se, em particular, revestimentos com peptídeos ou polipeptídeos, em que a polilisisina é preferida em particular. As poliaminas ou os polipetídeos a empregar para um revestimento com moléculas biologicamente activas, podem ser derivadas, por exemplo, de proteínas de matriz extracelulares ou enzimas. É suficiente introduzir apenas poucas células de Schwann, ou células percursoras de células de Schwann, no canal guia para nervos. Estas multiplicam-se depois do modo desejado ao longo do canal guia. É ainda vantajoso hidrofilar a superfície interna do tubo guia e/ou a superfície dos monofilamentos. Isto pode ser efectuado, de modo adequado, através de um tratamento de plasma na presença de oxigénio. Deste modo é alcançada uma melhor

aderência do auxiliar de crescimento, em particular dos peptídeos.

É ainda possível e preferido, prover também no lado externo do canal guia para nervos, auxiliares de crescimento correspondentes para células do tecido conjuntivo, em particular fibroblastos, de modo a fomentar o crescimento de tecido conjuntivo à volta do canal guia para nervos, no qual o nervo fica depois acomodado, após a reabsorção do canal guia.

Numa forma de realização da invenção particularmente preferida, que também pode estar prevista independentemente do auxiliar de orientação para as células de Schwann, o canal guia para nervos está construído de tal modo, que a aptidão para reabsorção do canal guia decresce ao longo do seu comprimento. Ensaaios mostraram que é vantajoso quando o nervo, nos locais nos quais já voltou a crescer e nos quais já ocorreu um envolvimento do axónio com as células de Schwann, é libertado o mais rapidamente possível, para permitir um metabolismo normal com o meio envolvente. Nesse momento, já não existe o perigo de uma orientação incorrecta do axónio e células exteriores também já não podem inibir o crescimento. Dado que o crescimento dos axónios sucede a partir da extremidade proximal do nervo, está previsto, de acordo com a invenção, que o canal guia para nervos seja mais rapidamente reabsorvível na extremidade proximal do que na extremidade distal. Dado que a degradação hidrolítica dos polímeros dos ácidos hidroxicarboxílicos tem início logo após a implantação do canal guia para nervos, a diferente duração de reabsorção do canal guia para nervos ao longo do seu comprimento é alcançada, com vantagem, através de polímeros diferentes entre si. Esta pode ser obtida através da diferente composição, isto é, através da utilização de diferentes monómeros ou proporções

de monómeros, bem como, também, através de diferente peso molecular.

A duração de reabsorção pode aumentar continuamente ou também descontinuamente a partir da extremidade proximal para a extremidade distal. Um aumento contínuo pode ser alcançado, em particular, por os tubos guia e/ou monofilamentos formados previamente serem tratados, em função do seu comprimento, com intensidades diferentes de raios gama. Isto pode ser alcançado através de diferentes tempos de permanência. No caso de um modo de produção preferido, as partes do canal guia formadas previamente podem ser dispostas em câmaras de chumbo, cuja espessura de parede aumenta de uma extremidade para a outra, alcançando-se, deste modo, que a intensidade de irradiação decresça conforme o aumento da espessura da parede.

É preferida uma duração de degradação de 0,5 até 6 meses ao longo do comprimento do canal guia. O comprimento do canal guia depende da dimensão do segmento a estender e encontra-se normalmente entre 1 e 10 cm.

Um tempo de degradação diferente, ao longo do comprimento do canal guia, é contudo também possível utilizando-se polímeros diferentes. É conhecido que polímeros contendo lactídeo possuem um tempo de degradação mais longo que os que contêm glicólido. As durações de degradação podem ser controladas através da fracção adequada de copolímero ou fracção de terpolímero. Por exemplo, a duração de degradação de copolímero de épsilon-caprolactona-lactídeo (50/50) encontra-se em aproximadamente um mês, e no caso de um copolímero correspondente com uma relação monomérica de 90/10 em três meses. No caso de um polímero de

épsilon-caprolactona-trimetilcarbonato-glicólido, a duração de degradação encontra-se abaixo de um mês.

