

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

(21) **PI0618681-5 A2**

(22) Data de Depósito: 16/11/2006
(43) Data da Publicação: 06/09/2011
(RPI 2122)



(51) *Int.Cl.:*
A61L 27/22

(54) **Título:** CORPO MOLDADO À BASE DE UM MATERIAL RETICULADO, CONTENDO GELATINA, PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO BEM COMO SEU EMPREGO

(30) **Prioridade Unionista:** 17/11/2005 DE 10 2005 054 938.1

(73) **Titular(es):** Gelita AG

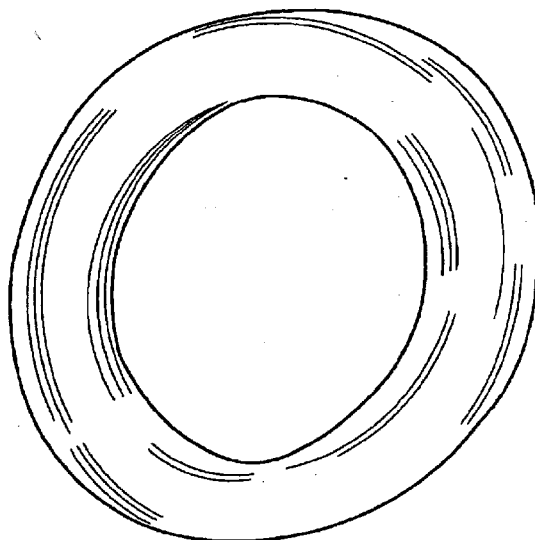
(72) **Inventor(es):** Melanie Rupp, Michael Ahlers

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006010973 de 16/11/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/057176de 24/05/2007

(57) **Resumo:** CORPO MOLDADO À BASE DE UM MATERIAL RETICULADO, CONTENDO GELATINA, PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO BEM COMO SEU EMPREGO. Por um aumento da relação de estiramento podem também ser produzidos cilindros ocos de acordo com a invenção com um diâmetro interno ainda menor, que podem ser vantajosos para outras aplicações. Especialmente, com aplicação do processo de acordo com a invenção é possível produzir tubinhos extremamente finos com um diâmetro na faixa de 150µm. Esse valor não pode ser alcançado sem um estiramento dos tubinhos.





Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "CORPO MOLDADO À BASE DE UM MATERIAL RETICULADO, CONTENDO GELATINA, PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO BEM COMO SEU EMPREGO".

5 A presente invenção refere-se a corpos moldados à base de um material reticulado, contendo gelatina. Além disso, a invenção refere-se a um processo para produção desses corpos moldados.

 A invenção refere-se, ainda, ao emprego desses corpos moldados na área médica, especialmente para a produção de implantes.

10 Em diversas áreas da medicina são empregados corpos moldados de materiais ressorvíveis, de um lado para cobertura de feridas ou de sangramentos interiores ou exteriores, bem como para a produção de implantes, que atendem uma função de suporte, de sustentação ou condução. Significado especial têm então os assim chamados implantes de tecido, em
15 que se tratam de construções de um material de suporte ressorvível e células vivas ("Tissue Engineering"). Estes servem para o tratamento de tecidos e órgãos danificados, especialmente para a regeneração de pele ou cartilagem.

 Tais materiais devem satisfazer uma série de propriedades, para
20 poderem ser empregados com sucesso na área médica. De um lado, devem apresentar resistência suficiente, para possibilitar uma manipulação sem avarias e para proteger células em crescimento no corpo contra solicitação mecânica. Simultaneamente, contudo, o material deve ser suficientemente flexível para se adaptar à forma do local do corpo a ser tratado.

25 Descobriu-se que para a satisfação dos mencionados pressupostos gelatina é bem-apropriada como material de base. Gelatina pode ser completamente ressorvida pelo corpo e apresenta, assim, uma vantagem frente a outros materiais, como por exemplo quitosano, alginato, agarose e ácido hialurônico. Em oposição ao material afim, colágeno, gelatina pode ser
30 obtida em alta pureza e com composição passível de reprodução e é isenta de telopeptídeos imunogênicos, que podem desencadear reações de rejeição do corpo.

Para se obter estabilidade suficientemente longa dos corpos moldados sob condições fisiológicas, a gelatina deve por via de regra ser reticulada quimicamente ou enzimaticamente. A capacidade de ressorção sem resíduos não é assim prejudicada, mas o respectivo tempo de ressorção pode ser individualmente ajustado pelo grau da reticulação.

Um processo para produção desses corpos moldados à base de gelatina reticulada está descrito no pedido alemão de patente com o número de processo DE 10 2004 024 635.

Para determinadas aplicações, no entanto, é desejável uma resistência muito alta dos corpos moldados, que não pode ser obtida apenas por um aumento do grau de reticulação.

Descreveu-se que a resistência à tração de folhas de gelatina pode ser aumentada por um estiramento das folhas (Bigi ET AL. (1998) *Bio-materials* 19, 2335-2340). Todavia, as folhas descritas nessa publicação, que foram reticuladas com glutaraldeído após o estiramento, apresentavam uma dilatação à tração aquém de 11%. Tais folhas não dispõem da flexibilidade desejável para uma aplicação médica.

O objetivo da presente invenção reside em disponibilizar corpos moldados à base de gelatina, que apresentem tanto uma elevada resistência mecânica como também flexibilidade suficiente.

Esse objetivo é alcançado, de acordo com a invenção, por um corpo moldado à base de um material reticulado, contendo gelatina, sendo que o corpo moldado é estirado, de modo que as moléculas de gelatina são ao menos parcialmente orientadas em uma direção preferencial, e sendo que o material abrange um plastificante.

Surpreendentemente, corpos moldados à base de gelatina, que abrangem de um lado um plastificante e de outro lado são reticulados, podem ser particularmente bem-estirados. Pelo estiramento podem ser notavelmente aperfeiçoadas as propriedades mecânicas dos corpos moldados, especialmente sua resistência à tração e dilatação à tração.

O material contendo gelatina, com base no qual é produzido o corpo moldado, é formado em parte preponderante de gelatina. Aí se inclu-

em especialmente frações de gelatina de 60% em peso ou mais, de preferência de 75% em peso ou mais. Além de gelatina, o material pode conter por exemplo ainda outros biopolímeros como por exemplo alginatos ou ácido hialurônico, para adaptar o perfil de propriedade do perfil oco ainda mais especificamente a uma determinada aplicação.

Para garantir uma ótima biocompatibilidade do perfil oco produzido quando da aplicação médica, o material contém de preferência uma gelatina com um teor especialmente pequeno de endotoxinas. Quanto a endotoxinas, trata-se de produtos de metabolismo ou frações de microorganismos, que ocorrem no material bruto animal. O teor de endotoxina de gelatina é indicado em unidades internacionais por grama (I.E./g) e determinado segundo o teste LAL, cuja execução está descrita na quarta edição do Livro de Medicamentos Europeu (Ph.Eur.4).

Para manter tão baixo quanto possível o teor de endotoxinas, é vantajoso exterminar os microorganismos tão cedo quanto possível no decorrer da produção de gelatina. Além disso, devem ser observados correspondentes padrões de higiene no processo de produção.

Com isso, o teor de endotoxina de gelatina pode ser drasticamente reduzido mediante determinadas medidas quando do processo de produção. Entre essas medidas se incluem, primordialmente, o emprego de materiais brutos frescos (por exemplo, pele de porco) evitando-se tempos de armazenagem, a cuidadosa limpeza de toda a instalação de produção imediatamente antes do início da produção de gelatina bem como eventualmente a troca de trocadores de íons e sistemas de filtro na instalação de produção.

A gelatina empregada no âmbito da presente invenção apresenta, de preferência, um teor de endotoxina de 1.200 I.E./g ou menos, ainda mais preferencialmente de 200 I.E./g ou menos. De modo ótimo, o teor de endotoxina se situa em 50 I.E./g ou menos, respectivamente determinado segundo o teste LAL. Em comparação com isso, muitas gelatinas usuais no comércio apresentam teores de endotoxina de mais de 20.000 I.E./g.

De acordo com a invenção o material abrange, além da gelatina,

ao menos um plastificante, com o que é aumentada a flexibilidade do corpo moldado e nitidamente aperfeiçoada sua capacidade de estiramento. Como plastificante são apropriados por exemplo, glicerina, oligoglicerina, oligoglicóis e sorbitol, sendo que glicerina em geral é preferida.

- 5 A desejada flexibilidade do perfil oco pode ser controlada pela quantidade do plastificante. De preferência, a fração de plastificante no material se situa em torno de 12 a 40% em peso. Especialmente preferidas são frações de 16 a 25%.

- 10 O corpo moldado estirado é estirado de preferência monoaxialmente. É assim definida uma direção preferencial, ao longo da qual as moléculas de gelatina são ao menos parcialmente orientadas.

- 15 Os corpos moldados de acordo com a invenção apresentam uma elevada resistência mecânica, especialmente resistência à tração. De preferência, os corpos moldados de acordo com a invenção têm uma resistência à tração de 40 N/mm² ou mais, preferindo-se ainda mais de 60 N/mm² ou mais, respectivamente medida em direção de estiramento.

- 20 Além disso, os corpos moldados apresentam também, surpreendentemente, uma elevada dilatação à tração (limite de dilatação), especialmente em direção de estiramento. De preferência, a dilatação à tração do corpo moldado se situa em torno de 30% ou mais, mais preferencialmente em torno de 50% ou mais, respectivamente medida em direção de estiramento.

- 25 Basicamente, tanto a gelatina como também outros componentes apropriados do material no corpo moldado estão reticulados. Mas é preferível que especialmente a gelatina esteja reticulada.

- 30 Quanto à reticulação, pode se tratar de uma reticulação química. Para tanto, em princípio, é apropriado todo meio de reticulação, que produza uma ligação das moléculas de gelatina individuais. Agentes de reticulação químicos preferidos são aldeído, dialdeído, isocianatos, carbodiimidas e alquidihalogenetos. Especialmente preferido é então formaldeído, especialmente para a segunda reticulação na fase de gás, sendo simultaneamente produzida uma esterilização do corpo moldado.

