



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0209552-1 B1

(22) Data do Depósito: 21/03/2002

(45) Data de Concessão: 10/05/2016
(RPI 2366)



(54) Título: DISPOSITIVO DE MODULAÇÃO DE IMUNIDADE E MÉTODO PARA FABRICA-LO

(51) Int.Cl.: A61K 9/00; A61K 39/39; A61P 37/00

(30) Prioridade Unionista: 11/05/2001 US 60/290,542

(73) Titular(es): JOHNSON & JOHNSON.

(72) Inventor(es): KEVOR S. TENHUISEN, JOEL ROSENBLATT, ILYA S. KOYFMAN

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DISPOSITIVO DE MODULAÇÃO DE IMUNIDADE E MÉTODO PARA FABRICÁ-LO".

Esse pedido reivindica o benefício do pedido de patente provisório 60/290.542 arquivado em 11 de maio de 2001, que é aqui incorporado por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um dispositivo que pode ser implantado e método para modular a resposta imunológica aos antígenos nos mamíferos. Mais especificamente, a presente invenção provê um dispositivo poroso que pode ser implantado que contém um suporte fibroso e pelo menos um antígeno. Esse dispositivo pode ser usado para modular o sistema imunológico para prover uma resposta forte contra um antígeno, ou para regular de modo descendente uma resposta existente.

HISTÓRICO DA INVENÇÃO

A indução de uma resposta imunológica a um antígeno e a magnitude dessa resposta dependem de uma ação recíproca complexa entre o antígeno, vários tipos de células imunológicas e moléculas co-estimuladoras que incluem citocinas. A regulação e extensão da exposição das células imunológicas ao antígeno e ao meio co-estimulador adicionalmente modulam a resposta imunológica. Dentro do corpo, esses vários tipos de célula e fatores adicionais são colocados em proximidade no tecido linfóide tal como nódulos linfáticos. Dos numerosos tipos de célula envolvidos no processo, as células apresentando de antígeno (APC), tais como macrófagos e células dendríticas, transportam o antígeno da periferia para o tecido local linfóide organizado, processam o antígeno e apresentam peptídeos antigênicos para células T bem como segregam moléculas co-estimuladoras. Dessa forma, se o antígeno alcança os órgãos linfáticos em uma maneira es-

calonada localizada, apresentando epítomos antigênicos, sob o gradiente de concentração ótimo e sob o ambiente apropriado compreendendo as moléculas co-estimuladoras, uma resposta é induzida no nódulo linfático de drenagem.

Dessa maneira, um antígeno estranho introduzido no corpo, tal como por meio de uma vacinação, pode ou não resultar no desenvolvimento de uma resposta imunológica desejavelmente forte. Os antígenos usados para a vacinação incluem bactérias e vírus atenuados e não-ativados e seus componentes. O sucesso da vacinação depende em parte do tipo e quantidade do antígeno, da localização do local da imunização e do estado do sistema imunológico no momento da vacinação. Nem todos os antígenos são igualmente imunogênicos, e para antígenos fracamente imunogênicos, existem poucas alternativas disponíveis para aumentar a eficácia da imunização. Enquanto que nos animais experimentais numerosas técnicas estão disponíveis para melhorar o desenvolvimento da resposta imunológica, tal como conjugar o antígeno a uma proteína portadora mais imunogênica ou biomolécula (por exemplo, hemocianina de lapa de buraco de fechadura) ou o uso de adjuvantes tais como adjuvante de Freund ou Ribi. Para as vacinações humanas, tais técnicas e adjuvantes não estão disponíveis. Dessa maneira, numerosas doenças que de outra forma poderiam ser prevenidas pela vacinação antes da exposição ao agente infeccioso, ou no caso de uma vacina terapêutica, que pode induzir o desenvolvimento de uma resposta imunológica eficaz em um agente ou célula causadora de doença existente, tal como câncer, não estão disponíveis para o paciente.

Estudos de implante de esponja têm sido executados nos mamíferos para avaliar a população de célula imunológica atraída para um corpo estranho, que produzem o que é chamado um abscesso estéril, e as esponjas antes de ou depois da implantação foram carrega-

das com antígeno para estudar adicionalmente a população de célula atraída. Vallera et al. (1982, *Cancer Research* 42:397-404) implantaram esponjas contendo células de tumor em ratos para examinar a composição das células atraídas através de um período de 16 dias, e verificaram que em um tempo anterior, precursores de célula citotóxicas estavam presentes, e a citotoxicidade alcançou o pico no dia 16. As esponjas contendo células de tumor implantadas nos ratos que tinham sido previamente imunizados com células de tumor mostraram uma aparência mais rápida das células citotóxicas na esponja. Em nenhum caso as células do baço, nódulos linfáticos ou peritônio mostraram citotoxicidade, o que sugeriu uma resposta altamente localizada ao antígeno na esponja. Zangemeister-Wittke et al. (1989, *J. Immunol.* 143:379-385) injetaram uma vacina de tumor em esponjas implantadas em ratos imunes ao tumor, e monitoraram a geração de uma resposta imunológica secundária no local da esponja. Nenhum efeito acompanhante ficou evidente nos nódulos linfáticos adjacentes à esponja implantada.

Outros dispositivos que superam algumas das limitações das esponjas para imunomodulação foram propostos. A patente US 4.919.929 ensina que um antígeno pode ser carregado em partículas em formato sólido, que vagarosamente liberam o antígeno seguinte à implantação. Esse tipo de dispositivo é considerado para aumentar os títulos de anticorpo no leite dos mamíferos e dessa maneira conferir níveis mais altos de imunidade nesses que os consome. O pedido WO 93/17662 descreve um dispositivo que consiste em uma membrana impermeável que circunda um núcleo, que é um gel carregado com um ingrediente terapeuticamente ativo (incluindo antígenos). Existe pelo menos um orifício na membrana impermeável que é capaz de liberar o ativo para os arredores. O uso da membrana mostra reduzir a taxa de liberação da molécula bioativa (incluindo antígenos) em relação ao gel

somente. Esse dispositivo, portanto, serve primariamente como um reservatório para liberação lenta e não facilita a interação das células com o bioativo, o que necessariamente deve ocorrer fora do dispositivo. Na patente US 4.732.155, é proposto um dispositivo onde existe um reservatório que provê liberação prolongada de um quimioatrativo, que é circundado por uma rede de fibras adjacentes ao reservatório. As células são atraídas para o reservatório e ficam presas na rede fibrosa. Esse dispositivo é proposto para uso na caracterização das respostas alérgicas e inflamatórias aos compostos de teste permitindo a exposição controlada ao composto e prendendo as células que respondem a ele. Esse dispositivo tanto incorpora um mecanismo para exposição prolongada a uma antígeno bem como um mecanismo para facilitar a interação celular com o antígeno. A rede de fibras aberta nesse dispositivo, entretanto, não possibilita a retenção local das citocinas e quimiocinas sendo segregadas pelas células que respondem desde que uma rede de fibras aberta não proverá a resistência de difusão aos fatores solúveis.

Esse projeto é melhorado em WO 99/44583 que propõe uma matriz porosa que é alojada em uma membrana perfurada porém de outra forma impermeável. O antígeno é carregado dentro do dispositivo e pode estar presente como um antígeno nativo ou pode ser encapsulado em um polímero de liberação lenta que provê apresentação prolongada do antígeno. Células específicas são atraídas para o dispositivo pela difusão do antígeno das perfurações no dispositivo e são também capazes de entrar no dispositivo através das perfurações, porém a membrana provê resistência de difusão suficiente que as citocinas segregadas pelas células ficam localmente concentradas dentro do dispositivo. As densidades locais altas das células e citocinas produzem uma resposta imunológica muito mais forte do que é observado com uma matriz não contida ou com liberação prolongada simples pa-

ra os tecidos circundantes.

A modalidade preferida do dispositivo mencionado acima considera que a matriz porosa seja uma esponja e a membrana seja um tubo perfurado. Embora uma imunomodulação muito favorável seja observada com o dispositivo, ele não é prático para miniaturizar e fabricar em grandes quantidades. A razão primária é que é muito difícil carregar uma esponja porosa na tubulação. Esponjas, devido às suas densidades de volume pequenas são mecanicamente fracas e tendem a rasgar facilmente quando submetidas às forças de tração e compressiva do carregamento em tubulação de pequeno diâmetro. Pela redução da densidade do volume, propriedades mecânicas mais favoráveis podem ser encontradas, entretanto, a matriz não contém porosidade suficiente para atingir altas densidades de célula. Além disso, é muito difícil cortar pequenos núcleos cilíndricos de esponjas porosas para carregamento nos tubos. A razão é que as fracas propriedades mecânicas da esponja porosa levam ao rasgamento quando o tamanho da peça sendo cortada torna-se muito pequeno. Conseqüentemente, o dispositivo considerado em WO 99/44583 é somente prático para fabricação em diâmetros maiores do que 1 mm. A implantação de um tal dispositivo de perfil grande requer uma agulha ou trocarte relativamente grande que seria muito doloroso e causaria trauma local significativo em um paciente. Um problema adicional com esse projeto de dispositivo é que seria difícil a fabricação econômica em grandes quantidades. A razão é que cada pedaço da esponja precisaria ser individualmente cortado e recheado no tubo. Isso seria muito difícil para mecanizar e executar rapidamente.

Dessa maneira, seria vantajoso prover um dispositivo que possa ser implantado e método para modular uma resposta imunológica a antígenos específicos nos mamíferos, similar em conceito ao projeto descrito em WO 99/44583, cujo enchimento preserva a porosidade

apresentada por uma esponja porosa, que é essencial para rápida infiltração celular, porém supera as fragilidades mecânicas de uma esponja.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um dispositivo de modulação imunológica que pode ser implantado que é adequado para uso na modulação de uma resposta imunológica nos mamíferos, que compreende um revestimento impermeável tendo uma pluralidade de poros e o dito revestimento biocompatível impermeável tendo um lúmen interior, uma armação fibrosa biocompatível sendo disposta dentro do dito lúmen interior. A armação fibrosa é carregada com antígenos únicos ou múltiplos e opcionalmente um ou mais compostos biologicamente ativos tais como citocinas (por exemplo linfocinas, quimiocinas, etc.), agentes quimiotáticos de leucócito sem citocina, fatores de fixação, genes, peptídios, proteínas, nucleotídeos, carboidratos ou células dependendo da aplicação. O revestimento do dispositivo é feito preferivelmente de um polímero cuja temperatura de transição vítrea fica abaixo da temperatura fisiológica, de modo que o dispositivo minimizará a irritação quando implantado em tecidos macios. O revestimento permite a entrada da célula, mas impede a difusão das moléculas solúveis para fora do dispositivo. Isso ajuda a concentrar as citocinas (por exemplo, linfocinas e quimiocinas) segregadas pelas células que entraram no dispositivo em resposta aos antígenos carregados e outras células que estão presentes no dispositivo. Essa concentração local de células e citocinas significativamente melhora a resposta imunológica em relação à implantação de antígenos com adjuvantes padrão. A armação fibrosa provê uma armação para as células permanecerem, processarem os antígenos e interagirem.