A espessura da parede ou membrana do tubo guia encontra-se, com vantagem, na gama de 50 até 400 μm . É preferido manter a espessura da parede essencialmente constante ao longo do comprimento, de modo a não prejudicar, por paredes demasiado grossas, os processos metabólicos através da parede porosa. Apesar disso, é também possível, com vantagem, controlar as diferentes durações de degradação através de uma construção estratificada diferenciada. Deste modo, o tubo guia pode ser também formado por várias camadas escalonadas no seu comprimento, em que a camada inferior, mais comprida, consiste em material facilmente reabsorvível e as camadas seguintes, que são, correspondentemente escalonadas, mais curtas, aumentam em termos de duração da degradação. Nos locais com várias camadas, a camada inferior, de rápida reabsorção, está então protegida por camadas de cobertura menos reabsorvíveis, de modo que, desta maneira, é alcançada uma duração de reabsorção temporalmente controlada, crescente ao longo do comprimento. Combinações de diferente composição e irradiação são também possíveis.

O desenvolvimento dos monofilamentos enquanto fibras compactas maciças confere-lhes a estabilidade necessária e facilita também o desenvolvimento da superfície estruturada longitudinalmente como auxiliar de orientação para as células de Schwann.

A produção dos monofilamentos sucede com particular vantagem por extrusão através de fieiras correspondentemente moldadas, com linha de perímetro aproximadamente sinuosa. A regulação da duração de reabsorção crescente a partir da

extremidade proximal até à extremidade distal é efectuada, com vantagem, através da irradiação mencionada acima. Os monofilamentos têm um diâmetro que se encontra, de um modo preferido, na gama de 30 até 200 μm , em particular de 100 até 150 μm .

No tubo guia podem estar dispostos muitos monofilamentos. Em regra são 10 até 100, consoante a dimensão do tubo guia. A secção transversal interna do tubo não é contudo completamente preenchida com monofilamentos, dado que as células necessitam, por um lado, de espaço para o crescimento, por outro lado, é também necessário espaço para meio nutritivo no interior do tubo. Normalmente, a secção transversal interna do tubo guia está preenchida em aproximadamente um terço até metade com monofilamentos. Com particular vantagem, tanto a superfície interna do tubo guia, como também as superfícies dos monofilamentos estão destinadas para a colonização com células de Schwann e munidas com os auxiliares de orientação correspondentes.

No canal guia, em particular no seu material reabsorvível, podem estar incorporadas substâncias activas e/ou factores de crescimento que são libertados, o mais tardar, aquando da degradação biológica do material reabsorvível. Assim, no canal guia podem estar incorporadas, com vantagem, substâncias tampão de ligação a ácidos. Aquando da hidrólise dos polímeros de ácido hidroxicarboxílico formam-se fragmentos ou monómeros que apresentam grupos carboxílicos. O abaixamento indesejável do valor de pH possível por este facto pode ser retido pelos tampões. Tampões deste tipo estão presentes, de um modo preferido, nos polímeros reabsorvíveis.

Ainda podem estar incorporados antibióticos que, em particular por libertação retardada, impedem infecções do canal guia após a implantação.

Os canais guia que estão previstos para a união com o tecido envolvente possuem, com particular vantagem, nas extremidades que devem ser unidas com o tecido envolvente, substâncias inibidoras para sinais de bloqueio do tecido envolvente. Estes sinais de bloqueio impedem normalmente o crescimento de axónios e a união com extremidades dos nervos livres da medula espinhal. Estes sinais de bloqueio podem ser inibidos, na sua função de bloqueio através de substâncias inibidoras, tal como anticorpos substâncias inibidoras enzimáticas.