Em uma outra forma de execução do corpo moldado de acordo com a invenção, o material é enzimaticamente reticulado. Como agente de reticulação enzimático é empregada de preferência a enzima transglutaminase, que produz uma ligação das cadeias laterais de glutamina e lisina de proteínas, especialmente também de gelatina.

Os corpos moldados de acordo com a invenção podem apresentar vidas úteis em parte surpreendentemente longas sob condições fisiológicas, sendo que estas podem ser muito especificamente ajustadas pelo grau da reticulação. Assim corpos moldados de acordo com a invenção sob condições fisiológicas padrão permanecem estáveis por exemplo por mais de uma semana, mais de duas semanas ou mais do que quatro semanas.

O conceito de estabilidade deve ser aí entendido no sentido de que o corpo moldado conserva essencialmente sua forma original tanto em armazenagem no estado seco como também durante o período indicado sob condições fisiológicas padrão e só em seguida é decomposto hidroliticamente estruturalmente em medida considerável.

As condições fisiológicas, às quais os corpos moldados estão expostos quando de um emprego para produção de implantes, são caracterizadas em primeira linha por temperatura, valor de pH e força iônica. Correspondentes condições podem ser simuladas *in vitro* mediante uma incubação em tampão PBS (pH 7,2, 37 °C), para testar e comparar diversos corpos moldados quanto ao seu comportamento de estabilidade em função do tempo (a seguir mencionadas condições padrão fisiológicas).

A resistência mecânica dos corpos moldados de acordo com a invenção pode ser adicionalmente aumentada pela adição de um material de reforço. Os materiais de reforço devem ser fisiologicamente compatíveis e igualmente bem-ressorvíveis.

Dependendo da seleção do material de reforço, além da influência das propriedades mecânicas, também a estabilidade contra mecanismos de ressonância pode ser influenciada em certa extensão. Especialmente a estabilidade à ressonância dos materiais de reforço pode ser selecionada pelos componentes do material contendo gelatina.

Os materiais de reforço mostram já com frações de 5% em peso (com relação à massa total do corpo moldado) um notável aperfeiçoamento das propriedades mecânicas do corpo moldado.

- 5 Acima de 60% em peso, por via de regra, não mais pode ser obtido um significativo aperfeiçoamento e/ou as desejadas propriedades de ressonção ou também a necessária flexibilidade do perfil oco só podem ser obtidas ainda dificilmente.

Os materiais de reforço podem ser selecionados de materiais de reforço em partículas e moleculares bem como misturas dos mesmos.

- 10 Quanto aos materiais de reforço em partículas, recomenda-se especialmente o emprego de fibras de reforço. As fibras são então de preferência selecionadas de fibras de polissacarídeos e proteínas, especialmente fibras de colágeno, seda e fibras de algodão, bem como fibras de polilactídeos e misturas dos mesmos.

- 15 Por outro lado, materiais de reforço moleculares são igualmente apropriados para aperfeiçoar as propriedades mecânicas e, caso desejado, também a estabilidade em ressonção do corpo moldado.

- 20 Materiais de reforço moleculares preferidos são especialmente polímeros de polilactídeos e seus derivados, derivados de celulose e quitosano e seus derivados. Também podem ser empregados materiais de reforço moleculares como misturas.

- 25 Em uma forma de execução preferida do corpo moldado de acordo com a invenção, o mesmo se apresenta como folha. Tais folhas à base de um material reticulado, contendo gelatina, podem ser multiplamente empregadas como cobertura e/ou sustentação de tecidos danificados, para colonização com células bem como para produção de materiais combinados em conexão com corpos moldados com uma estrutura celular, por exemplo, esponjas.

- 30 A espessura das folhas de acordo com a invenção importa de preferência em 20 a 500 μm , em geral de preferência em 50 a 250 μm .

Uma outra forma de execução preferida do corpo moldado de acordo com a invenção se refere a um cilindro oco. Tais cilindros ocos po-

dem ser empregados, inclusive, como trilhos condutores de nervos. Trata-se de implantes, que permitem a regeneração de ramais nervosos seccionados, na medida em que respectivamente uma célula nervosa individual cresce ao longo do compartimento oco do trilho condutor de nervo.

5 Cilindros ocos de acordo com a invenção podem ser estirados tanto em direção longitudinal como também em direção periférica. Abaixo se tratará em detalhe da respectiva produção desses cilindros ocos.

 No caso de cilindros ocos, que são estirados em direção longitudinal, pelo estiramento são aperfeiçoadas não apenas suas propriedades
10 mecânicas, mas sim também simultaneamente são disponibilizados cilindros ocos com um diâmetro interno menor em comparação com o cilindro oco não estirado. Com isso, o diâmetro interno pode ser adaptado aos respectivos requisitos, por exemplo, às dimensões das células nervosas quando de um emprego dos cilindros ocos como trilhos condutores de nervos.

15 Dependendo da aplicação, o cilindro oco pode apresentar um diâmetro interno de 300 a 1.500 μm , de preferência de 900 a 1.200 μm . A espessura de parede média do cilindro oco se situa, de preferência, na faixa de 140 a 250 μm .

 O objetivo da presente invenção consiste, ainda, em disponibilizar um processo com o qual possam ser produzidos corpos moldados à base de gelatina com propriedades mecânicas aperfeiçoadas.
20

 Esse objetivo é alcançado de acordo com a invenção por um processo, que abrange as seguintes etapas:

25 a) produção de uma solução aquosa de um material contendo gelatina;

 b) reticulação parcial do material dissolvido, contendo gelatina;

 c) produção de um corpo moldado a partir da solução contendo o material parcialmente reticulado; e

 d) estiramento do corpo moldado.

30 Como já exposto em conexão com os corpos moldados de acordo com a invenção, pelo estiramento pode ser nitidamente aumentada sua resistência mecânica. De acordo com a invenção, o estiramento ocorre de-

pois que o material contendo gelatina foi ao menos parcialmente reticulado. Essa ordem de seqüência conduz a resultados melhores do que um estiramento do corpo moldado antes da reticulação segundo o estado atual da técnica (Bigi et al.(1998) *Biomaterials* 19, 2335-2340; vide acima).

5 O material contendo gelatina, empregado na etapa a), é formado de preferência em uma parte preponderante de gelatina. Aí se incluem especialmente frações de gelatina de 60% em peso ou mais, de preferência de 75% em peso ou mais. Além disso, o material, como acima descrito, pode conter ainda outros componentes.

10 Como material de partida para o processo pode ser empregada basicamente gelatina de diversas origens e qualidade; tendo em vista uma aplicação médica, no entanto, é preferível o emprego de gelatina pobre em endozozina, como descrito acima. A concentração de gelatina na solução na etapa a) pode então importar em 5 a 45% em peso, de preferência 10 a 30%
15 em peso.

De preferência, o material na etapa a) abrange adicionalmente um plastificante. Com isso é essencialmente aperfeiçoada a capacidade de estiramento do corpo moldado, como já foi descrito em conexão com os corpos moldados de acordo com a invenção.

20 Plastificantes apropriados são, por exemplo, glicerina, oligoglicerina, oligoglicóis e sorbitol, sendo que glicerina em geral é preferida. Vantajosamente, a fração de plastificante no material importa em 12 a 40% em peso. Em geral são preferidas então frações de 16 a 25% em peso.

O corpo moldado formado na etapa c), antes do estiramento (etapa d)), de preferência é ao menos parcialmente seco, preferencialmente até um teor de umidade restante de menos de 20% em peso, especialmente
25 15% em peso ou menos.

De preferência, imediatamente antes do estiramento (etapa d)), mediante um aumento da temperatura e/ou do teor de água o corpo moldado
30 é convertido em um estado termoplástico. Isso pode ocorrer por exemplo na medida em que o corpo moldado é exposto a vapor de água quente. O estiramento dos corpos moldados é executado vantajosamente com uma rela-

ção de estiramento de 1,4 a 8, sendo preferia uma relação de estiramento de até 4.

5 Em uma outra forma de execução do processo de acordo com a invenção, a etapa d) é executada até quatro semanas após a etapa c). Pela armazenagem do corpo moldado antes do estiramento, sendo que de preferência é armazenado à temperatura ambiente, a resistência dos corpos moldados produzidos de acordo com a invenção pode ser em parte nitidamente aumentada. De preferência, então, a etapa d) é executada três a sete dias após a etapa c).

10 Uma outra forma de execução do processo de acordo com a invenção abrange uma outra etapa e), em que o material contido no corpo moldado estirado é adicionalmente reticulado.

15 Tanto na etapa b) como também na etapa e) opcional, a gelatina e/ou um outro componente apropriado o material pode ser reticulado. De preferência, em ambos os casos especialmente a gelatina é reticulada.

20 A vantagem de uma reticulação em duas etapas consiste, basicamente no fato de que pode ser obtido um elevado grau de reticulação e longos tempos de decomposição disso decorrentes. Isso não pode ser obtido em igual medida com um processo em uma etapa com aumento da concentração de agente de reticulação, pois devido a uma reticulação demasiada do material dissolvido este não mais pode ser processado e moldado.

25 De outro lado, também, uma reticulação do material exclusivamente após a produção do corpo moldado não é apropriada, pois então este reticularia mais intensamente nas áreas limítrofes acessíveis de fora do que nas regiões interior do corpo moldado, o que se reflete em um comportamento de decomposição heterogêneo.

30 O estiramento do corpo moldado de acordo com a invenção entre as duas etapas de reticulação é especialmente vantajosa, porque as moléculas no material parcialmente reticulado dispõem então ainda de suficiente liberdade de movimento e assim podem se orientar ao menos parcialmente ao longo de uma direção preferencial.

A segunda reticulação (etapa e)) pode ser executada mediante

ação de uma solução aquosa de um agente de reticulação, de preferência contudo sendo a atuação de um agente de reticulação gasoso.

Nas etapas b) e eventualmente e) podem ser empregados agentes de reticulação iguais ou diferentes, sendo que foram descritos agentes de reticulação químicos ou enzimáticos preferidos já em conexão com o corpo moldado de acordo com a invenção. Especialmente preferido é formaldeído, particularmente para a eventual segunda etapa de reticulação na fase gasosa, pois o corpo moldado pode ser simultaneamente esterilizado por formaldeído. A atuação do formaldeído sobre o corpo moldado pode ser sustentada por uma atmosfera de vapor de água.