Benefícios adicionais da armação fibrosa descrito nessa invenção incluem facilidade da miniaturização de um dispositivo para

diâmetros menores do que 1 mm, a possibilidade da rápida inserção em tubulação de diâmetro pequeno ou até mesmo a capacidade de ter a tubulação continuamente extrudada ao redor da matriz.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 é um desenho em perspectiva de uma modalidade do dispositivo de modulação de imunidade descrito aqui.

A Figura 2 é uma micrografia eletrônica de varredura de uma modalidade de uma fibra com textura adequada para uso na presente invenção feita pelo processo descrito no Exemplo 1.

A Figura 3 é um desenho em perspectiva de uma modalidade do dispositivo de modulação de imunidade mostrando uma extremidade do dispositivo sendo vedada.

A Figura 4 é um desenho em perspectiva de uma modalidade do dispositivo de modulação de imunidade mostrando um dispositivo que é plissado.

A Figura 5 é um desenho em perspectiva de uma modalidade do dispositivo de modulação de imunidade mostrando uma extremidade do dispositivo sendo plissada e vedada.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O dispositivo de modulação de imunidade é descrito aqui, o qual permite a entrada da célula e a concentração de citocinas segregadas pelas células. Uma vista em perspectiva do dispositivo de modulação de imunidade é provida na Figura 1. O dispositivo de modulação de imunidade 2 é compreendido de um revestimento 4 que circunda um lúmen interior 10. O revestimento 4 tem poros 6 que se estendem da superfície externa 8 para o lúmen interior 10. O lúmen interior terá um volume de pelo menos $1 \times 10^{-8} \text{ cm}^3$, de preferência será pelo menos $3 \times 10^{-8} \text{ cm}^3$ e mais preferivelmente o tamanho do lúmen será suficiente para extrair a resposta imunológica desejada do animal no qual ele é implantado (o que pode ser determinado por métodos bem-

conhecidos na técnica tal como ELISA). O revestimento 2 pode ter uma variedade de formas tridimensionais (por exemplo, cilíndrica, esférica, retangular, rombóide, etc.). Por exemplo, o revestimento 2 geralmente terá um eixo longitudinal e uma seção transversal que pode ser circular, oval ou poligonal. Preferida para facilidade de fabricação é uma forma cilíndrica. Um dispositivo de modulação de imunidade cilíndricamente formado 2 é ilustrado na Figura 1. As extremidades do dispositivo de modulação de imunidade cilíndricamente formado podem ser tampadas ou deixadas abertas como ilustrado na Figura 1. A superfície externa 8 do dispositivo de modulação de imunidade 2 é preferivelmente impermeável às citocinas e células imunológicas e tem numerosos poros 6 que permitem a entrada e saída das células imunológicas. O número de poros 6 geralmente será menor do que 25 por cento da superfície externa e preferivelmente será menor do que cerca de 10 por cento da superfície externa. O tamanho dos poros 6 pode variar de cerca de 10 a cerca de 500 microns e de preferência na faixa de cerca de 100 a cerca de 400 microns. O interior 10 do dispositivo de modulação de imunidade 2 será preenchido com uma armação fibrosa 12 feita de uma pluralidade de fibras (por exemplo um fio ou uma estopa).

A armação fibrosa 12 é feita de fibras biocompatíveis, de preferência fibras com textura que provêem um enchimento de densidade de volume muito menor do que a fibra sem textura. A pequena densidade de volume das fibras com textura possibilita a rápida população do dispositivo de modulação de imunidade 2 com números significativos de células e ajuda a manter a armação fibrosa 12 dentro do revestimento 4. A armação fibrosa 12 é carregada com antígenos únicos ou múltiplos e opcionalmente outros compostos biologicamente ativos ou farmacologicamente ativos (por exemplo citocinas (por exemplo interleucinas 1-18; interferons α , β e γ ; fatores de crescimento; fato-

res de estimulação de colônia; quimiocinas; fator de necrose de tumor α e β , etc.), agentes quimiotáticos de leucócito sem citocina (por exemplo C5a, LTB₄, etc.), fatores de fixação, genes, peptídios, proteínas, nucleotídeos, carboidratos ou moléculas sintéticas) ou células dependendo da aplicação.

O revestimento 4 e a armação fibrosa 12 do dispositivo serão feitos com um material biocompatível que pode ser absorvível ou não-absorvível. O dispositivo, preferivelmente, será feito de materiais biocompatíveis que são flexíveis e dessa maneira minimizam a irritação para o paciente. De preferência, o revestimento será feito de polímeros ou misturas de polímero tendo temperatura de transição vítrea abaixo da temperatura fisiológica. Alternativamente, o dispositivo pode ser feito com um polímero misturado com um plastificante que o torna flexível.

Em teoria, mas em nenhuma maneira limitando o escopo dessa invenção, suspeita-se que o revestimento permite a entrada e saída da célula mas impede a difusão das moléculas solúveis para fora do dispositivo. Acredita-se que isso ajude a concentrar as citocinas segregadas pelas células que entraram no dispositivo em resposta aos antígenos carregados (por exemplo células apresentando antígeno) e outras células (por exemplo células helper T, células B, etc.) que estão presentes no dispositivo. O armação fibrosa provê uma armação para as células permanecerem e processarem os antígenos. Essa concentração local de células e citocinas significativamente melhora a resposta imunológica em relação à implantação dos antígenos com adjuvantes padrão.

O receptor planejado do dispositivo que pode ser implantado é um animal; de preferência um ser humano, porém também incluindo animal de criação, (por exemplo carneiro, vaca, cavalo, porco, bode, cordeiro, casuar, avestruz ou burro), aves domésticas (por

exemplo galinha, peru, ganso, pato, ou ave de caça), peixe (por exemplo salmão ou "esturjão"), animal de laboratório (por exemplo coelho, porquinho-da-índia, rato ou camundongo), animal companheiro (por exemplo cachorro ou gato) ou um animal selvagem no estado cativo ou livre.

Numerosos materiais biocompatíveis absorvíveis e não absorvíveis podem ser usados para fazer o revestimento ou armação fibrosa. Materiais não-absorvíveis adequados para uso como o invólucro ou armação fibrosa incluem, mas não são limitados a, poliamidas (por exemplo poliexametileno adipamida (náilon 6,6), poliexametileno sebacamida (náilon 6I), policapramida (náilon 6), polidodecanamida (náilon 12) e poliexametileno isoftalamida (náilon 61), copolímeros e suas misturas), poliésteres (por exemplo, tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutíla (por exemplo como descrito em EPA 287.899 e EPA 448.840), copolímeros (por exemplo como descrito na Pat. U.S. Nº 4.314.561; Re 32.770; Pat. U.S. Nºs 4.224.946; 5.102.419 e 5.147.382) e suas misturas), fluoropolímeros (por exemplo politetrafluoroetileno e copolímeros de fluoreto de polivinilideno (por exemplo como descrito na Pat. U.S. Nº 4.564.013) e suas misturas), poliolefinas (por exemplo polipropileno incluindo polipropileno atático porém preferivelmente isotático e sindiotático e suas misturas, bem como, misturas compostas predominantemente de polipropileno isotático ou sindiotático misturado com polipropileno heterotático e polietileno), organossiloxanos (por exemplo borracha de polidimetilsiloxano tal como tubulação de silicone SILASTIC®, de Dow Corning), resinas de polivinila (por exemplo poliestireno, polivinilpirrolidona, etc.) e suas misturas.

Adicionalmente o armação fibrosa pode ser feito de fibras naturais tais como algodão, linho e seda (embora seda seja referida como um material não-absorvível, ela é rompida no corpo humano). A seda bruta consiste em dois filamentos que são mantidos juntos por

seracina (cola de seda). A seda é descolada (a seracina é removida) e as filamentos únicos resultantes são usados para fabricar a fibra. O denier por filamento (dpf) das fibras de seda individuais variará de cerca de 0,8 a cerca de 2,0. Para fabricação da fibra é comum usar seda com um dpf de cerca de 0,8 a cerca de 1,6 e mais preferivelmente um dpf de cerca de 0,8 a cerca de 1,4. As melhores qualidades de seda são facilmente obtidas de fornecedores na China e Japão.

Os poliésteres são também polímeros sintéticos bem-conhecidos comercialmente disponíveis que podem ser usados para fazer o revestimento ou armação fibrosa. O poliéster mais preferido para fazer esse dispositivo é tereftalato de polietileno. De forma geral, os polímeros de tereftalato de polietileno usados para fazer as fibras terão um peso molecular médio de peso maior do que 30.000, preferivelmente maior do que 40.000 e mais preferivelmente na faixa de cerca de 42.000 a cerca de 45.000. Os filamentos formados desses polímeros devem ter uma tenacidade maior do que 5 gramas/denier e preferivelmente maior do que 7 gramas/denier. Os fios de tereftalato de polietileno estão geralmente disponíveis de uma variedade de fornecedores de fibra comerciais (tais como E.I. DuPont e Hoechst Celanese). Preferidas são as fibras comercialmente disponíveis que podem ser adquiridas de Hoechst Celanese sob a marca comercial TREVI-RA® fios de poliéster tipo 712 e 787 de Alta Tenacidade.

Uma variedade de fluoropolímeros pode também ser usada para fazer o revestimento e a armação fibrosa tal como politetrafluoretileno e fluoreto de polivinilideno (isto é como na Pat. U.S. Nº 4.052.550), copolímeros e suas misturas. Atualmente os preferidos são as misturas de fluoropolímeros de homopolímero de fluoreto de polivinilideno e fluoreto de polivinilideno e copolímero de hexafluoropropileno que é descrito na Pat. U.S. No. 4.564.013 aqui incorporada por referência.