O espaço interno dos tubos guia não ocupado pelos monofilamentos e pela colonização inicial com células de Schwann está preenchido, de um modo preferido, com um gel nutritivo para células de Schwann. Este está presente, de um modo preferido, como gel aquoso, no qual podem estar incorporados, com particular vantagem, factores de crescimento para as células de Schwann.

Os canais guia para nervos de acordo com a invenção estão desenvolvidos, de um modo preferido, de forma flexível, o que também é possível pela selecção adequada dos polímeros, sem adição de plastificantes. Caso desejado, os canais guia para nervos também podem possuir ramificações. Ramificações tubulares podem ser produzidas, por exemplo, na medida em que para a moldagem são revestidas varetas em forma de Y desintegráveis, tal como isto é conhecido para próteses vasculares.

A produção dos canais guia preparados para implantação sucede, de um modo preferido, na medida em que se prepara o canal guia e os monofilamentos separados entre si e os monofilamentos são inseridos nos tubos guia. Neste caso, os monofilamentos são, de um modo preferido, colonizados, pelo menos parcialmente, com células de Schwann ou células precursoras, antes da inserção.

Objecto da invenção são também, em conformidade com isto, os monofilamentos em si, isoladamente, munidos com o auxiliar de orientação, em particular, o perfil longitudinal, e, eventualmente, com o auxiliar de crescimento para as células de Schwann, em particular, com a colonização, pelo menos parcial, com estas células ou seus precursores.

Outras características da invenção resultam da descrição seguinte de uma forma de realização preferida da invenção, em associação com o desenho e as reivindicações.

No desenho mostram:

Figura 1 uma vista em perspectiva de uma secção longitudinal de um canal guia para nervos de acordo com a invenção,

Figura 2 uma secção transversal parcial através da parede da membrana porosa do canal guia de acordo com a figura 1, e

Figura 3 uma vista parcial em perspectiva de um monofilamento para o canal guia de acordo com a figura 1,

Figura 4 na forma simbolizada, uma matriz de gel a preencher o espaço interno do tubo guia.

Na forma de realização representada no desenho, um canal 1 guia apresenta um tubo 2 guia, em cujo espaço interno estão dispostos em direcção longitudinal cerca de 10 até 50 monofilamentos 3 (no desenho apenas três representados em escala aumentada). Os monofilamentos 3 estão alojados num gel 4 (figura 4) que os mantém espaçados.

O tubo 2 guia consiste em polímeros de ácidos hidroxicarboxílicos biorreabsorvíveis e possui uma construção na forma de várias camadas 5 até 11 de diferentes comprimentos. Estas diferenciam-se também pela sua composição, que está de tal modo ajustada, que a camada 5 mais interna na extremidade proximal é a mais rapidamente degradável, nomeadamente no intervalo de 0,5 meses, enquanto que a camada 11 mais externa e mais curta é apenas degradada num intervalo de 6 meses. A duração de degradação das camadas 6 até 10, que são encurtadas escalonadamente, encontra-se correspondentemente escalonada de modo crescente entre estes.

Esta estratificação pode ser alcançada por submersão escalonada de uma vareta previamente formada de forma correspondente, em particular, em PTFE (politetrafluoroetileno), em soluções poliméricas dos diferentes polímeros, em que a vareta é submersa em maior profundidade para a camada 5 e em profundidades cada vez menores para as camadas 6 até 11.

Uma porosidade da parede 12 do tubo desenvolvida como membrana semipermeável é alcançada por liofilização das soluções poliméricas após a submersão.

A secção transversal parcial representada na figura 3 mostra poros 13, que permitem uma troca de meio nutritivo e oxigénio, mas impedem o crescimento de células, tal como fibroblastos 14.

Os monofilamentos 3 são compactos, isto é, desenvolvidos de forma maciça e possuem um perfil longitudinal de nervuras 15 longitudinais e ranhuras 16 longitudinais intermédias, que possuem respectivamente uma largura aproximadamente igual e estão presentes sobre o perímetro externo completo dos monofilamentos. Os monofilamentos consistem num polímero de ácidos hidroxicarboxílicos que possui uma duração de degradação, *in vivo*, de cerca de seis meses. Estes são produzidos por extrusão a partir de uma fieira correspondentemente moldada.