De preferência o agente de reticulação é adicionado à solução na etapa b) em uma quantidade de 600 a 5.000 ppm, de preferência 2.000 a 4.000 ppm, com relação à gelatina.

Mediante variação da concentração de agente de reticulação na solução, mas também por graus de reticulação distintos na segunda etapa de reticulação, podem ser ajustadas tanto a resistência mecânica dos corpos moldados produzidos como também sua vida útil sob condições fisiológicas, de modo simples. Assim podem ser produzidos corpos moldados que sob condições fisiológicas padrão de um lado permanecem estáveis por exemplo por mais de uma semana, mais de duas semanas ou mais do que quatro semanas; e, de outro lado, satisfazem os requisitos com relação a compatibilidade celular e capacidade de ressorção.

Em uma forma de execução especial do processo de acordo com a invenção o corpo moldado é uma folha. Folhas podem ser produzidas especialmente por fundição e extrusão da solução na etapa c).

Em uma outra forma de execução do processo de acordo com a invenção, o corpo moldado é um cilindro oco. Também cilindros ocos podem ser produzidos por uma extrusão da solução na etapa c). É preferida, no entanto, uma produção de cilindros ocos por uma aplicação uniforme da solução na etapa c) sobre a superfície de um cilindro, especialmente mediante imersão por curto tempo do cilindro na solução. Quando da secagem da solução resulta um cilindro oco, que pode ser extraído do cilindro.

Um outro processo de produção preferido para cilindros ocos abrange o enrolamento de uma folha para um cilindro oco em uma ou várias camadas. A união da folha para um cilindro oco fechado pode se dar por exemplo na medida em que a folha é umedecida quando do enrolamento e assim colada. Alternativamente, a folha pode ser unida por meio de uma cola, por exemplo, gelatina.

Em uma forma de execução do processo, inicialmente o cilindro oco é formado por enrolamento de uma folha não estirada (etapas a) até c)) e em seguida estirado em direção longitudinal (etapa d)), sendo que o diâmetro interno é reduzido (vide acima). Dessa maneira, também podem ser estirados cilindros ocos produzidos por imersão.

Em uma forma de execução alternativa do processo, inicialmente é produzida uma folha e estirada (etapas a) até d)) e só depois enrolada pra um cilindro oco. O enrolamento é realizado ou paralelamente ou perpendicularmente à direção de estiramento, sendo que podem ser obtidos cilindros ocos com uma resistência à tração elevada em direção longitudinal ou em direção periférica. Dependendo da área de aplicação, pode ser preferida uma ou outra variante.

Um enrolamento de folhas perpendicularmente à direção de estiramento é especialmente vantajoso em folhas reforçadas com fibras, pois nesse caso as fibras são orientadas ao menos parcialmente ao longo da direção periférica do cilindro oco. Com um emprego como trilho condutor de nervo, que em suas extremidades freqüentemente é suturado cirurgicamente, tal orientação de fibra pode ser contraposta a um rasgamento do fio de sutura.

O processo de acordo com a invenção é apropriado especialmente para a produção dos corpos moldados de acordo com a invenção acima descritos. Outras vantagens do processo de acordo com a invenção resultam assim da descrição dos corpos moldados de acordo com a invenção.

A invenção refere-se, ademais, ao emprego dos corpos moldados descritos para o emprego na área de medicina humana e veterinária e

para a produção de implantes.

Um emprego de acordo com a invenção refere-se, de um lado, à produção de curativos feitos de corpos moldados descritos anteriormente. Estes podem ser empregados quando do tratamento de lesões ou de sangramentos interiores ou exteriores, por exemplo, quando de operações. A ressonância do corpo moldado se efetua então após um tempo individualmente ajustável, de preferência pela seleção das condições de produção.

Verificou-se que os corpos moldados de acordo com a invenção são destacadamente apropriados para a colonização com células de mamíferos, isto é, com células humanas ou animais. Um corpo moldado é então tratado com um meio de sutura apropriado e em seguida as células, por exemplo, fibroblastos ou condrócitos, sobre ele semeadas. Graças à estabilidade do material, as células podem crescer e proliferar *in vitro* por várias semanas.

A invenção refere-se ainda a implantes, especialmente implantes de tecido, que abrangem um corpo moldado de acordo com a invenção e células aplicadas ou cultivadas sobre o mesmo, como acima descrito.

Os implantes de acordo com a invenção são empregados para o tratamento de defeitos de tecidos, por exemplo, de defeitos de pele ou cartilagem, sendo que as células semeadas podem ser, por exemplo, previamente retiradas do paciente. Durante a fase de crescimento das células, o corpo confere ao tecido em formação proteção contra solicitação mecânica, e é possibilitada a formação da matriz extracelular própria da célula. Tanto a elevada resistência mecânica como também o tempo de ressonância ajustável dos corpos moldados de acordo com a invenção se comprovam então como vantagem especial. Com auxílio de materiais de longa vida, que apresentam um tempo de ressonância de mais de quatro semanas, também podem ser tratados defeitos em grande área ou defeitos em tipos de tecidos com lento crescimento celular.

A invenção se refere, finalmente, a um trilho condutor de nervo, abrangendo um corpo moldado de acordo com a invenção em forma de um cilindro oco. Vantagens e formas de execução especiais desses trilhos con-

dutores de nervos já foram minuciosamente descritas acima.

Estas e outras vantagens da invenção serão detalhadamente explicadas com auxílio dos exemplos com referência às figuras. Mostram em detalhe:

5 Figura 1: diagrama de tração/dilatação de corpos moldados de acordo com a invenção em forma de folhas com distinto grau de reticulação com estiramento depois de um tempo e armazenagem de três dias;

 Figura 2: diagrama de tração/dilatação de corpos moldados de acordo com a invenção em forma de folhas com distinto grau de reticulação
10 com estiramento depois de um tempo e armazenagem de sete dias;

 Figura 3: diagrama de tração/dilatação de corpos moldados de acordo com a invenção em forma de folhas com distinto grau de reticulação com estiramento depois de um tempo e armazenagem de 28 dias;

 Figura 4: diagrama de tração/dilatação de corpos moldados de
15 acordo com a invenção em forma de folhas com distinta fração de plastificante com estiramento depois de um tempo e armazenagem de três dias;

 Figura 5: diagrama de tração/dilatação de corpos moldados de acordo com a invenção em forma de folhas com distinta fração de plastificante com estiramento depois de um tempo e armazenagem de sete dias;

20 Figura 6: diagrama de tração/dilatação de corpos moldados de acordo com a invenção em forma de folhas com distinta fração de plastificante com estiramento depois de um tempo e armazenagem de 28 dias;

 Figura 7: Representação fotográfica de cilindros ocos de acordo com a invenção; e

25 Figura 8: fotografia microscópica luminosa de um cilindro oco de acordo com a invenção em seção transversal.

Exemplo 1: produção e propriedades de folhas estiradas e não estiradas com distinto grau de reticulação

 Para esse exemplo foram produzidas diversas folhas à base de
30 um material, que continha respectivamente frações constantes de cerca de 71% em peso de gelatina e cerca de 29% em peso de plastificante. As distintas quantidades de agente de reticulação se situavam entre 1.000 e 4.000

ppm (respectivamente com relação à quantidade de gelatina).

- Para tanto, por preparação, respectivamente 20 g de gelatina de pele de porco com uma "Bloomstärke" de 300 g em uma mistura de 72 g de água e 8 g de glicerina como plastificante a 60 °C. Depois da desgaseificação das soluções por ultra-som foi respectivamente adicionada a quantidade designada na tabela 1 de uma solução aquosa de formaldeído (a 2,0% em peso, temperatura ambiente), a mistura homogeneizada e raspada a cerca de 60°C em uma espessura de 1 mm sobre uma base de polietileno.

Tabela 1

Preparação	1-1	1-2	1-3	1-4
solução de formaldeído	1 g	2 g	3 g	4 g
teor de formaldeído com relação a gelatina	1.000 ppm	2.000 ppm	3.000 ppm	4.000 ppm

- Depois da secagem a 25°C e a uma umidade relativa do ar de 30% durante cerca de dois dias as folhas produzidas foram extraídas da base de PE. A espessura das folhas foi de cerca de 220 µm.

- Antes do estiramento, diversas folhas produzidas segundo as preparações 1-1 a 1-4 foram armazenadas por três, sete e 28 dias, respectivamente, a uma temperatura de 23°C e a uma umidade relativa do ar de 45%. Folhas comparativas correspondentes, que não foram estiadas, foram tratadas respectivamente da mesma maneira.

- Para o estiramento, as folhas foram amaciadas sob atuação de vapor de água quente, alongadas nesse estado termoplástico em uma direção até ao limite de estiramento e fixadas pela noite a uma temperatura de 23°C e uma umidade relativa do ar de 45%. As relações de estiramento se situaram então em uma faixa de cerca de 2 a 4.

- Em seguida, os diagramas de tração/dilatação das folhas estiradas (em direção de estiramento) bem como das correspondente folhas não estiradas foram registrados. Eles estão representados nas figuras 1 a 3.

Quando da inscrição das distintas curvas nos diagramas respectivamente as primeiras duas cifras representam a preparação depois que a folha foi produzida, enquanto que a terceira cifra representa o tempo de armazenagem da folha antes do estiramento (três, sete ou 28 dias). Folhas estiradas são caracterizadas pela letra V antes da última cifra.

A figura 1 mostra o diagrama de tração/dilatação das folhas estiradas após três dias bem como das folhas de comparação não estiradas, que foram armazenadas por três dias às mesmas condições. Uma comparação das curvas entre si mostra, inicialmente, que a resistência à tração das folhas estiradas de acordo com a invenção aumenta nitidamente com o aumento do teor de agente de reticulação.

Também os efeitos do estiramento são dependentes do teor de agente de reticulação. Com o teor de formaldeído relativamente pequeno de 1.000 ppm, a resistência à tração da folha estirada 1-1-V3 permanece amplamente constante em comparação com a folha não estirada 1-1-3, enquanto que a dilatação à tração de cerca de 60% é nitidamente aumentada em quase 100%. Com concentrações de formaldeído de 2.000 ppm e mais, o estiramento para folhas com uma resistência à tração nitidamente maior, no caso de 4.000 ppm de formaldeído, conduz até mesmo a mais do que o dobro (folha 1-4-V3 relativamente à folha 1-4-3).