Como previamente declarado o termo polipropileno para as finalidades desse pedido inclui polipropileno atático, porém será preferivelmente isotático e sindiotático (tal como é descrito na Pat. U.S. No. 5.269.807 aqui incorporada por referência) e suas misturas, bem como, misturas compostas predominantemente de polipropileno isotático ou sindiotático misturado com polipropileno heterotático e polietileno (tal como é descrito na Pat. U.S. Nº 4.557.264 emitida em 10 de dezembro de 1985 atribuída para Ethicon, Inc. aqui incorporada por referência) e copolímeros compostos predominantemente de propileno e outras alfa-olefinas tal como etileno (que é descrito na Pat. U.S. No. 4.520.822 emitida em 4 de junho de 1985 atribuída para Ethicon, aqui incorporada por referência). O material de polipropileno preferido para fabricar as fibras é polipropileno isotático sem quaisquer outros polímeros misturados ou monômeros copolimerizados nele. O método preferido para preparar as fibras de polipropileno flexíveis da presente invenção utiliza como o material bruto grãos de homopolímero de polipropileno isotático tendo um peso molecular médio de peso de cerca de 260.000 a cerca de 420.000. Polipropileno da qualidade desejada está comercialmente disponível em ambas as formas de pó e pélete.

Uma variedade de polímeros bioabsorvíveis pode ser usada para fazer o revestimento ou armação fibrosa da presente invenção. Exemplos de polímeros bioabsorvíveis, biocompatíveis adequados incluem porém não são limitados a polímeros selecionados do grupo consistindo em poliésteres alifáticos, poli(aminoácidos), copoli(éter-ésteres), oxalatos de polialquilenos, poliamidas, policarbonatos derivados de tirosina, poli(iminocarbonatos), poliortoésteres, polioxaésteres, poliamidoésteres, grupos amina contendo polioxaésteres, poli(anidridos), polifosfazenos, biomoléculas (isto é, biopolímeros tais como colágeno, elastina, amidos bioabsorvíveis, etc.) e suas misturas. Para a finalidade dessa invenção, poliésteres alifáticos incluem, mas

não são limitados a, homopolímeros e copolímeros de lactídeo (que inclui ácido láctico, D-, L- e meso lactídeo), glicolídeo (incluindo ácido glicólico), ϵ -caprolactona, p-dioxanona (1,4-dioxan-2-ona), carbonato de trimetileno(1,3-dioxan-2-ona), derivados de alquila do carbonato de trimetileno, delta-valerolactona, beta-butirolactona, gama-butirolactona, ϵ -decalactona, hidroxibutirato, hidroxivalerato, 1,4-dioxepan-2-ona (incluindo seu dímero 1,5,8,12-tetraoxaciclotetradecano-7,14-diona), 1,5-dioxepan-2-ona, 6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-ona, 2,5-dicetomorfolina, pivalolactona, gama, gama-dietilpropiolactona, carbonato de etileno, oxalato de etileno, 3-metil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3,3-dietil-1,4-dioxan-2,5-diona, 6,8-dioxabicyclooctano-7-ona e misturas de polímero dos mesmos. Poli(iminocarbonatos), para a finalidade dessa invenção, são entendidos incluir esses polímeros como descrito por Kemnitzer e Kohn, no Handbook of Biodegradable Polymers, editado por Domb, et al., Hardwood Academic Press, pp. 251-272 (1997). Copoli(éter-ésteres), para a finalidade dessa invenção, são entendidos incluir esses copoliéster-éteres como descrito no Journal of Biomaterials Research, Vol. 22, páginas 993-1009, 1988 por Cohn e Younes, e em Polymer Preprints (ACS Division of Polymer Chemistry), Vol. 30(1), página 498, 1989 por Cohn (por exemplo PEO/PLA). Oxalatos de poli-alquileno, para a finalidade dessa invenção, incluem esses descritos nas Patentes U.S. Números 4.208.511, 4.141.087, 4.130.639, 4.140.678, 4.105.034 e 4.205.399 aqui incorporadas por referência. Polifosfazenos, polímeros com base em monômero misturado co-, ter- e de ordem superior feitos de L-lactídeo, ácido láctico, glicolídeo, ácido glicólico, para-dioxanona, carbonato de trimetileno e ϵ -caprolactona tal como são descritos por Allcock em The Encyclopedia of Polymer Science, Vol. 13, páginas 31-41, Willey Intersciences, John Wiley & Sons, 1988 e por Vandorpe, et al. no Handbook of Biodegradable Polymers, editado por Domb et al., Hardwood Academic Press,

pp. 161-182 (1997). Polianidridos incluem esses derivados de diácidos da forma $\text{HOOC-C}_6\text{H}_4\text{-O-(CH}_2\text{)}_m\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-COOH}$, onde m é um número inteiro na faixa de 2 a 8, e seus copolímeros com diácidos de alfa-ômega alifáticos de até 12 carbonos. Polioxaésteres, polioxaamidas e polioxaésteres contendo aminas e/ou grupos de amido são descritos em uma ou mais das seguintes Patentes U.S. N°s 5.464.929, 5.595.751, 5.597.579, 5.607.687, 5.618.552, 5.620.698, 5.645.850, 5.648.088, 5.698.213, 5.700.583, e 5.859.150, aqui incorporadas por referência. Poliortoésteres tais como esses descritos por Heller em Handbook of Biodegradable Polymers, editado por Domb, et al, Hardwood Academic Press, pp. 99-118 (1997).

Como usado aqui, o termo "glicolídeo" é entendido incluir ácido poliglicólico. Ademais, o termo "lactídeo" é entendido incluir L-lactídeo, D-lactídeo, misturas desses e polímeros e copolímeros do ácido láctico.

Particularmente bem-adequados para uso na presente invenção são os polímeros absorvíveis biocompatíveis selecionados do grupo consistindo em poliésteres alifáticos, copolímeros e misturas que incluem porém não são limitadas a homopolímeros e copolímeros de lactídeo (que incluem D-, L-, ácido láctico e D-, L- e meso lactídeo), glicolídeo (que inclui ácido glicólico), épsilon-caprolactona, p-dioxanona (1,4-dioxan-2-ona que é descrito na Pat. U.S. No. 4.052.988 incorporada aqui por referência), derivados substituídos de alquila de p-dioxanona (isto é, 6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-ona que é descrito na Pat. U.S. 5.703.200 designada para Ethicon e aqui incorporada por referência), carbonato de trimetileno (1,3-dioxan-2-ona), derivados substituídos com alquila de 1,3-dioxanona (que são descritos na Pat. U.S. N° 5.412.068 incorporada aqui por referência), delta-valerolactona, beta-butirolactona, gama-butirolactona, épsilon-decalactona, hidroxibutirato, hidroxivalerato, 1,4-dioxepan-2-ona (descritos na Pat. U.S. N°

4.052.988 e seu dímero 1,5,8,12-tetraoxaciclotetradecano-7,14-diona que é descrito na Pat. U.S. Nº 5.442.032 atribuída para Ethicon e aqui incorporada por referência), 1,5-dioxepan-2-ona, e misturas de polímero dos mesmos. Materiais de fibra preferidos incluem, mas não são limitados a copolímeros de carbonato de trimetileno, épsilon-caprolactona e glicolídeo (tal como são descritos na Pat. U.S. Nos. 5.431.679 e 5.854.383 aqui incorporadas por referência) e copolímeros de p-dioxanona, carbonato de trimetileno e glicolídeo e copolímeros de lactídeo e p-dioxanona. Preferidas são fibras feitas de lactídeo e glicolídeo, algumas vezes citados aqui como simplesmente homopolímeros e copolímeros de lactídeo e glicolídeo e copolímeros de glicolídeo e épsilon-caprolactona, isto é, como descrito na Pat. U.S. Nos. 5.133.739, 4.700.704 e 4.605.730 incorporadas aqui por referência), mais preferido para uso como uma fibra é um copolímero que é de cerca de 80 por cento em peso a cerca de 100 por cento em peso de glicolídeo com o restante sendo lactídeo. Mais preferidos são copolímeros de cerca de 85 a cerca de 95 por cento em peso de glicolídeo com o restante sendo lactídeo.

O peso molecular dos polímeros usados na presente invenção pode ser variado como é bem-conhecido na técnica para prover as características de desempenho desejadas. Entretanto, é preferido ter poliésteres alifáticos tendo um peso molecular que provê uma viscosidade inerente entre cerca de 0,5 a cerca de 5,0 decilitros por grama (dl/g) quando medido em uma solução de 0,1 g/dl de hexafluoroisopropanol em 25°C, e de preferência entre cerca de 0,7 e 3,5 decilitros por grama (dl/g).

Como mencionado acima, a superfície externa 8 do revestimento 4 será perfurada com poros 6, que provêem uma passagem para a entrada e saída de células para o lúmen interior 10 do dispositivo de modulação de imunidade 2. No momento da implantação o re-

vestimento 2, fica substancialmente impermeável à difusão de água através das paredes não-perfuradas do revestimento. O revestimento 2 é preferivelmente feito de um ou mais polímeros absorvíveis que podem se tornar mais permeáveis aos meios aquosos à medida que eles degradam. Polímeros absorvíveis podem ser de origem natural ou sintética. Os polímeros absorvíveis para a membrana mais preferivelmente têm uma temperatura de transição vítrea abaixo da temperatura fisiológica e portanto seriam menos irritantes quando implantados nos tecidos moles. Polímeros preferidos para o revestimento incluiriam copolímeros com um conteúdo significativo (pelo menos 30 por cento em peso) de épsilon-caprolactona ou para-dioxanona. Uma composição particularmente desejável inclui um copolímero elastomérico de cerca de 35 a cerca de 45 por cento em peso de épsilon-caprolactona e de cerca de 55 a cerca de 65 por cento em peso de glicolídeo, lactídeo (ou ácido láctico) e misturas dos mesmos. Uma outra composição particularmente desejável inclui homopolímero de para-dioxanona ou copolímeros contendo cerca de 0 a cerca de 80 por cento em peso de para-dioxanona e de cerca de 0 a cerca de 20 por cento em peso de lactídeo, glicolídeo e suas combinações. O tempo de degradação para a membrana *in vivo* é preferivelmente maior do que 1 mês mas é menor do que 6 meses e mais preferivelmente é maior do que 1 mês porém menor do que 4 meses.