Através do tratamento escalonado com raios gama, a duração de reabsorção está ajustada essencialmente de forma continuamente decrescente e já só perfaz, na extremidade proximal, tal como a camada 5 do tubo 2 guia, 0,5 meses.

A superfície dos monofilamentos está revestida com polilissina (não representada) que favorece a colonização com, e o crescimento de, células 17 de Schwann ou suas células precursoras. Estas células acumulam-se lanceolares sucessivamente, em alinhamento longitudinal, sobre as nervuras 15 longitudinais e/ou nas ranhuras 16 longitudinais e favorecem assim, após implantação, o crescimento regenerativo de um axónio 18 de uma célula nervosa a partir da extremidade proximal do nervo, ao longo da cadeia das células de Schwann, tal como isto está representado na figura 3. A aderência da camada de polilissina pode ser favorecida por tratamento de plasma prévio

dos monofilamentos, na presença de oxigénio, através do qual se alcança uma hidrofilização da superfície do polímero.

De modo idêntico, a superfície 19 interna do tubo 2 guia, está provido com nervuras longitudinais e ranhuras longitudinais e revestida com polilisina. Também aí, as células de Schwann, ou as suas células precursoras, são alinhadas de modo idêntico. Deste modo, alcança-se que o crescimento dos nervos suceda forçosamente ao longo dos canais guia, numa multiplicidade de condutas paralelas, mas independentes entre si.

O desenvolvimento das nervuras longitudinais e ranhuras longitudinais na superfície 19 interna do tubo 2 guia pode alcançar-se por uma vareta adequada, sobre a qual o tubo guia é moldado, possuir uma superfície estruturada de forma adequada.

No gel 4, no interior do tubo guia, estão incorporados os factores de crescimento favorecedores da proliferação celular das células de Schwann, bem como, eventualmente, nutrientes para estas células. As células de Schwann, por seu lado, fornecem factores que activam o crescimento de axónios e levam estes axónios a crescer ao longo das células de Schwann alinhadas longitudinalmente. Dado que o crescimento de axónios se inicia a partir do lado proximal do nervo e a cicatrização aí termina mais rapidamente, a construção de suporte do canal guia para nervos nesta extremidade é, do ponto de vista temporal, a primeira a não ser necessária. Por esta razão, este local pode ser degradado, por degradação, em particular degradação hidrolítica, depois das células de Schwann se haverem colocado como invólucro em volta dos axónios que voltaram a crescer. Com o crescimento progressivo dos axónios, o canal guia para nervos perde a sua função e pode ser progressivamente e, por fim,

completamente suprimido, o que se alcança através da duração de reabsorção progressiva.

Na superfície externa do canal 1 guia forma-se um invólucro em fibroblastos 14, que assumem a função protectora do canal guia. O crescimento de células deste tipo pode ser favorecido, de modo semelhante ao caso dos monofilamentos, por tratamento de plasma hidrofílicizante na presença de oxigénio e/ou por revestimento peptídico.

Os tubos 2 guia podem estar preenchidos, antes da inserção dos monofilamentos 3, com o gel 4, por exemplo, um gel de fibrina ou de colagénio. Através da inserção dos monofilamentos o gel em excesso é depois desalojado. Contudo, é também possível introduzir o gel em conjunto com os monofilamentos ou após a inserção destes. Uma colonização com células de Schwann é, de um modo preferido, efectuada já antes da inserção dos monofilamentos no tubo guia. Um crescimento posterior ocorre depois, após a junção.

Como células de Schwann, ou seus percursores, são utilizados, de um modo preferido, os que foram retirados anteriormente do doente. Dado que, após ferimentos de nervos, tem de se aguardar frequentemente um tempo de espera de várias semanas até à reabsorção do tecido destruído, o tempo até à implantação é suficiente para cultivar a quantidade necessária em células de Schwann ou suas células precursoras.