Esses resultados mostram que pelo estiramento de folhas à base de gelatina reticulada suas propriedades mecânicas podem ser aperfeiçoadas de múltiplas maneiras. Dependendo do grau de reticulação, resulta uma influência positiva sobre a dilatação à tração, a resistência à tração ou mesmo sobre ambos os parâmetros simultaneamente (por exemplo, folha 1-2-V3 relativamente à folha 1-2-3).

A figura 2 mostra o diagrama de tração/dilatação das folhas estiradas após sete dias bem como das correspondentes folhas de comparação. A maior resistência à tração das folhas obtida pelo estiramento é também nitidamente identificável aí.

Uma comparação com a figura 1 mostra, além disso, que pelo maior tempo de armazenagem antes do estiramento já com teores de reticu-

lante menores podem ser obtidas maiores resistências à tração das folhas de acordo com a invenção (por exemplo, folha 1-2-V7 relativamente à folha 1-2-V3). A causa disso é, provavelmente, uma prorrogação da reação de reticulação durante o tempo de armazenagem.

- 5 A figura 3 mostra, finalmente, as propriedades mecânicas das folhas estiradas após 28 dias bem como das correspondentes folhas de comparação. Os diagramas de tração/dilatação foram aqui registrados apenas para folhas segundo as preparações 1-1, 1-3 e 1-4.

- 10 Enquanto que os decursos de curva das folhas não estiradas após um tempo de armazenagem de 28 dias são quase idênticos, as propriedades das folhas estiradas dependem em grande medida do teor de agente de reticulação. Com um teor pequeno de 1.000 ppm, o estiramento mal tem influência, a 3.000 e 4.000 ppm aumenta drasticamente, pelo contrário, a resistência à tração relativamente às folhas não estiradas. A máxima resis-
- 15 tência à tração de quase 90 N/mm², que é alcançada na folha 1-4-V28, devido ao longo tempo de armazenagem é novamente maior do que nas folhas estiradas após três ou sete dias.

- Em todos os diagramas de tração/dilatação representados deve ser considerado que os respectivos cursos de curva quando da produção de
- 20 folhas em escala de laboratório não podem ser exatamente reproduzidos. Mas é característica a relação das curvas de diversas folhas entre si.

Exemplo 2: produção e propriedades de folhas estiradas e não estiradas com distintas frações de plastificante

- Esse exemplo refere-se a folhas à base de gelatina reticulada
- 25 com um teor constante de agente de reticulação de 2.000 ppm (com relação à quantidade de gelatina). O material para as folhas abrangeu então, além de gelatina, distintas frações de plastificante entre cerca de 17% em peso e cerca de 33% em peso.

- Para a produção das folhas respectivamente 20 g de gelatina de
- 30 pele de porco ("Gel Bloom" 300 g) em quatro preparações diferentes foram dissolvidos em uma mistura de água e glicerina como plastificante, respectivamente correspondendo aos dados de quantidade na tabela 2, a 60 °C.

Depois da desgaseificação da solução por ultra-som foram respectivamente adicionados 2 g de uma solução aquosa de formaldeído (a 2,0% em peso, temperatura ambiente), a mistura homogeneizada e raspada a cerca de 60°C em uma espessura de 1 mm sobre uma base de polietileno.

5 Tabela 2

Preparação	2-1	2-2	2-3	2-4
água	76 g	74 g	72 g	70 g
glicerina	4 g	6 g	8g	10 g
fração de glicerina no material	16,7% em peso	23,1% em peso	28,6% em peso	33,3% em peso

A secagem, armazenagem e o estiramento das folhas decorrem também aqui como descrito no exemplo 1.

Os diagramas de tração/dilatação das folhas estiradas e não estiradas estão representados nas figuras 4 a 6. As designações das curvas individuais são análogas ao exemplo 1.

A figura 4 mostra os diagramas de tração/dilatação das folhas de acordo com a invenção, que foram estiradas após um tempo de armazenagem de três dias, bem como das correspondentes folhas de comparação não estiradas. Inicialmente se nota que com todas as frações de plastificante empregadas a resistência à tração das folhas de acordo com a invenção é nitidamente aumentada pelo estiramento. Especialmente notável é esse efeito nas folhas das preparações 2-1 e 2-2 com menor fração de plastificante, que apresentam sem estiramento um comportamento de tração/dilatação completamente insuficiente. As folhas estiradas apresentam, em comparação com isso, propriedades mecânicas muito boas com altas resistências à tração (cerca de 100 N/mm² na folha 2-1-V3).

Cabe observar, ainda, que pelo estiramento das folhas de acordo com a invenção não apenas a resistência à tração, mas sim também a dilatação à tração das folhas é significativamente aperfeiçoada, com exceção da preparação 2-4. Isso é surpreendente quando se leva em consideração que as folhas já sofreram uma dilatação de cerca de 100 a 300% quan-

do do estiramento.

Os diagramas de tração/dilatação das folhas estiradas após sete dias na figura 5 mostram resultados qualitativamente os mesmos que quando do estiramento após três dias. Em todas as preparações, a resistência à tração das folhas estiradas de acordo com a invenção é em parte nitidamente aumentada pelo maior tempo de armazenagem, o que poderia ser atribuído primordialmente à continuação acima descrita da reação de reticulação. Também a armazenagem mais longa tem uma influência positiva sobre as dilatações à tração.

A figura 6 mostra, finalmente, os diagramas de tração/dilatação das folhas com um tempo de armazenagem de 28 dias, sendo que aqui foram medidas apenas as folhas estiradas e as não estiradas das preparações 2-1, 2-2 e 2-4. Em comparação com a figura 5, as curvas apresentam um traçado muito semelhante, sendo que as resistências à tração das folhas estiradas são até mesmo um pouco menores do que com a armazenagem de sete dias. Isso indica que há um ótimo para o tempo de armazenagem, que deve ser dependente da concentração de agente de reticulação e da fração de plastificante.

Exemplo 3: produção de folhas estiradas, duplamente reticuladas

Esse exemplo se refere à produção de folhas de acordo com a invenção com uma segunda etapa de reticulação depois do estiramento, sendo que os tempos de decomposição fisiológica das folhas são nitidamente prolongados.

Ponto de partida foram folhas estiradas dos exemplos 1 e 2. Estas foram, depois de terem sido estiradas e fixadas ao longo da noite, expostas a um dessecador por duas horas à mesma pressão de vapor de equilíbrio de uma solução aquosa de formaldeído a 17% em peso à temperatura ambiente.

Em seguida, foi examinado o comportamento de decomposição dessas folhas duplamente reticuladas à diferença das folhas de partida reticuladas uma vez. Para tanto, pedaços de folha de 2 x 3 cm² foram colocados em respectivamente 500 ml de tampão PBS (pH 7,2) e medida fotométrica-

mente a concentração da gelatina dissolvida no tampão a um comprimento de onda de 214 nm. Enquanto que as folhas reticuladas uma vez já estavam completamente dissolvidas após 15 minutos, nas folhas duas vezes reticuladas após uma hora ainda não se podia verificar uma alteração após uma
5 hora.

As propriedades mecânicas vantajosas das folhas estiradas permaneceram inalteradas essencialmente pela segunda etapa de reticulação.

Exemplo 4: produção de folhas enzimaticamente reticuladas à base de gelatina

10 Esse exemplo se refere à produção de uma folha à base de gelatina, sendo que a reticulação foi realizada enzimaticamente com transglutaminase.

Para tanto, 20 g de gelatina de pele de porco ("Gel Bloom" 300 g) em uma mistura de 72 g de água e 8 g de glicerina, o que corresponde a
15 uma fração de plastificante de cerca de 29% em peso, foram dissolvidos a 60 °C. Depois da desgaseificação das soluções por ultra-som, 4 g de uma solução aquosa de transglutaminase com um atividade específica de 30 U/g, foram adicionados, a mistura homogeneizada e raspada a cerca de 60°C em uma espessura de 1 mm sobre uma base de polietileno temperada a 45 °C.

20 Após 30 minutos, a folha foi extraída da base de PE, mantida por 2 horas a uma temperatura de 50°C e a uma umidade relativa do ar de 90% e, em seguida, seca por aproximadamente dois dias a uma temperatura de 25°C e uma umidade relativa do ar de 30%.

A folha reticulada com transglutaminase apresentou uma resis-
25 tência à tração de cerca de 9 N/mm² a uma dilatação a tração de cerca de 300%.

Um estiramento da folha dessa maneira produzida e eventualmente uma segunda reticulação com formaldeído na fase gasosa podem ser realizados da mesma maneira descrita nos exemplos 1 ou 3.

30 Exemplo 5: produção de cilindros ocos estirados à base de gelatina

Pelo estiramento de acordo com a invenção de cilindros ocos à base de gelatina puderam ser produzidos tubinhos muito finos com um diâ-

metro interno na faixa de 800 a 1.200 μm .

Como material de partida serviu uma solução de gelatina de pelo de porco ("Gel Bloom" 300 g), que foi preparada em correspondência aos procedimentos descritos nos exemplos 1 e 2 mediante dissolução de 100 g de gelatina em uma mistura de 260 g de água e 40 g de glicerina como plastificante. Isso corresponde a uma fração de plastificante de cerca de 29% em peso.

Após adição de 4 g de uma solução aquosa de formaldeído a 2,0% em peso (800 ppm reticulante com relação à gelatina), a solução foi homogeneizada, novamente desgaseificada, e a superfície liberada de espuma. Uma série de pinos de aço inoxidável com um diâmetro de 2 mm, que tinham sido previamente borrifados com uma cera de separação, foram imersos em um comprimento de cerca de 3 cm brevemente na solução. Depois da extração dos pinos da solução, os mesmos foram mantidos na vertical, de modo que a solução aderente formou uma camada tão uniforme quanto possível.