O revestimento 4 pode ser de qualquer forma na qual o armação fibrosa possa ser colocado. O revestimento pode inicialmente ter aberturas que podem ser posteriormente vedadas seguinte à colocação da armação fibrosa 12. O revestimento 4 pode ser feito por técnicas de processamento de polímero convencionais incluindo moldagem, soldagem, fundição, extrusão, moldagem a injeção, processo de usinagem ou combinações desses. Esses procedimentos convencionais são bem-conhecidos na técnica e descritos na Encyclopedia of

Polymer Science and Engineering, incorporada aqui como referência. A extrusão da substância derretida é o método preferido do processo já que ele é rápido, econômico, dimensionável e pode ser executado isento de solvente para muitos polímeros de interesse. Auxiliares de processamento e plastificantes podem ser adicionados no polímero para diminuir a temperatura de processamento e/ou modificar as propriedades físicas do constructo. Os auxiliares de processamento, tal como solventes, podem ser adicionados para diminuir a temperatura de processamento diminuindo a temperatura de transição vítrea do polímero. Subseqüentemente, o auxiliar pode ser removido por calor e/ou vácuo ou passando o constructo extrudado através de um solvente secundário no qual o polímero tem solubilidade mínima mas é miscível com o auxiliar de processamento. Por exemplo, solventes halogenados tal como cloreto de metileno ou clorofórmio podem ser adicionados nos homo- e copolímeros de lactídeo e épsilon-caprolactona. Depois da extrusão, o solvente pode ser removido através da evaporação, vácuo e/ou calor. Esses solventes poderiam também ser extraídos passando o extrudado através de um solvente secundário tal como álcool, que tem miscibilidade com o solvente halogenado. Plastificantes podem também ser incorporados em um polímero para aumentar a sua maleabilidade, flexibilidade ou capacidade de distensão. Tipicamente esses materiais funcionam pelo aumento do volume livre do polímero. Por exemplo muitos citratos, malatos e caprilatos funcionarão para plastificar muitos poliésteres alifáticos. Oligômeros de um dado polímero ou copolímero podem também ser usados para plastificar um sistema.

As formas preferidas do revestimento são essas com um diâmetro mínimo em uma dimensão para facilitar a colocação usando uma agulha de calibre pequeno. Uma forma mais preferida é um cilindro com um diâmetro externo preferivelmente menor do que 1 milíme-

tro e mais preferivelmente menor do que 750 microns. Essa forma e tamanho facilitam a implantação do dispositivo usando uma agulha de calibre 18 ou menor. Para essa modalidade, é preferido que a espessura da parede seja preferivelmente menor do que 250 microns e mais preferivelmente seja menor do que 150 microns. Os poros 6 no revestimento 4 geralmente são grandes o suficiente para propiciar a entrada e saída das células. Os poros são preferivelmente maiores do que cerca de 10 microns, porém menores do que cerca de 500 microns no diâmetro transversal e mais preferivelmente são de cerca de 100 a cerca de 400 microns no diâmetro transversal. A densidade das perfurações preferivelmente não excede 25% da área de superfície externa do dispositivo e mais preferivelmente fica abaixo de 10% da área de superfície externa do revestimento do dispositivo de modulação de imunidade. Os poros podem ser formados usando qualquer técnica de perfuração apropriada (por exemplo, usando uma agulha hipodérmica, mecânica ou laser) ou alternativamente incluindo um solvente ou sólido solúvel em água no polímero de parede que posteriormente pode ser lixiviado para fora pela imersão do tubo no solvente para gerar o furo. Alternativamente, se partículas solúveis em água biocompatíveis tais como açúcares, aminoácidos, polímeros tal como PVP, proteínas tal como gelatina, carboidratos tal como ácido hialurônico e certas carboximetilceluloses são usadas, o dispositivo pode ser implantado com as partículas presentes. Com a exposição aos fluidos corpóreos as partículas de formação do poro podem lixiviar para fora ou degradar os poros em formação. A maior parte dos poros deve se estender completamente através da parede do dispositivo e proporcionar uma trajetória para as células envolvidas na resposta imunológica para entrar no lúmen interior 10 do dispositivo bem como para que o antígeno e citocinas difundam para fora do lúmen interior 10 do dispositivo de modulação de imunidade 2. Se o dispositivo de modulação de imuni-

dade 2 tem uma ou mais extremidades abertas 14 do dispositivo de modulação de imunidade, elas podem ser vedadas com a camada 16 ou deixadas abertas, porém são preferivelmente deixadas abertas. Uma modalidade de um dispositivo de modulação de imunidade com uma extremidade fechada é ilustrada na Figura 3.

Em uma outra modalidade da presente invenção, duas porções da superfície interior 18 podem entrar em contato com o armação fibrosa 12 para impedir o movimento das fibras no dispositivo de modulação de imunidade 2. Por exemplo, se o dispositivo de modulação de imunidade 2 fosse cilíndrico, uma porção do dispositivo poderia ser plissada ao redor da armação fibrosa 12. O plissado poderia ser executado com aquecimento para permanentemente reformar uma porção do revestimento 4. Uma modalidade de um dispositivo plissado é ilustrada na Figura 4. Alternativamente, o plissado poderia ser executado com corte e vedação de uma extremidade do dispositivo de modulação de imunidade 2 para formar um dispositivo cilíndrico com uma extremidade fechada 20. Uma modalidade desse dispositivo com uma extremidade vedada é ilustrada na Figura 5.

Fibras adequadas para uso no presente dispositivo podem ser feitas usando processos de fiação convencionais tais como processos de fiação com substância derretida ou fiação com solução. Depois da fiação, os fios podem ser esfriados rapidamente, tratados com um acabamento de fiação, esticados e recozidos como é conhecido na técnica. A armação fibrosa feita dessas fibras deve ter uma porosidade maior do que 20%, mais preferivelmente de cerca de 25% a cerca de 95% e mais preferivelmente ainda de cerca de 30% a cerca de 90% para as fibras.

A armação fibrosa deve ser composta de filamentos tendo um denier na faixa de cerca de 0,2 a cerca de 10 e preferivelmente um denier de cerca de 0,8 a cerca de 6 e mais preferivelmente um denier

de cerca de 1 a cerca de 3. Os filamentos são geralmente extrudados em feixes (fios) tendo um denier na faixa de cerca de 20 a cerca de 400 denier e preferivelmente de cerca de 50 a cerca de 100 denier. As fibras precisam ser tratadas para desenvolver a densidade do volume ou porosidade necessária para uma armação fibrosa. Os fios preferidos para essa aplicação são fios com textura. Existem muitas formas de fios com textura que podem ser usadas para formar uma armação fibrosa tais como fios volumosos, fios enrolados, fios de núcleo volumoso, fios enrugados, fios emaranhados, fios elásticos modificados, fios não-torcidos, fios duros, fios elásticos e fios torcidos e combinações desses. Métodos para fabricação desses fios são bem conhecidos e incluem o método torcido falso, emaranhado (por exemplo emaranhado rotoajustado ou com jato de ar), plissado (por exemplo plissado a engrenagem, plissado de borda ou plissado em caixa de vedação), e malha. De preferência as fibras serão transformadas para textura pelo método de torção falso, o método da caixa de vedação ou o método de malha da textura de têxtil. Os filamentos são transformados em textura para prover um alto grau de plissado permanente ou laço ou enrolamento aleatório. Fibras plissadas são atualmente preferidas. O plissado faz com que a orientação do filamento mude o ângulo nos pontos de plissado. A mudança do ângulo é preferivelmente maior do que 10 graus em cada ponto do plissado. O plissado pode ser realizado através de uma variedade de processos porém é mais facilmente gerado pela alimentação dos filamentos extrudados através de uma caixa de vedação.

A armação fibrosa é preferivelmente uma fibra com textura feita de um polímero absorvível que pode ser de origem natural ou sintética. Cada filamento da fibra preferivelmente tem um diâmetro menor do que 20 microns e mais preferivelmente menor do que 15 microns. Isso concede aos filamentos flexibilidade suficiente para encher com-

pletamente o lúmen do tubo e prover uma superfície adequada para que as células se colonizem no lúmen do revestimento. As fibras preferivelmente levarão mais do que 1 mês para biodegradar (via hidrólise e/ou atividade enzimática) em uma implantação subcutânea normal porém estarão completamente biodegradadas dentro de 6 meses e mais preferivelmente entre 1 e 4 meses. Um exemplo de um bom polímero para fabricar uma armação fibrosa é um copolímero de 90% de glicolídeo (ou ácido glicólico) e 10% de lactídeo (ou ácido láctico) tendo uma viscosidade inerente entre cerca de 0,7 a cerca de 1,5 decilitro por grama (dl/g) quando medida em uma solução de 0,1 g/dl de hexafluoroisopropanol em 25°C.

A vantagem mais significativa com o uso da armação fibrosa é que as fibras podem ser facilmente colocadas dentro do revestimento. Por exemplo, uma fibra com textura pode ser esticada e depois o revestimento extrudado, moldado ou de outra forma revestido do formato ao redor deles. Seguinte a colocação do revestimento ao redor das fibras esticadas, a tensão pode ser relaxada, o que permite que as fibras assumam suas formas plissadas e encham o espaço dentro do revestimento. Ao contrário das esponjas que podem também ser comprimidas, as fibras com textura podem ser enroladas sobre carretéis em comprimentos muito longos, que podem ser continuamente alimentados como um núcleo em uma bainha de núcleo ou processo de extrusão de revestimento de fio. A bainha pode ser um polímero derretido que é co-extrudado e esticado com as fibras esticadas. Unidades individuais poderiam ser criadas pelo corte dos constructos da bainha do núcleo para um comprimento desejado. As perfurações podem ser criadas penetrando a parede da tubulação para formar pequenos furos. Esponjas de poro aberto são muito difíceis para produzir em uma forma contínua e portanto exigiriam que o revestimento fosse formado como unidades discretas pequenas nas quais a esponja poderia ser

recheada.