Lisboa, 9 de Novembro de 2006

REIVINDICAÇÕES

1. Canal (1) guia para nervos biologicamente reabsorvível com um tubo (2) guia microporoso em polímeros de ácidos hidroxicarboxílicos, em que a porosidade permite um metabolismo através da parede (12) no tubo, mas impede a passagem de células (14), e eventualmente vários monofilamentos (3) dispostos do tubo (2) guia em polímeros de ácidos hidroxicarboxílicos, caracterizado por o tubo guia estar presente na forma de uma membrana tubular, os monofilamentos (3) estarem desenvolvidos de forma maciça, os filamentos apresentarem um diâmetro de 30 até 200 micrómetros, a superfície (19) interna do tubo (2) e/ou a superfície dos monofilamentos (3) apresentarem um auxiliar (15,16) de orientação para a colonização orientada longitudinalmente com células (17) de Schwann, e por estar previsto um perfil longitudinal como auxiliar de orientação.
2. Canal guia de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o perfil longitudinal ser formado por nervuras (15) longitudinais e ranhuras (16) longitudinais intermédias.
3. Canal guia de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por pelo menos as partes da superfície (19) interna do tubo (2) guia e/ou a superfícies dos monofilamentos (3) apresentarem um auxiliar de crescimento para as células de Schwann.
4. Canal guia de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por pelo menos as partes da

superfície (19) do tubo (2) guia e/ou da superfície dos monofilamentos (3) a colonizar com células de Schwann estarem hidrofilizadas, em particular por um tratamento de plasma na presença de oxigénio.

5. Canal guia de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por pelo menos as partes da superfície (19) interna do tubo (2) guia e/ou da superfície dos monofilamentos (3) a colonizar com células de Schwann estarem colonizadas, pelo menos parcialmente, com células de Schwann ou suas células precursoras.
6. Canal (1) guia para nervos biologicamente reabsorvível segundo o conceito genérico da reivindicação 1, em particular de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a aptidão para reabsorção do canal (1) guia decrescer ao longo do seu comprimento e o canal (1) guia ser mais rapidamente reabsorvível numa extremidade (5) proximal do que numa extremidade (11) distal.
7. Canal guia de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por os monofilamentos (3) preencherem apenas uma parte da secção transversal interna do tubo (2) guia e a parte remanescente estar, de um modo preferido, preenchida com um gel (4) nutritivo aquoso estimulante para células (17) de Schwann.
8. Canal guia de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por aproximadamente um terço até metade da secção transversal interna do tubo (2) guia estar preenchido com monofilamentos (3).

9. Canal guia de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por no canal (1) guia, em particular no material reabsorvível do tubo (2) guia e/ou ou monofilamentos (3), estarem incorporadas substâncias activas e/ou factores de crescimento que são libertados, o mais tardar, aquando da degradação biológica do material reabsorvível.
10. Canal guia de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por no canal (1) guia, em particular no interior do tubo (2) guia, estarem incorporadas substâncias tampão captadoras de ácidos.
11. Canal guia de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por nas extremidades do canal guia, que estão previstas para a união com o tecido envolvente, estarem incorporadas substâncias inibidoras para sinais de bloqueio do tecido envolvente.
12. Monofilamentos (3) em material biologicamente reabsorvível para canais guia para nervos com um auxiliar (15,16) de orientação, em particular um perfil longitudinal, para o crescimento orientado longitudinalmente de células (17) de Schwann.
13. Monofilamentos (3) em material biologicamente reabsorvível para canais guia para nervos, caracterizados por a duração de reabsorção aumentar ao longo do comprimento dos monofilamentos.

14. Monofilamentos de acordo com a reivindicação 12 ou 13, caracterizados por pelo menos uma parte da sua superfície estar colonizada com células de Schwann.

Lisboa, 9 de Novembro de 2006