Após secagem por aproximadamente um dia a 25°C e uma umidade relativa do ar de 30%, os tubinhos de gelatina formados foram extraídos dos pinos de aço inoxidável. Estes foram armazenados por mais cinco dias a 23°C e a uma umidade relativa do ar de 45%.

Para o estiramento, os tubinhos foram fixados em ambas as extremidades e amolecidos sob ação de vapor de água quente. Nesse estado termoplástico, foram alongados com uma relação de estiramento de cerca de 1,4, fixados nesse estado e secos ao longo da noite a 23°C e a uma umidade relativa do ar de 45%.

Para prolongar o tempo de decomposição fisiológica dos tubinhos de gelatina, em correspondência às folhas descritas no exemplo 3, os mesmos foram submetidos a uma segunda etapa de reticulação. Para tanto, os tubinhos foram expostos em um dessecador por 17 horas à pressão de vapor de equilíbrio de uma solução aquosa de formaldeído a 17% em peso à temperatura ambiente. Ambas as extremidades dos tubinhos foram então fechadas, de modo que a reticulação decorreu essencialmente apenas de

fora.

Na figura 7 estão representados alguns dos tubinhos de gelatina 10 produzidos dessa maneira, com um comprimento de cerca de 3 cm em um recipiente de vidro 12.

5 A figura 8 mostra uma fotografia microscópica luminosa da seção transversal por um dos tubinhos. O tubinho ilustrado apresenta um diâmetro interno de cerca de 1.100 μm e uma espessura de parede de cerca de 200 μm . Tanto a forma de seção transversal como também a espessura de parede do tubinho são extremamente regulares.

10 Tubinhos de gelatina produzidos nesse exemplo são apropriados; devido a suas dimensões e devido a seus longos tempos de decomposição, especialmente bem para emprego como trilhos condutores de nervos. Também a reticulação mais intensa dos tubinhos pelo lado externo é vantajosa para essa aplicação, pois assim o implante pode ser decomposto a partir de dentro no decorrer do crescimento da célula nervosa.

15 Mediante um aumento da relação de estiramento podem também ser produzidos cilindros ocos de acordo com a invenção com um diâmetro interno ainda menor, que podem ser vantajosos para outras aplicações. Especialmente é possível com emprego do processo de acordo com a
20 invenção produzir tubinhos extremamente finos com um diâmetro interno na faixa de 150 μm . Esse valor não pode ser alcançado sem um estiramento dos tubinhos.

REIVINDICAÇÕES

1. Corpo moldado à base de um material reticulado, contendo gelatina, sendo que o corpo moldado é estirado, de modo que as moléculas de gelatina são orientadas ao menos parcialmente em uma direção preferencial, e sendo que o material abrange um plastificante.
5
2. Corpo moldado de acordo com reivindicação 1, sendo que o material é formado em frações preponderantes de gelatina.
3. Corpo moldado de acordo com reivindicação 1 ou 2, sendo de que a gelatina apresenta um teor de endotoxina de 1.200 I.E./g ou menos, especialmente de 200 I.E./g ou menos determinado segundo o teste LAL.
10
4. Corpo moldado de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, sendo que o plastificante é selecionado de glicerina, oligoglicerina, oligoglicóis e sorbitol.
5. Corpo moldado de acordo com uma das reivindicações precedentes, sendo de que a fração de plastificante no material importa em 12 a 40% em peso.
15
6. Corpo moldado de acordo com reivindicação 5, sendo que a fração de plastificante no material importa em 16 a 25%.
7. Corpo moldado de acordo com uma das reivindicações precedentes, sendo que o corpo moldado é estirado monoaxialmente.
20
8. Corpo moldado de acordo com uma das reivindicações precedentes, sendo que o corpo moldado apresenta uma dilatação à tração, medida em direção de estiramento, de 30% ou mais.
9. Corpo moldado de acordo com reivindicação 8, sendo que o corpo moldado apresenta uma dilatação à tração, medida em direção de estiramento, de 50% ou mais.
25
10. Corpo moldado de acordo com uma das reivindicações precedentes, sendo que o corpo moldado apresenta uma resistência à tração de 40 N/mm² ou mais, medida em direção de estiramento.
- 30 11. Corpo moldado de acordo com reivindicação 10, sendo que o corpo moldado apresenta uma resistência à tração de 60 N/mm² ou mais, medida em direção de estiramento.

12. Corpo moldado de acordo com uma das reivindicações precedentes, sendo que a gelatina é reticulada.

13. Corpo moldado de acordo com uma das reivindicações precedentes, sendo que o material no corpo moldado está reticulado com um
5 agente de reticulação, que é selecionado de aldeídos, dialdeídos, isocianatos, diisocianatos, carbodiimidas e alquildihaloalogenetos.

14. Corpo moldado de acordo com a reivindicação 13, sendo que o agente de reticulação abrange formaldeído.

15. Corpo moldado de acordo com uma das reivindicações 1 a
10 12, sendo que o material no corpo moldado é reticulado enzimaticamente.

16. Corpo moldado de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o material no corpo moldado é reticulado com transglutaminase.

17. Corpo moldado de acordo com uma das reivindicações precedentes, sendo que o grau da reticulação é de tal maneira selecionado que
15 o corpo moldado é estável ao menos por uma semana sob condições fisiológicas padrão.

18. Corpo moldado de acordo com a reivindicação 17, sendo que o grau da reticulação é de tal maneira selecionado que o corpo moldado
20 é estável ao menos por duas semanas sob condições fisiológicas padrão.

19. Corpo moldado de acordo com a reivindicação 17, sendo que o grau da reticulação é de tal maneira selecionado que o corpo moldado é estável ao menos por quatro semanas sob condições fisiológicas padrão.

20. Corpo moldado de acordo com uma das reivindicações precedentes, sendo que o corpo moldado abrange um material de reforço.
25

21. Corpo moldado de acordo com a reivindicação 20, sendo que o material de reforço no corpo moldado apresenta uma fração de 5% em peso ou mais.

22. Corpo moldado de acordo com a reivindicação 20 ou 21, sendo que o material de reforço no corpo moldado apresenta uma fração de
30 até 60% em peso.

23. Corpo moldado de acordo com uma das reivindicações 20 a

22, sendo que o material de reforço é selecionado de materiais de reforço em partículas e/ou moleculares.

24. Corpo moldado de acordo com a reivindicação 23, sendo que o material de reforço em partículas abrange fibras de reforço.

5 25. Corpo moldado de acordo com a reivindicação 24, sendo que as fibras de reforço são selecionadas de fibras de polissacarídeos e proteínas, especialmente fibras de colágeno, seda e fibras de algodão, bem como fibras de polilactídeos e misturas dos mesmos.

10 26. Corpo moldado de acordo com a reivindicação 23, sendo que o material de reforço molecular é selecionado de polímeros de polilactídeos e seus derivados, derivados de celulose e quitosano e seus derivados.

27. Corpo moldado de acordo com uma das reivindicações precedentes, sendo que o corpo moldado é uma folha.

15 28. Corpo moldado de acordo com a reivindicação 27, sendo que a folha apresenta uma espessura de 20 a 500 μm , de preferência em 50 a 250 μm .

29. Corpo moldado de acordo com uma das reivindicações 1 a 26, sendo que o corpo moldado é um cilindro oco.

20 30. Corpo moldado de acordo com a reivindicação 29, sendo que o cilindro oco é estirado em direção longitudinal.

31. Corpo moldado de acordo com a reivindicação 29, sendo que o cilindro oco é estirado em direção periférica.

25 32. Corpo moldado de acordo com uma das reivindicações 29 a 31, sendo que o cilindro oco apresenta um diâmetro interno de 300 a 1.500 μm , de preferência de 800 a 1.200 μm .

33. Corpo moldado de acordo com uma das reivindicações 29 a 32, sendo que o cilindro oco apresenta uma espessura de parede média de 140 a 250 μm .

30 34. Processo para produção de um corpo moldado estirado à base de um material reticulado, contendo gelatina, abrangendo as seguintes etapas:

a) produção de uma solução aquosa de um material contendo

gelatina;

b) reticulação parcial do material dissolvido, contendo gelatina;

c) produção de um corpo moldado a partir da solução contendo o material parcialmente reticulado; e

5 d) estiramento do corpo moldado.

35. Processo de acordo com a reivindicação 34, sendo que o material na etapa a) é formado em frações preponderantes de gelatina.

36. Processo de acordo com reivindicação 34 ou 35, sendo que o material na etapa a) abrange um plastificante.

10 37. Processo de acordo com a reivindicação 36, sendo que é escolhido um plastificante da glicerina, oligoglicerina, oligoglicóis e sorbitol.

38. Processo de acordo com reivindicação 36 ou 37, sendo que a fração de plastificante no material importa em 12 a 40% em peso.

15 39. Processo de acordo com reivindicação 38, sendo que a fração de plastificante no material importa em 16 a 25%.

40. Processo de acordo com uma das reivindicações 34 a 39, sendo que o corpo moldado é ao menos parcialmente seco entre as etapas c) e d).

20 41. Processo de acordo com uma das reivindicações 34 a 40, sendo que o corpo moldado imediatamente antes da etapa d), mediante um aumento da temperatura e/ou do teor de água o corpo moldado, é convertido em um estado termoplástico.

25 42. Processo de acordo com uma das reivindicações 34 a 41, sendo que a etapa d) é executada com uma relação de estiramento de 1,4 a 8.

43. Processo de acordo com a reivindicação 42, sendo que a etapa d) é executada com uma relação de estiramento de até 4.

44. Processo de acordo com uma das reivindicações 34 a 43, sendo que a etapa d) é executada até 4 semanas após a etapa c).

30 45. Processo de acordo com a reivindicação 44, sendo que a etapa d) é executada três a sete dias depois da etapa c).

46. Processo de acordo com uma das reivindicações 34 a 45,

sendo que na etapa b) a gelatina é parcialmente reticulada.

47. Processo de acordo com uma das reivindicações 34 a 46, abrangendo ainda: e) reticulação do material contido no corpo moldado estirado.

5 48. Processo de acordo com a reivindicação 47, sendo que na etapa e) a gelatina é reticulada.

49. Processo de acordo com reivindicação 47 ou 48, sendo que a reticulação na etapa e) é executada mediante atuação de um agente de reticulação na fase gasosa.