Uma vantagem adicional da armação fibrosa sobre as esponjas no processamento é que o carretel de fibras será forte enquanto uma esponja de célula aberta será fraca e rasgará facilmente. Essa é uma consideração importante na miniaturização do dispositivo. Pequenos feixes de fibras podem ser esticados, comprimidos ou de outra forma expostos ao processo mecânico robusto. Ao contrário, esponjas de pequena dimensão rasgam ou se rompem facilmente e podem somente ser submetidas ao processamento suave. A formação de dispositivos de submilímetro necessariamente submete o enchimento à tensão significativa de modo a encaixar dentro das pequenas dimensões do revestimento. A miniaturização é muito importante na minimização da dor do paciente e desconforto seguinte à implantação do dispositivo. Portanto o uso de fibras, que podem ser comprimidas mais substancialmente do que uma esponja de célula aberta, possibilita um dispositivo menor que é preferível do ponto de vista do paciente.

À primeira vista pode aparentar ser desejável encher o revestimento com fibras retas simples. Entretanto, fibras retas se acomodariam e agrupariam no revestimento com o tempo e não proporcionariam um ambiente hospitaleiro para a entrada de grandes números de células. Adicionalmente, a fibra reta exigiria que o dispositivo fosse modificado para evitar que as fibras saíssem do dispositivo durante a manipulação. Se as fibras fossem densamente acondicionadas ou trançadas de modo a proporcionar um ajuste de interferência no revestimento, não existiria porosidade suficiente para a colonização da célula. A transformação em textura das fibras permite que elas preencham o espaço efetivamente enquanto mantendo as porosidades necessárias para a colonização com altas densidades de número de célula. Essa propriedade de pequena densidade de volume das fibras com textura possibilita um ajuste de interferência com as paredes do reves-

timento sem ter que se preocupar com a compactação do enchimento durante o armazenamento e manipulação.

As fibras com textura podem ser cheias em um tubo pré-formado ou o tubo pode ser extrudado ao redor dos filamentos. Durante o processo de enchimento, pode ser desejável esticar os filamentos para uma orientação reta. Isso radialmente comprime as fibras para um diâmetro muito menor do que elas ocupam quando em um estado relaxado. O volume vazio no lúmen do tubo é preferivelmente maior do que 30% e mais preferivelmente maior do que 50%. Depois de relaxados os filamentos com textura devem encher completamente o lúmen do dispositivo e devem permanecer no lugar no lúmen devido à força compressiva exercida pelas paredes da tubulação no enchimento.

Um processo preferido para gerar os tubos cheios de fibra com textura consiste em extrusar a tubulação ao redor dos filamentos esticados em uma maneira contínua. Isso pode ser realizado tendo a fibra com textura enrolada em um carretel e alimentada sob tensão através do lúmen de uma matriz extrusora como um núcleo ao redor do qual uma bainha do polímero de parede é continuamente extrusada. Perfurações podem ser posteriormente perfuradas através da parede do polímero mecanicamente ou usando radiação eletromagnética (por exemplo ablação a laser). É especialmente desejável ajustar a profundidade da perfuração de modo que a parede fique completamente perfurada mas o enchimento não seja danificado. Com a radiação eletromagnética, isso pode ser realizado proporcionando apenas a energia focalizada suficiente através da parede do tubo. Alternativamente, é possível encher um tubo pré-formado amarrando a fibra com textura em um fio fino ou agulha e depois arrastando os filamentos com textura sob tensão através da tubulação. Adicionalmente, é possível encher um tubo pré-formado usando um diferencial de pressão (por exemplo vácuo ou ar soprado) para puxar o filamento com textura

através da tubulação. Nessa configuração, as perfurações no tubo podem ser criadas pré ou pós-enchimento do lúmen. O comprimento do tubo cheio de fibra com textura é cortado para ser maior do que uns poucos milímetros e mais preferivelmente maior do que 5 milímetros.

O lúmen do dispositivo é cheio com um antígeno, mistura de antígenos e opcionalmente uma ou mais citocinas, antes da implantação. O antígeno pode ser em uma forma seca ou úmida. Antígenos potenciais incluem peptídeos, proteínas, nucleotídeos, carboidratos ou até mesmo células ou fragmentos de célula. O antígeno ou antígenos podem ficar biodisponíveis no momento da implantação (para a liberação imediata com opcionalmente uma porção em uma forma de liberação sustentada) ou projetados para ficarem biodisponíveis depois da implantação (por exemplo 3 dias depois). O antígeno ou antígenos podem ser fornecidos em uma forma de liberação sustentada, tal como encapsulados em micropartículas, podem ser fornecidos em uma forma descoberta ou em combinações desses. Um método pelo qual o antígeno pode ser carregado é suspendê-lo em um líquido adequado que é então injetado ou bombeado para dentro do lúmen do tubo cheio. O enchimento da fibra com textura deve ser sob compressão suficiente de modo a permanecer no lugar através da convecção do fluido. O dispositivo cheio com fluido pode então ser implantado ou o fluido de enchimento pode ser desidratado ou liofilizado antes da implantação deixando atrás no lúmen do dispositivo cheio o antígeno ou antígenos desejados. Alternativamente, a fibra com textura pode ser impregnada com o antígeno etc. antes da inserção no revestimento. O sistema desidratado irá reidratar seguinte à implantação que apresentará o antígeno em uma forma adequada para gerar a resposta imunomoduladora desejada. Um local de implantação particularmente conveniente é a inserção subcutânea diretamente abaixo da pele, entretanto qualquer local que ofereça acesso às células apresentando

antígeno, macrófagos e outras células do sistema imunológico é aceitável. As respostas imunomoduladoras desejadas podem incluir geração de imunidade humoral e/ou celular contra o antígeno desejado ou alternativamente dessensibilização para o alérgeno particular ou tipos de célula.

Qualquer antígeno específico ou combinação de antígenos sintéticos ou naturais pode ser utilizada como a substância antigênica para incorporação no dispositivo de modulação da imunidade e implantação subsequente no animal. Os antígenos podem ser de fonte bacteriana, fúngica, viral, celular (por exemplo de parasitas ou nos tratamentos auto-imunes do tecido do animal) ou sintéticas que contêm pelo menos um epítipo no qual o sistema imunológico do animal irá responder. Na imunização é desejado que o antígeno induza a imunidade protetora para o animal no qual ele é administrado. A fonte do antígeno pode ser preparações de microorganismos mortos; microorganismos enfraquecidos vivos; toxinas bacterianas desativadas (toxóides); macromoléculas purificadas; macromoléculas produzidas de modo recombinante e semelhante. Preferivelmente para mamíferos, o antígeno ou misturas de antígenos será derivada de fontes bacterianas ou virais com domínios antigênicos polivalentes estando presentes. Fontes de antígeno bacterianas adequadas incluem, mas não são limitadas a, *Actinobacillus equuli*, *Actinobacillus lignieresii*, *Actinobacillus seminis*, *Aerobacter aerogenes*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*, *Babesia microti*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Bordetella pertussis*, *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Brucella ovis*, *Brucella suis*, *Brucella canis*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter fetus intestinalis*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium acne* Tipos 1 e 2, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium equi*, *Corynebacterium pyogenes*, *Corynebacterium renale*, *Coxiella burnetii*, *Diplococcus*

pneumoniae, Escherichia coli, Ehrlichia phagocytophila, Ehrlichia equi, Francisella tularensis, Fusobacterium necrophorum, Giardia lamblia, Granuloma inguinale, Haemophilus influenzae, Haemophilus vaginalis, Hemophilus ducrevy grupo B, Lymphopathia venereum, Leptospira pomona, Listeria monocytogenes, Microplasma hominis, Moraxella bovis, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium laprae, Mycoplasma bovigentialium, Neisseria gonorrhea, Neisseria meningitidis, Pseudomonas maltophiia, Pasteurella multocida, Pasteurella hamemolytica, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Plasmodium berghei, Plasmodium falciparum, Plasmodium malariae, Plasmodium ovale, Plasmodium vivax, Rickettsia prowazekii, Rickettsia mooseri, Rickettsia rickettsii, Rickettsia tsutsugamushi, Rickettsia akari, Salmonella abortus ovis, Salmonella abortus equi, Salmonella dublin, Salmonella enteritidis, Salmonella heidleberg, Salmonella paratyphi, Salmonella typhimurium, Shigella dysenteriae, Staphylococcus aureus, Streptococcus ecoli, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyrogenes, Streptococcus mutans, Streptococcus Grupo B, Streptococcus bovis, Streptococcus dysgalactiae, Streptococcus equisimili, Streptococcus uberis, Streptococcus viridans, Treponema pallidum, Vibrio cholerae, Yersina pesti, Yersinia enterocolitica e combinações desses. Fontes de antígeno de fungos adequadas incluindo, mas não são limitadas a *Aspergillus fumigatus*, */blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* e combinações dos mesmos. Fontes de antígeno viral adequadas de fontes virais incluem, mas não são limitadas e gripe, HIV, hantavírus (por exemplo, vírus sem nome), vírus da caxumba, vírus da rubéola, vírus do sarampo, vírus da varíola, vírus da hepatite (por exemplo, A, B, C, D, E), febre do vale Rift (isto é, Plebovirus), vírus da encefalite (por exemplo, vírus da encefalite eqüina do Leste, vírus da encefalite de St. Louis, vírus da encefalite eqüina do Oeste, vírus do Nilo Oeste),

vírus de papiloma humano, citomegalovírus, vírus da pólio, vírus da raiva, vírus do herpes eqüino, vírus da artrite eqüina, vírus IBR-IBP, vírus BVD-MD, vírus do herpes (humano, tipos 1 e 2) e combinações desses. Fontes de antígenos de parasitas adequadas incluem, mas não estão limitadas a, *Schistosoma*, *Onchocerca*, amebas parasitas e combinações desses. Doenças infecciosas preferidas desta invenção e métodos que podem providenciar profilaxia em oposição incluem vírus, tais como gripe, HIV, papiloma humano, hepatite, citomegalovírus, pólio e raiva; bactérias por exemplo *E. coli*, *Pseudomonas*, *Shigella*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium* (*tuberculosis* e *laprae*), *Chlamydia*, *Rickettsiae*, e *Neisseria*; fungos tais como *Aspergillus* e *Candida*; e patógenos multicelulares parasíticos.