10 50. Processo de acordo com uma das reivindicações 34 a 49, sendo que os agentes de reticulação nas etapas b) e eventualmente e) são iguais ou diferentes e respectivamente selecionados de aldeídos, dialdeídos, isocianatos, diisocianatos, carbodiimidas e alquilalogenetos.

15 51. Processo de acordo com a reivindicação 50, sendo que o agente de reticulação nas etapas b) e/ou e) abrange formaldeído.

52. Processo de acordo com uma das reivindicações 34 a 51, sendo que o agente de reticulação é adicionado à solução na etapa b) em uma quantidade de 600 a 5.000 ppm, de preferência 2.000 a 4.000 ppm, com relação à gelatina.

20 53. Processo de acordo com uma das reivindicações 34 a 49, sendo que o agente de reticulação nas etapas b) e/ou e) abrange uma enzima.

54. Processo de acordo com a reivindicação 53, sendo que o agente de reticulação nas etapas b) e/ou e) abrange transglutaminase.

25 55. Processo de acordo com uma das reivindicações 34 a 54, sendo que o corpo moldado é uma folha.

56. Processo de acordo com a reivindicação 55, sendo que a etapa c) abrange uma fundição ou uma extrusão da solução.

30 57. Processo de acordo com uma das reivindicações 34 a 54, sendo que o corpo moldado é um cilindro oco.

58. Processo de acordo com a reivindicação 57, sendo que a etapa c) abrange uma aplicação da solução sobre a superfície de um cilin-

dro.

59. Processo de acordo com a reivindicação 57, sendo que o processo abrange o enrolamento de uma folha para um cilindro oco de uma ou várias camadas.

5 60. Processo de acordo com a reivindicação 59, sendo que o enrolamento é efetuado antes do estiramento da folha.

61. Processo de acordo com a reivindicação 59, sendo que o enrolamento é efetuado depois do estiramento da folha.

62. Processo de acordo com a reivindicação 61, sendo que a
10 folha é enrolada paralelamente à direção de estiramento.

63. Processo de acordo com a reivindicação 61, sendo que a folha é enrolada perpendicularmente à direção de estiramento.

64. Processo de acordo com uma das reivindicações 34 a 63
15 para produção de um corpo moldado como definido em uma das reivindicações 1 a 33.

65. Emprego de um corpo moldado como definido em uma das reivindicações 1 a 33 para a produção de um material ressorvível para cobertura de lesões ou de sangramentos interiores ou exteriores na área de medicina humana ou veterinária.

20 66. Emprego de um corpo moldado como definido em uma das reivindicações 1 a 33 como suporte para o cultivo de células de mamíferos *in vitro*.

67. Emprego de acordo com a reivindicação 66, sendo que as células de mamíferos são fibroblastos.

25 68. Emprego de acordo com a reivindicação 66, sendo que as células de mamíferos são condrócitos.

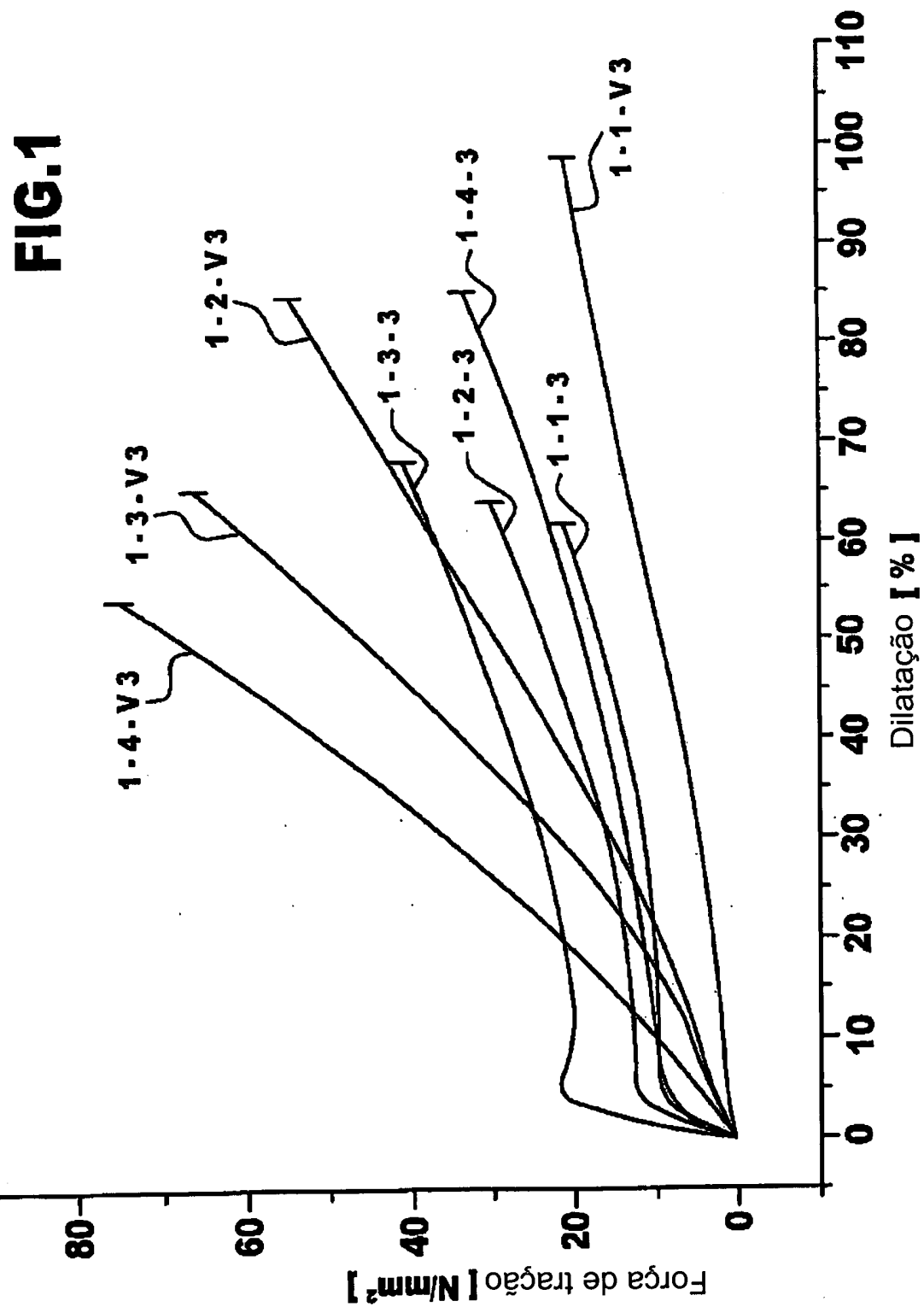
69. Implante, abrangendo um corpo moldado como definido em uma das reivindicações 1 a 33 bem como células de mamíferos, que são aplicadas ou cultivadas sobre o corpo moldado.

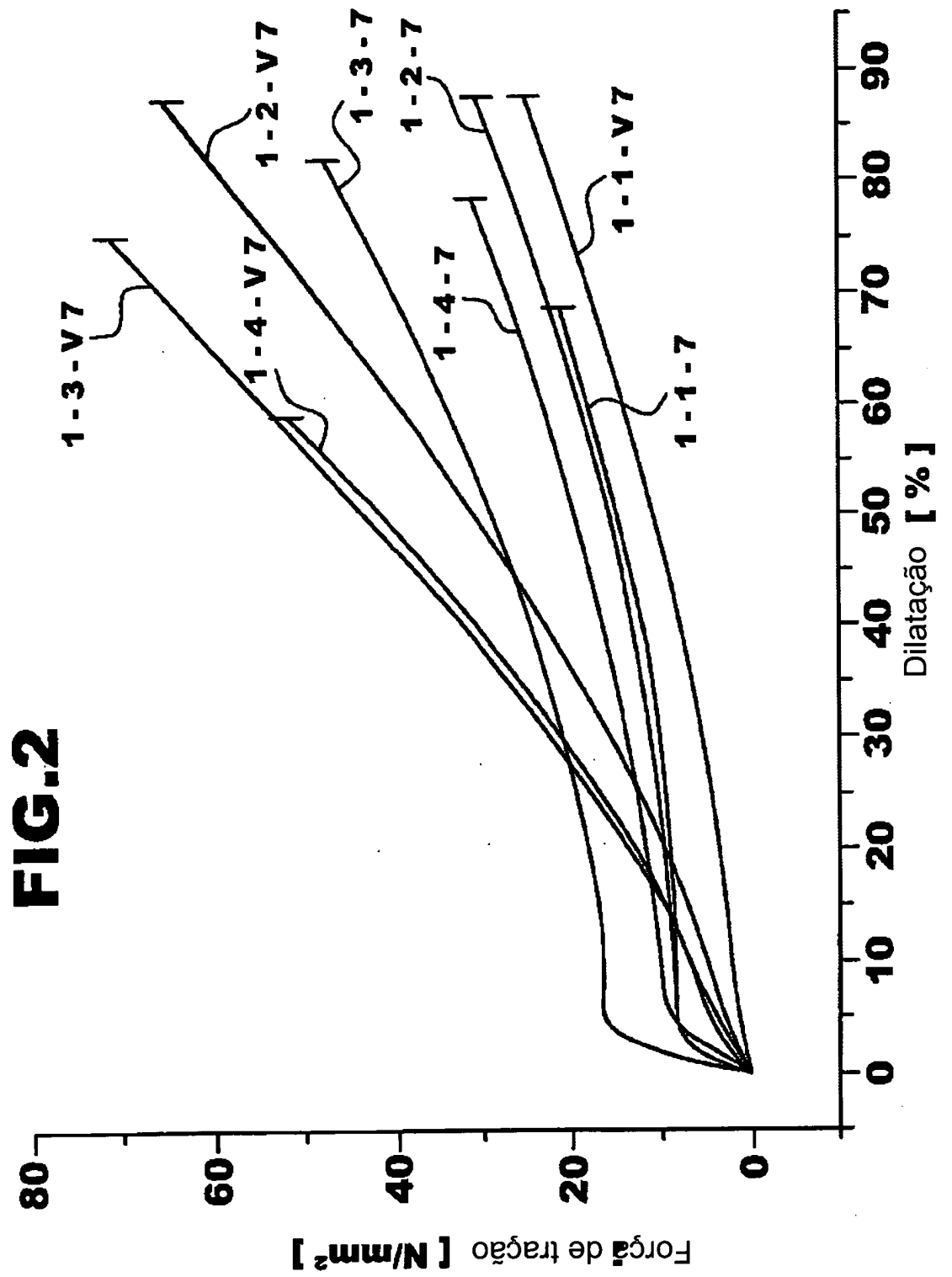
30 70. Implante de acordo com a reivindicação 69, para tratamento de lesões, ferimentos e/ou queimaduras da pele humana ou animal.