A supressão da resposta imunológica pode também ser desejável para tratar condições, tal como alergias, ou para preparar pacientes para a exposição aos antígenos estranhos, tal como para transplante. Acredita-se que respostas imunológicas não apropriadas sejam a etiologia básica em um número de doenças autoimunes e outras, tais como diabetes tipo I, artrite reumatóide, esclerose múltipla, uveíte, lúpus eritematoso sistêmico, miastenia grave, e doença de Graves. Pela implantação em um indivíduo de um dispositivo da presente invenção que contém o antígeno suspeito, a entrada das células preparadas para reconhecer o antígeno pode ser induzida para sofrer apoptose, e ser eliminada do sistema imunológico. A eliminação das células progenitoras específicas do antígeno pode permitir o transplante posterior dos antígenos estranhos sem rejeição.

Utilidades adicionais da presente invenção incluem aperfeiçoamentos na geração de anticorpos policlonais (soro imune) e anticorpos não-clonais em animais de laboratório e obtenção do isótipo desejado do anticorpo assim gerado. Em uma modalidade, um procedimento para preparação de anticorpos policlonais (soro imune) e mo-

noclonais contra um antígeno disponível somente em quantidades diminutas pode ser executado pelo dispositivo da presente invenção. O dispositivo pode ser provido com uma pequena quantidade do antígeno raro, de modo a imunizar o animal, depois do que as células do baço podem ser colhidas. Esse procedimento oferece um aperfeiçoamento sobre o método atual tedioso e imprevisível de introdução do antígeno raro diretamente no baço. Além do mais, a necessidade de uma imunização rápida pode ser prevenida pelo uso do dispositivo da presente invenção, e, além disso, uma resposta imunológica será gerada mais rapidamente. Um tempo menor exigido para imunizar animais permitirá a geração de anticorpos monoclonais mais rapidamente. Em uma outra modalidade, células imunológicas para a produção de hibridomas podem ser colhidas do dispositivo depois da imunização de um animal com um antígeno provido dentro do dispositivo. Esse procedimento pode também ser usado para gerar anticorpos monoclonais humanos, implantando um dispositivo da presente invenção em um indivíduo, carregando o dispositivo com o antígeno e depois colhendo as células imunológicas do dispositivo para a produção de hibridomas. Os anticorpos policlonais (soro imune) e anticorpos monoclonais acima mencionados podem ser usados para diagnose, pesquisa básica, criação de imagem e/ou terapia. Em uma outra modalidade, os anticorpos monoclonais humanos podem ser gerados usando o dispositivo da presente invenção implantado em um camundongo com imunodeficiência combinada severa (SCID), pelo procedimento seguinte. Primeiro, linfócitos do sangue periférico humano são injetados em um camundongo com SCID, onde os linfócitos humanos preenchem o sistema imunológico murino. Depois da implantação de um dispositivo da presente invenção que compreende o antígeno desejado que fica biodisponível depois da implantação, a colheita subsequente das células do dispositivo proverá células de linfócito humano B que podem

então ser usadas para preparar hibridomas que segregam os anticorpos humanos contra o antígeno desejado.

Uma utilidade adicional do dispositivo da presente invenção está na coleta de células imunológicas de um mamífero para reintrodução posterior no mamífero. As células podem ser removidas do dispositivo, por exemplo, pela aspiração do dispositivo implantado ou coleta do dispositivo depois da remoção do corpo pela dissolução da matriz do polímero, armazenamento subsequente das células, por exemplo pela criopreservação e reintrodução no mamífero em um momento posterior. Isso pode ser particularmente útil para mamíferos que passam por terapia de radiação em todo o corpo. O dispositivo da presente invenção, sem conter antígeno, pode ser implantado e mantido por um tempo suficiente para permitir que as células imunológicas migrem para dentro do dispositivo (por exemplo sete a dez dias). Subseqüentemente, o dispositivo ou seus conteúdos são removidos e as células contidas nele criopreservadas. Seguinte à terapia da radiação, o mamífero pode ter as células reintroduzidas no corpo, por meio do que as células irão reconstituir o sistema imunológico. Em uma outra modalidade dessa utilidade, fatores co-estimuladores tais como citocinas que induzem a proliferação de células imunológicas podem ser introduzidos no dispositivo para aumentar a produção de células dentro do dispositivo, antes da colheita. Em uma modalidade adicional, as células imunológicas coletadas de um dispositivo provido com o antígeno podem ser usadas para imunização ativa, onde as células podem ser armazenadas e então reintroduzidas no mamífero depois de, por exemplo, o decorrer da quimioterapia ou outra manipulação terapêutica. Em uma modalidade ainda adicional, as células coletadas de um dispositivo podem ser criopreservadas, e em um momento posterior expostas ao antígeno (por exemplo, um antígeno de câncer) para propagação *ex vivo* das células T antes da introdução no corpo, para imu-

noterapia adotiva.

EXEMPLOS

Os exemplos seguintes ilustram a construção de um dispositivo cheio de fibra com textura para gerar uma resposta imunomoduladora. Aqueles versados na técnica verificarão que esses exemplos específicos não limitam o escopo dessa invenção e muitas formas alternativas de um dispositivo cheio de fibra com textura carregado com antígeno poderiam também ser geradas dentro do escopo dessa invenção.

EXEMPLO 1

ENCHIMENTO FIBROSO COM TEXTURA

A texturização da fibra foi executada usando um aparelho para texturar Techtex® HDC10 (Techniservice, 738 West Cypress Street, Kennett Square, PA 19348-0817). Nove carretéis de 90/10 de glicolídeo-co-lactídeo natural de 56 denier (IV de cerca de 1,1 decilitro por grama (dl/g) quando medido em 0,1 g/dl de uma solução de hexafluoroisopropanol em 25°C. Os filamentos tinham sido esticados cerca de 5X (comprimento original comparado com comprimento final). Os filamentos foram colocados no urdidor e combinados em uma única estopa de 504 denier correndo os fios esticados juntos através de um ilhós comum. Os diâmetros do filamento do fio individual eram entre 12-20 μ m. Uma pretensão de 5-7 gramas foi usada para cada fio passando-os através do esticador de grade. A estopa de fio grande foi então passada sobre um godê aquecido com o rolete separador (15 voltas) com o godê aquecido sendo ajustado para uma temperatura de 130°C. Essa estopa de fio foi então alimentada na caixa de vedação por dois rolos de plissar. O vão livre entre a caixa de vedação e os roletes era 0,03048 cm (0,012 polegada) e a temperatura na caixa de vedação era cerca de 50°C (a caixa não estava aquecida, a temperatura elevada de 50°C vinha do fio, aquecido no godê). A uniformidade

da textura do plissado é mantida através do controle preciso da altura da coluna plissada na caixa de vedação. O controle da altura da coluna é provido pelo sensor ótico localizado na caixa de vedação e sinalizando o inversor do enrolador do tensor a acelerar/reduzir a velocidade. O sensor ótico da caixa de vedação foi ajustado para o furo nº 8 do topo da caixa. Depois da caixa de vedação, a estopa do fio com textura passou através do esticador de grade ajustado em 5 gramas para combinar e manter todos os fios na estopa sob a mesma tensão. O fio plissado então passou nos rolos de alimentação por cima para reduzir a alta tensão do fio antes de enrolar no enrolador do tensor. A velocidade do enrolador do tensor foi ajustada em 170 m/min. Uma imagem da fibra com textura resultante é mostrada na Figura 2.

EXEMPLO 2

FORMAÇÃO DA MEMBRANA

Membranas foram formadas de ambos poli(para-dioxanona) (PDO) e um copolímero de 35/65 de épsilon-caprolactona/glicolídeo (CAP/GLY). As viscosidades inerentes (dl/g) do PDO e CAP/GLY, quando medidas em uma solução de 0,1 g/dl de hexafluoroisopropanol (HFIP) em 25°C, eram 1,80 e 1,30, respectivamente. Todas as membranas foram formadas pela extrusão usando uma extrusora de hélice única Brabender de 1,9 cm ($\frac{3}{4}$ polegadas) (C.W. Brabender® Instruments, Inc., So. Hackensack, NJ) sob nitrogênio fluente. As membranas com várias dimensões interna e externa foram formadas. As condições de extrusão para as membranas extrusadas são mostradas na Tabela 1. Imediatamente seguinte à saída da matriz, todas as membranas foram passadas através de uma calha de esfriamento de 3,66 m (12 pés) cheia com água resfriada em uma temperatura de 5-10°C. Para as membranas de CAP/GLY, curtos segmentos 0,6-0,91 m (~2-3 pés) foram cortados e suspensos de uma extremidade em temperatura ambiente para permitir a solidificação e cristalização do polímero.

Tabela 1: Condições da extrusão

Polímero	Tamanho da matriz matriz x porta cm (mil)	Tzona1 (°C)	Tzona2 (°C)	Tzona3 (°C)	Tzona4 (°C)	T Ma- triz (°C)	Pb loco Kpa (psi)	Par Kpa (psi)	Velocidade da hélice (rpm)	Polímero Partida (FTM)	OD (mm)
35/65 CAP/GLY	0,43 X 0,35 (170 x 138)	140	145	145	145	140	13091 (1900)	0,689 (0,1)	12	20	2,0
35/65 CAP/GLY	0,26 x 0,21 (102 x 83)	140	145	145	145	145	30867,2 (4480)	0	4	18	1,03
35/65 CAP/GLY	0,13 x 0,10 (53 x 40)	140	145	145	145	140	29627 (4300)	0,689 (0,1)	3	14	0,9
35/65 CAP/GLY	0,14 x 0,10 (56 x 40)	140	145	150	150	150	17018,3 (2470)	2,067 (0,3)	4	34	0,65
PDQ	0,26 x 0,21 (102 x 83)	130	135	135	135	135	34450 (5000)	0	5	20	1,03
PDQ	0,26 x 0,21 (102 x 83)	145	150	150	150	150	25837,5 (3750)	0	5	20	0,65

Depois da extrusão, as membranas foram cortadas para o comprimento desejado (2-2,5 cm) usando uma lâmina de barbear. Perfurações na membrana foram formadas em Resonetics, Inc. (Nashua, NH) usando laser excimer (Lambda-Physik EMG201MSC Excímero Laser) operando em um comprimento de onda de 193 nm. O laser foi acoplado em uma estação de trabalho de engenharia da Resonetics consistindo em um sistema de distribuição de feixe de geração de imagem de projeção de máscara e um sistema de controle de movimento computadorizado de três eixos (XYtheta). Tamanhos de furo variando entre 100 e 500 microns foram formados através das paredes da membrana. Os parâmetros da perfuração para a tubulação diferente são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2: Condições de perfuração a laser

Polímero	OD/ID (mm/mm)	Fluência (J/cm ³)	Taxa de pulso (Hz)	Taxa de cauterização (µm/pulso)
35/65 CAP/GLY	2,0x1,5., 0,9x0,7	10	50	0,63
35/65 CAP/GLY	2,0 x1,5	3,5	50	0,56
35/65 CAP/GLY	2,0x1,5	0,7	10	0,5
35/65 CAP/GLY	1,03x0,83, 0,65x0,45	2	25	0,67
PDO	1,03x0,83, 0,65x0,45	2,6	50	0,5

EXEMPLO 3

FORMAÇÃO DA CONSTRUÇÃO VLN

O enchimento da película com textura do Exemplo 1 foi colocado dentro das membranas discutidas no Exemplo 2 como segue. A fibra com textura foi presa em uma pequena agulha ou filamento fino de fio e puxada através da membrana. A fibra foi cortada para o comprimento da membrana. A porosidade disponível foi calculada a partir do volume do lúmen interno da membrana, peso do fio com textura colocado dentro da membrana e da densidade das fibras usadas. A Tabela 3 mostra várias das geometrias de construção e porosidades

resultantes.