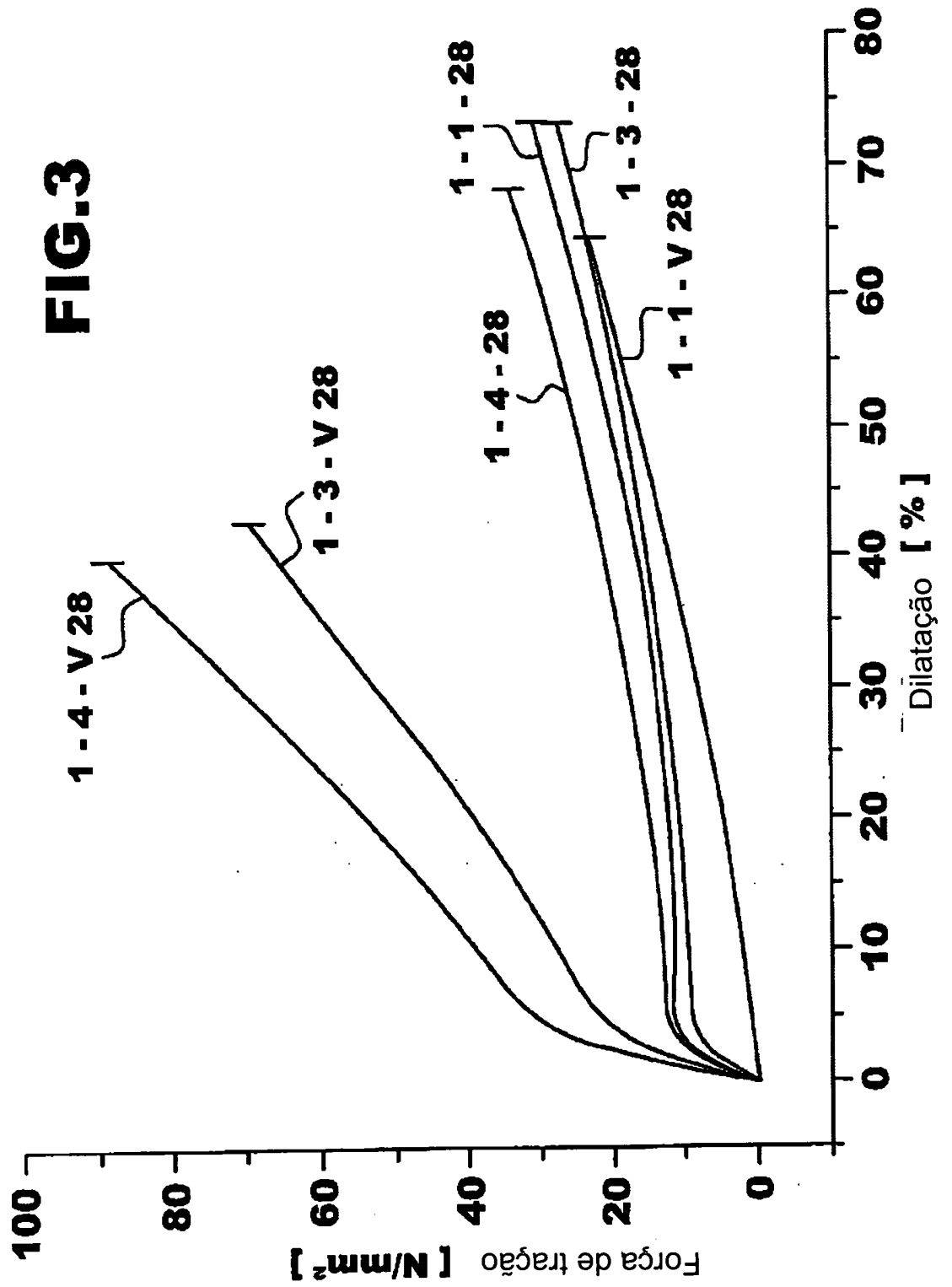
71. Implante de acordo com a reivindicação 69, para tratamento

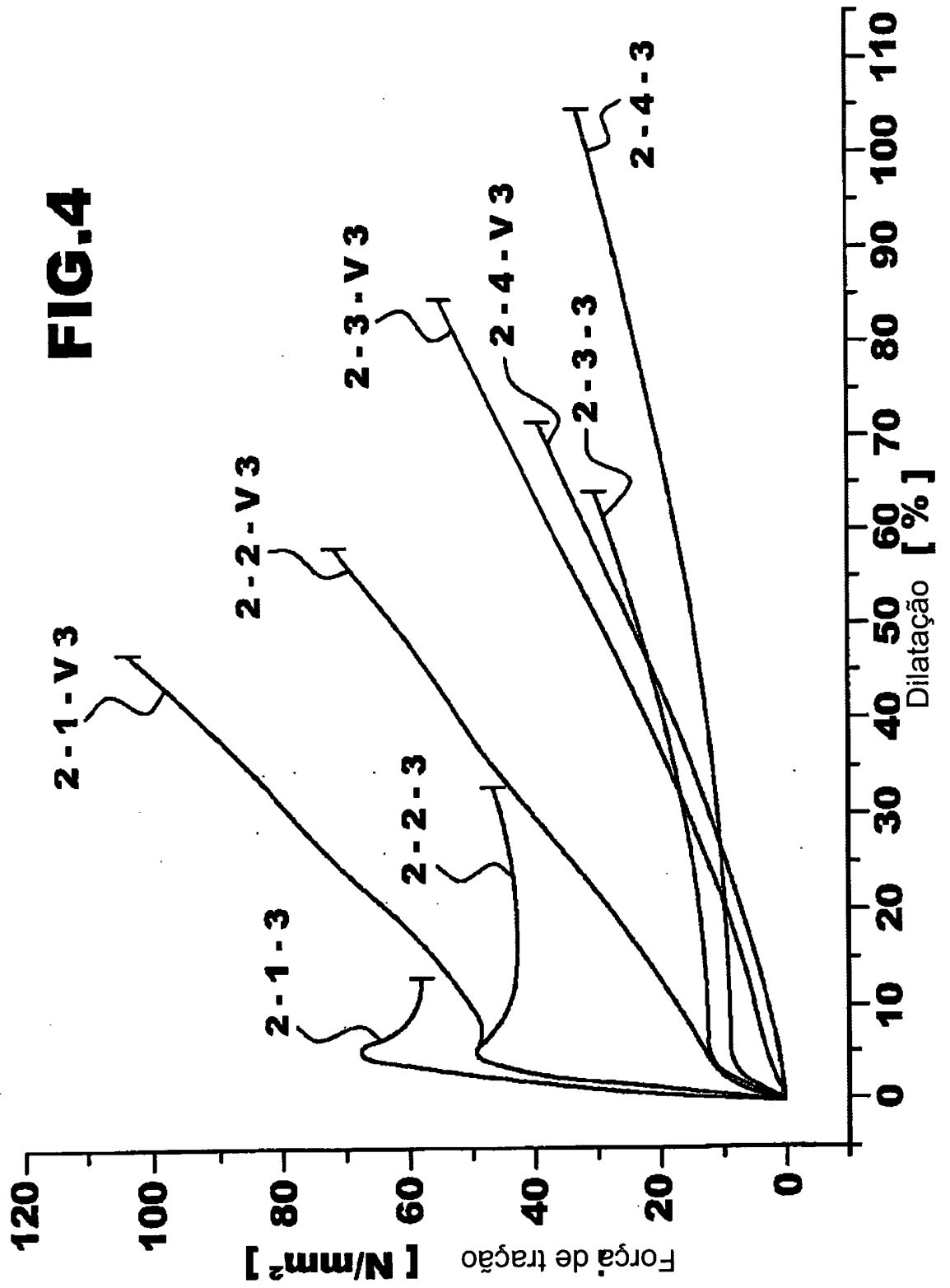
de lesões e/ou ferimentos do tecido de cartilagens de seres humanos ou animais.