Tabela 3: Construções VLN absorvíveis contendo fibra com textura.

Composição da membrana	OD/ID/ Comprimento (mm/mm/mm)	Diâmetro do furo (mm)	nº de furos	Peso da fibra (mg)	Porosidade percentual	Amostra nº
CAP/GLY	2,0/1,5/25	300	20	12	80%	1
CAP/GLY	2,0/1,5/20	300	16	10	80%	2
CAP/GLY	2,0/1,5/20	300	12	10	80%	3
CAP/GLY	2,0/1,5/20	300	8	10	80%	4
CAP/GLY	2,0/1,5/20	300	4	10	80%	5
CAP/GLY	2,0/1,5/20	não-aplicável	0	10	80%	6
CAP/GLY	2,0/1,5/25	300	16	10	83%	7
CAP/GLY	2,0/1,5/25	300	16	15	75%	8
CAP/GLY	2,0/1,5/20	300	20	8	83%	9
CAP/GLY	2,0/1,5/20	300	20	12	75%	10
CAP/GLY	0,65/0,45/25	150	4	2	65%	11
CAP/GLY	0,65/0,45/25	150	12	2	65%	12
CAP/GLY	0,65/0,45/25	150	20	2	65%	13
PDO	0,65/0,45/25	150	4	1,3	75%	14
PDO	0,65/0,45/25	150	8	1,3	75%	15
PDO	0,65/0,45/25	150	12	1,1	80%	16
PDO	0,65/0,45/25	150	16	1,3	75%	17

EXEMPLO 4

A técnica anterior (WO 99/44583) demonstrou que um dispositivo não-absorvível usando um comprimento de 25 mm de tubulação de silicone com um diâmetro interno de 1,5 mm e diâmetro externo de 2 mm, adaptado com um segmento longo de 25 mm de esponja de acetato de polivinila hidroxilado induz uma resposta imunológica mais forte à vacina influenza (nos camundongos BALB/c) do que as injeções intramusculares tradicionais com e sem o uso de adjuvantes tradicionais tal como Ribi. Similarmente, o dispositivo da presente invenção tal como o dispositivo cheio com fibra absorvível descrito no

Exemplo 3 (Amostra nº1) poderia ser carregado com ~100 ng de antígeno do influenza (vacina do vírus influenza FLUSHIELD®, trivalente, Tipos A & B; obtida de Henry Schein®, Melville NY). Camundongos BALB/c fêmea (6-8 semanas de idade) seriam anestesiados com Avertin. Um dispositivo por animal poderia ser inserido através de uma incisão na linha média dorsal de 0,5 cm no dia 1.

Em intervalos apropriados pós-imunização, os camundongos poderiam ser sangrados e os soros testados para resposta humoral específica ao influenza, usando ELISA convencional ou outros protocolos apropriados para determinar a resposta imunológica. A dosagem ótima de antígeno do dispositivo poderia ser determinada pelo desenvolvimento de curvas de resposta de dose em intervalos de tempo apropriados após a implantação. Similarmente, a população de célula no dispositivo poderia ser determinada em intervalos apropriados (por exemplo dias 3,7,10 etc.) para verificar a migração das células para dentro do dispositivo, tipos de célula no dispositivo e ótima configuração dos furos etc. para prover as condições mais vantajosas para modulação imunológica em qualquer animal com um antígeno (ou antígenos) particular.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo de modulação de imunidade que é adequado para uso na modulação de uma resposta imunológica em animais, compreendendo um revestimento biocompatível impermeável tendo uma superfície externa com uma pluralidade de poros de tamanho adequado para permitir a entrada e saída das células imunológicas e o dito revestimento biocompatível impermeável tendo um lúmen interior, uma armação fibrosa biocompatível sendo disposta dentro do dito lúmen interior, **caracterizado pelo fato de que** contém um ou mais antígenos e em que a armação fibrosa tem uma porosidade de 25% a 95% e é feita de filamentos com um denier de 0,2 a 10, e em que os poros na superfície externa do dispositivo de modulação de imunidade compreendem menos do que 25% da superfície externa.

2. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** a armação fibrosa é feita de filamentos com um diâmetro menor do que 20 microns.

3. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** a armação fibrosa é feita de filamentos com um denier de 0,8 a 6.

4. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** a armação fibrosa é feita de um feixe de filamentos tendo um denier total de 20 a 400 denier.

5. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** a armação fibrosa é feita de um fio com textura.

6. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado pelo fato de que** o fio com textura é selecionado do grupo consistindo em fios volumosos, fios enrolados, fios de núcleo volumosos, fios enrugados, fios emaranhados, fios elás-

ticos modificados, fios não-torcidos, fios duros, fios elásticos e fios torcidos e suas combinações.

7. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** o dispositivo de modulação de imunidade tem uma forma tridimensional selecionada do grupo consistindo em esférica, cilíndrica, retangular e rombóide.

8. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado pelo fato de que** o dispositivo de modulação de imunidade é de forma cilíndrica.

9. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado pelo fato de que** o dispositivo de modulação de imunidade cilíndricamente formado tem um diâmetro externo menor do que 1 milímetro.

10. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado pelo fato de que** o dispositivo de modulação de imunidade cilíndricamente formado tem um diâmetro externo menor do que 750 microns.

11. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado pelo fato de que** o dispositivo de modulação de imunidade cilíndricamente formado tem uma espessura de parede menor do que 250 microns.

12. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado pelo fato de que** o dispositivo de modulação de imunidade cilíndricamente formado tem uma espessura de parede menor do que 150 microns.

13. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** os poros variam de tamanho de 10 a 500 microns.

14. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** o dispositivo de

modulação de imunidade é bioabsorvível.

15. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado pelo fato de que** o dispositivo de modulação de imunidade bioabsorvível é feito de um polímero selecionado do grupo consistindo em poliésteres alifáticos, poli(aminoácidos), copoli(éter-ésteres), oxalatos de polialquilenos, poliamidos, policarbonatos derivados de tirocina, poli(iminocarbonatos), poliortoésteres, polioxaésteres, poliamidoésteres, grupos de amina contendo polioxaésteres, poli(anidridos), polifosfazenos, biomoléculas e suas misturas.

16. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado pelo fato de que** o dispositivo de modulação de imunidade bioabsorvível é feito de um poliéster alifático.

17. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado pelo fato de que** o poliéster alifático é selecionado do grupo consistindo em homopolímeros e copolímeros de láctidos (que inclui ácido láctico, D-, L- e mesoláctido), glicolídeo (incluindo ácido glicólico), ϵ -caprolactona, p-dioxanona (1,4-dioxan-2-ona), carbonato de trimetileno(1,3-dioxan-2-ona), derivados de alquila de carbonato de trimetileno, delta-valerolactona, beta-butirolactona, gama-butirolactona, ϵ -decalactona, hidroxibutirato, hidroxivalerato, 1,4-dioxepan-2-ona (incluindo seu dímero 1,5,8,12-tetraoxaciclotetradecano-7,14-diona), 1,5-dioxepan-2-ona, 6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-ona, 2,5-dicetomorfolina, pivalolactona, gama, gama-dietilpropiolactona, carbonato de etileno, oxalato de etileno, 3-metil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3,3-dietil-1,4-dioxan-2,5-diona, 6,8-dioxabicyclooctano-7-ona e misturas de polímero dos mesmos.

18. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado pelo fato de que** o revestimento é feito de um poliéster alifático selecionado do grupo consistindo em homopolímeros e copolímeros de láctido (que inclui ácido láctico, D-,

L- e mesoláctido), glicolídeo (incluindo ácido glicólico), ϵ -caprolactona, p-dioxanona (1,4-dioxan-2-ona), carbonato de trimetileno(1,3-dioxan-2-ona), derivados de alquila de carbonato de trimetileno, 1,4-dioxepan-2-ona (incluindo seu dímero 1,5,8,12-tetraoxaciclotetradecano-7,14-diona), 1,5-dioxepan-2-ona, 6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-ona e misturas de polímero dos mesmos.

19. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado pelo fato de que** o revestimento é feito de um poliéster alifático selecionado do grupo consistindo em poli(p-dioxanona), glicolídeo-co- ϵ -caprolactona, glicolídeo-co-carbonato de trimetileno, glicolídeo-co-1,5-dioxepan-2-ona, 6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-ona e suas misturas.

20. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** a armação fibrosa biocompatível é feito de um poliéster alifático selecionado do grupo consistindo em homopolímeros e copolímeros de láctido (que inclui ácido láctico, D-, L- e mesoláctido), glicolídeo (incluindo ácido glicólico), ϵ -caprolactona, p-dioxanona (1,4-dioxan-2-ona), carbonato de trimetileno(1,3-dioxan-2-ona), derivados de alquila de carbonato de trimetileno, 1,4-dioxepan-2-ona (incluindo seu dímero 1,5,8,12-tetraoxaciclotetradecano-7,14-diona), 1,5-dioxepan-2-ona, 6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-ona e misturas de polímero dos mesmos.

21. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo fato de que** a armação fibrosa biocompatível é feito de um poliéster alifático selecionado de poliglicolídeo, poli(p-dioxanona), glicolídeo-co- ϵ -caprolactona, glicolídeo-co-carbonato de trimetileno e glicolídeo-co-láctido.

22. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** o revestimento é feito de poli(p-dioxanona) e a armação fibrosa é feito de um copolíme-

ro de 90 pesos percentuais de glicolídeo e 10 pesos percentuais de láctido.

23. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado pelo fato de que** a armação fibrosa é feita de um fio com textura.

24. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** o revestimento é feito de um copolímero de 35 a 45 pesos percentuais de epsilon-caprolactona e de 55 a 65 pesos percentuais de glicolídeo e a armação fibrosa é feita de um copolímero de 90 pesos percentuais de glicolídeo e 10 pesos percentuais de láctido.

25. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado pelo fato de que** a armação fibrosa é feita de um fio com textura.

26. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** o antígeno é selecionado do grupo de antígenos naturais, antígenos sintéticos e suas combinações.

27. Dispositivo de modulação de imunidade, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado pelo fato de que** o antígeno natural é derivado de um micróbio selecionado do grupo consistindo em *Actinobacillus equuli*, *Actinobacillus lignieresii*, *Actinobacillus seminis*, *Aerobacter aerogenes*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*, *Babesia microti*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Bordetella pertussis*, *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Brucella ovis*, *Brucella suis*, *Brucella canis*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter fetus intestinalis*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium acne* Tipos 1 e 2, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium equi*, *Corynebacterium pyogenes*, *Corynebacterium renale*, *Coxiella burnetii*, *Diplococcus*

pneumoniae, Escherichia coli, Ehrlichia phagocytophila, Ehrlichia equi, Francisella tularensis, Fusobacterium necrophorum, Giardia lamblia, Granuloma inguinale, Haemophilus influenzae, Haemophilus vaginalis, Grupo b Hemophilus ducreyi, Lymphopathia venereum, Leptospira pomona, Listeria monocytogenes, Microplasma hominis, Moraxella bovis, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium laprae, Mycoplasma bovigentialium, Neisseria gonorrhea, Neisseria meningitidis, Pseudomonas maltophiia, Pasteurella multocida, Pasteurella hamemolytica, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Plasmodium berghei, Plasmodium falciparum, Plasmodium malariae, Plasmodium ovale, Plasmodium vivax, Rickettsia prowazekii, Rickettsia mooseri, Riskettsia rickettsii, Rickettsia tsutsugamushi, Rickettsia akari, Salmonella abortus ovis, Salmonella abortus equi, Salmonella dublin, Salmonella enteritidis, Salmonella heidleberg, Salmonella paratyphi, Salmonella typhimurium, Shigella dysenteriae, Staphylococcus aureus, Streptococcus ecoli, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyrogenes, Streptococcus mutans, Streptococcus Grupo B, Streptococcus bovis, Streptococcus dysgalactiae, Streptococcus equisimili, Streptococcus uberis, Streptococcus viridans, Treponema pallidum, Vibrio cholerae, Yersina pesti, Yersinia enterocolitica, Aspergillus fumigatus, Blastomyces dermatitidis, Candida albicans Crytococcus neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, vírus da gripe, HIV, hanta-vírus, vírus de papiloma humano, citomegalovírus, vírus da pólio, vírus da raiva, vírus do herpes eqüino, vírus da artrite eqüina, vírus IBR-IBP, vírus BVD-MD, vírus do hespes (humanos, tipos 1 e 2), vírus da caxumba, vírus da rubéola, vírus do sarampo, vírus da varíola, vírus da hepatite, vírus febre do Rale Rift, encefalites virais, Schistosoma, Onchocerca, amebas parasitas e combinações desses.

28. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado pelo fato de que** o cilindro tem uma primeira extremidade e uma

segunda extremidade, a dita primeira extremidade sendo vedada.

29. Método para fabricação de um dispositivo de modulação de imunidade conforme definido na reivindicação 1, tendo um revestimento biocompatível impermeável tendo uma superfície externa e um lúmen interior **caracterizado pelo fato de que** compreende as etapas de:

colocar uma armação fibrosa dentro do lúmen interior do revestimento biocompatível impermeável e

formar poros dentro do dito revestimento impermeável biocompatível de tamanho adequado para permitir a entrada e saída das células imunológicas.

30. Método, de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado pelo fato de que** o revestimento impermeável biocompatível tem uma forma cilíndrica tendo uma primeira extremidade e uma segunda extremidade.

31. Método, de acordo com a reivindicação 30, **caracterizado pelo fato de que** a primeira extremidade do revestimento impermeável biocompatível é vedada.

32. Método, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizado pelo fato de que** a extremidade é vedada depois que a armação fibrosa é colocada dentro do revestimento impermeável biocompatível.

33. Método, de acordo com a reivindicação 32, **caracterizado pelo fato de que** o revestimento impermeável biocompatível é feito de um polímero.

34. Método, de acordo com a reivindicação 33, **caracterizado pelo fato de que** a extremidade do revestimento impermeável biocompatível é plissada e aquecida para vedar a dita primeira extremidade.

35. Método, de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado pelo fato de que** pelo menos um antígeno é inserido dentro do

lúmen interior em uma quantidade suficiente para provocar uma resposta imunológica.

36. Método, de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado pelo fato de que** os poros são formados por ablação a leiser.

37. Método, de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado pelo fato de que** o revestimento biocompatível impermeável tendo uma superfície externa e um lúmen interior é formado pela extrusão de um polímero biocompatível.

FIG. 1

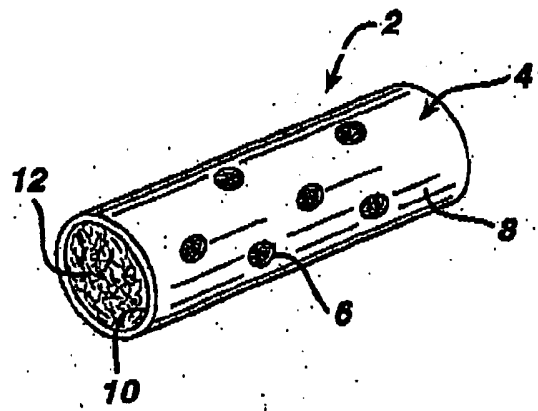
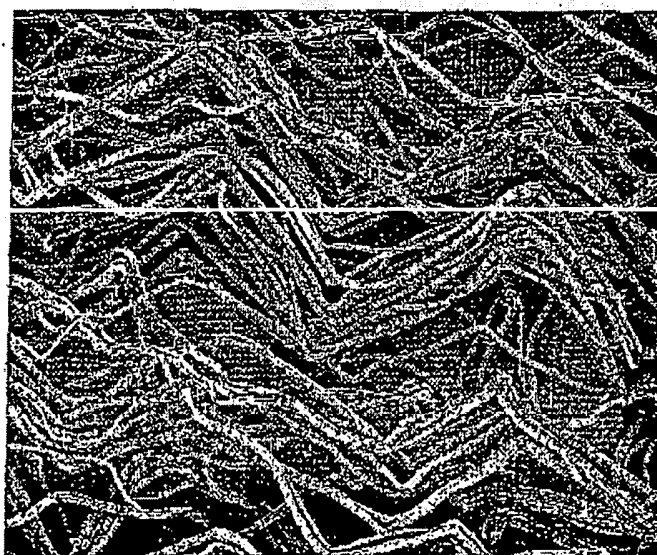


FIG. 2



x50 500 μ m

FIG. 3

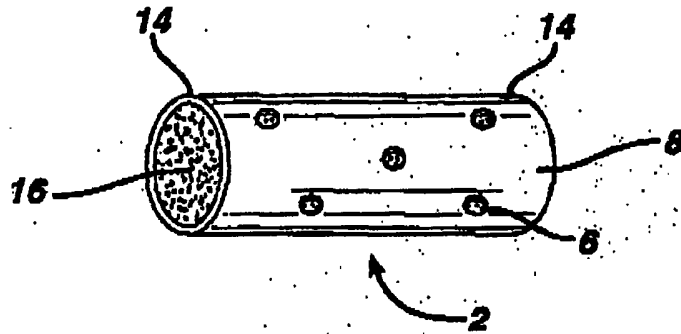


FIG. 4

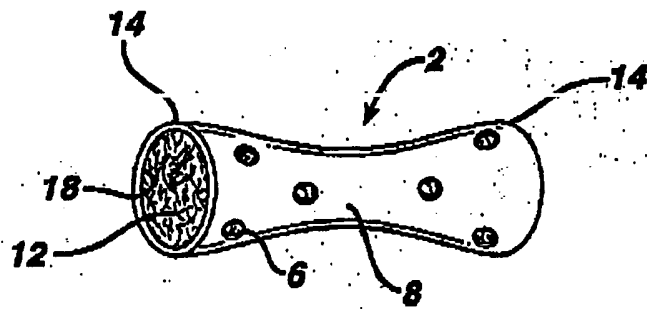
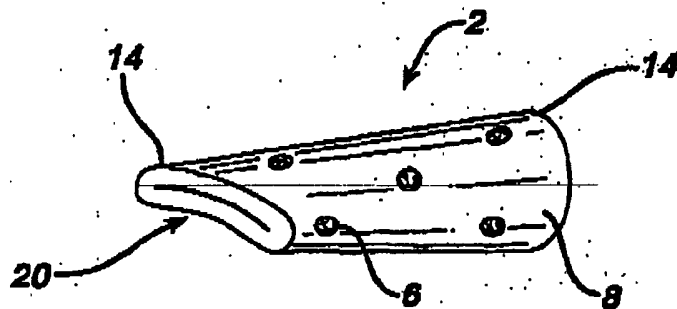


FIG. 5



RESUMO

Patente de Invenção: **"DISPOSITIVO DE MODULAÇÃO DE IMUNIDADE E MÉTODO PARA FABRICA-LO".**

A presente invenção refere-se a um dispositivo de modulação de imunidade que pode ser implantado que é útil para modulação de uma resposta imunológica nos mamíferos, compreendendo uma pluralidade de fibras, dentro de um revestimento poroso. O enchimento de fibra é carregado com antígenos únicos ou múltiplos, e opcionalmente um ou mais compostos biologicamente ativos tais como citocinas (por exemplo linfocinas, quimiocinas, etc.), fatores de fixação, genes, peptídios, proteínas, nucleotídeos, carboidratos ou células dependendo da aplicação.