72. Trilho condutor de nervos, abrangendo um cilindro oco como definido em uma das reivindicações 29 a 33.









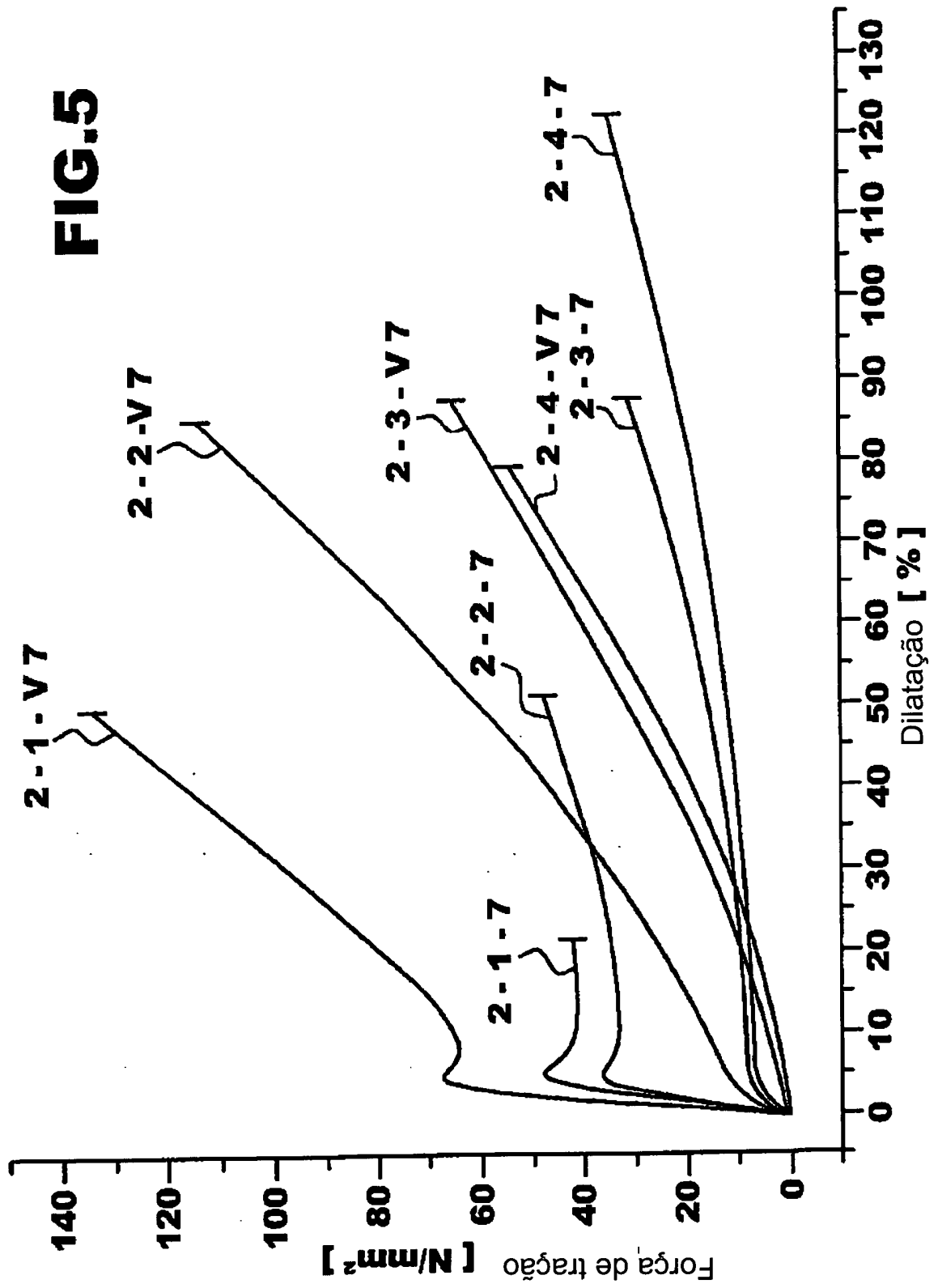


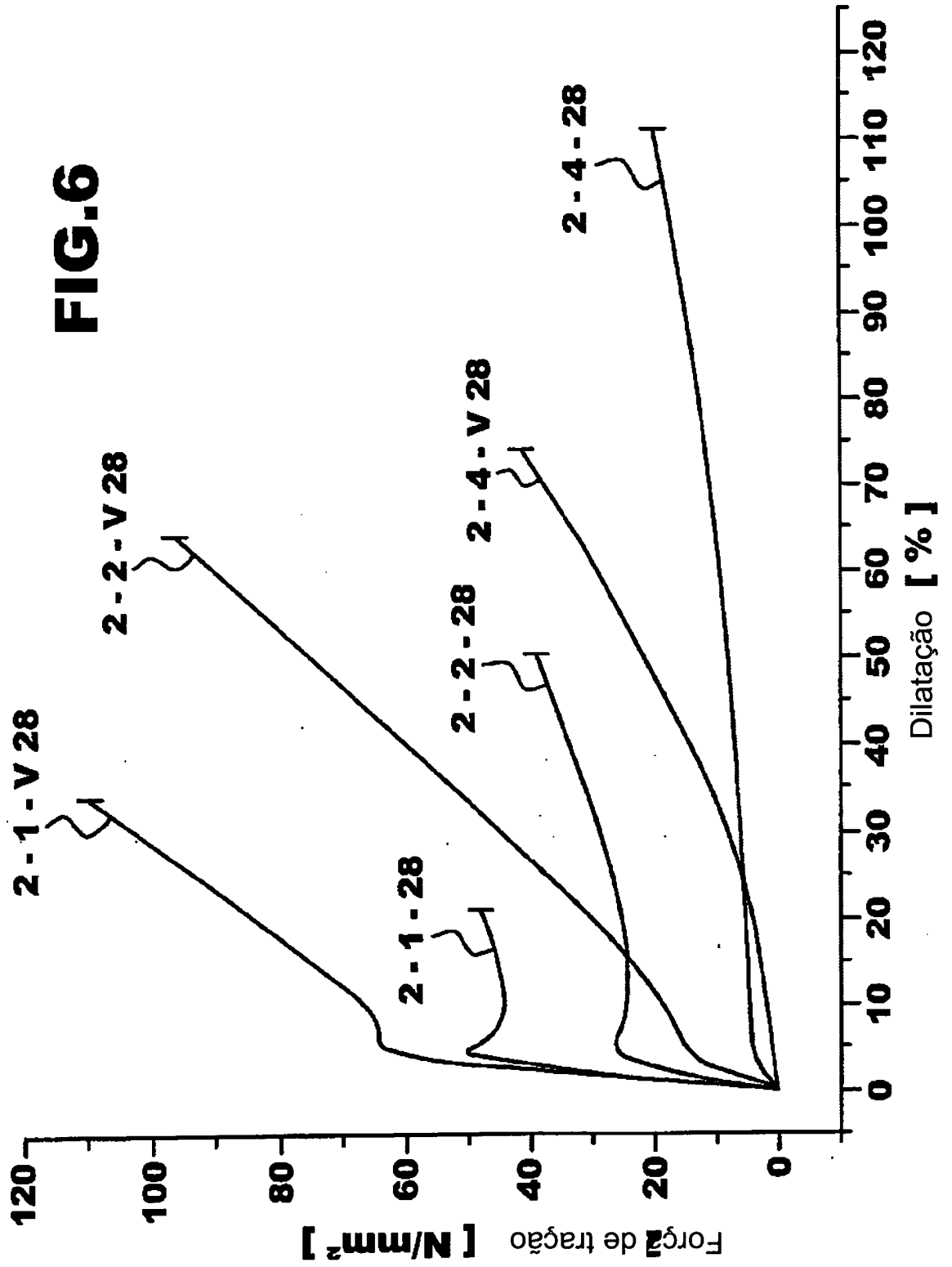
FIG.6

FIG.7

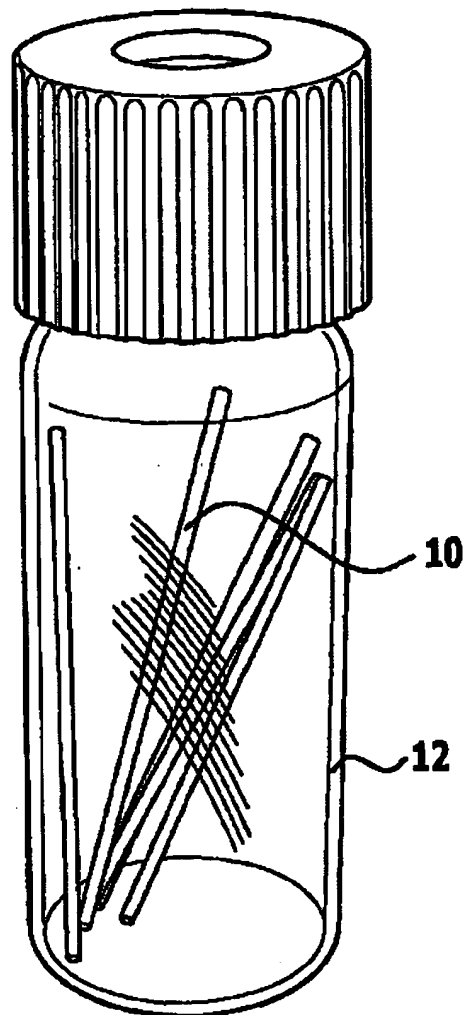
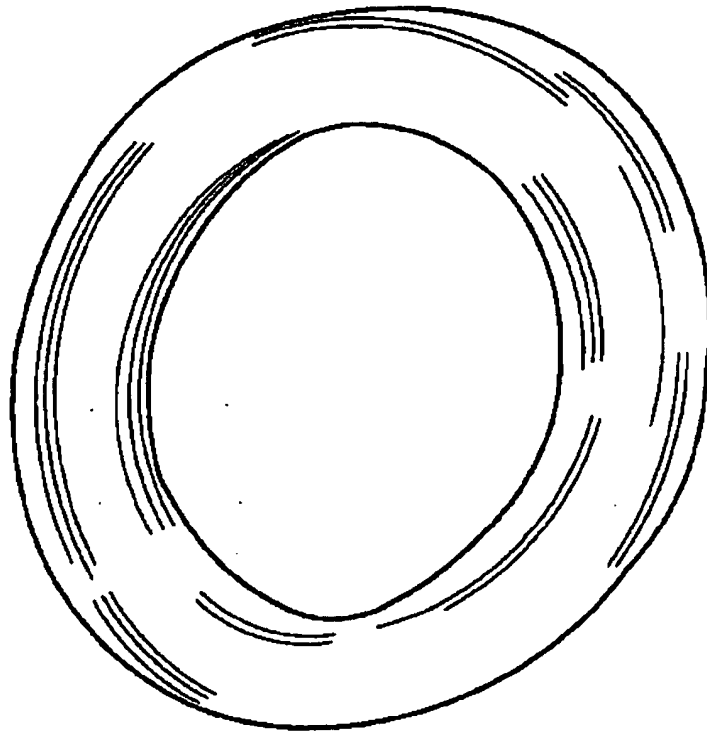


FIG.8



RESUMO

Patente de Invenção: **"CORPO MOLDADO À BASE DE UM MATERIAL RETICULADO, CONTENDO GELATINA, PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO BEM COMO SEU EMPREGO"**.

- 5 Por um aumento da relação de estiramento podem também ser produzidos cilindros ocos de acordo com a invenção com um diâmetro interno ainda menor, que podem ser vantajosos para outras aplicações. Especialmente, com aplicação do processo de acordo com a invenção é possível produzir tubinhos extremamente finos com um diâmetro na faixa de 150 μm .
- 10 Esse valor não pode ser alcançado sem um estiramento dos tubinhos.