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

(21) **PI0902410-7 A2**

BRPI0902410A2

(22) Data de Depósito: 01/07/2009
(43) Data da Publicação: 09/03/2011
(RPI 2096)

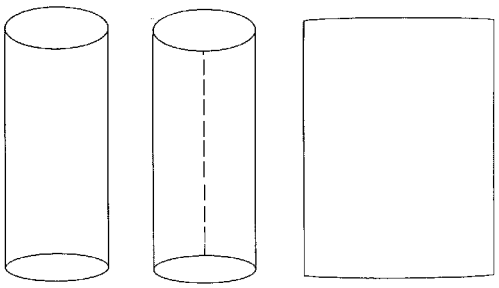
(51) Int.Cl.:
A61K 38/39
A61K 6/00
A61L 31/16

(54) Título: **PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE MEMBRANA COLAGÊNICA BIOCOMPATÍVEL PARA APLICAÇÃO MÉDICO-ODONTOLÓGICA E PRODUTO OBTIDO**

(73) Titular(es): SIN Sistema de Implante Nacional Ltda., Universidade Estadual de Campinas - Unicamp

(72) Inventor(es): Ariel Lenharo, Benedicto de Campos Vidal

(57) Resumo: PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE MEMBRANA COLAGÊNICA BIOCOMPATÍVEL PARA APLICAÇÃO MÉDICO-ODONTOLÓGICA E PRODUTO OBTIDO A presente patente de invenção refere-se a um processo de obtenção de uma membrana colagênica, para aplicação na área médico-odontológica. Essa membrana obtida a partir de um processamento industrial, que envolve etapas de tratamento químico e térmico, permite a preservação das fibras colagênicas, dispostas de forma a propiciar resistência à tração das mesmas e remover células e gorduras do tecido de origem.



(a) (b) (c)

PI0902410-7

RELATÓRIO DESCRITIVO DA PATENTE DE INVENÇÃO

"PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE MEMBRANA COLAGÊNICA BIOCOMPATÍVEL PARA APLICAÇÃO MÉDICO-ODONTOLÓGICA E PRODUTO OBTIDO"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente patente de invenção refere-se a um processo de obtenção de uma membrana colagênica, constituída de colágeno tipo I para aplicação na área médico-odontológica.

A membrana obtida atua como barreira em cirurgias odontológicas, em que se deseja formar tecido ósseo, preferencialmente ao tecido fibroso. Além disso, pode ser utilizada nas cirurgias em que se deseja proteger o material de enxerto ósseo.

Essa membrana obtida a partir de um processamento industrial, que envolve etapas de tratamento químico e térmico, permite a preservação das fibras colagênicas, dispostas de forma a propiciar resistência à tração das mesmas e remover células e gorduras do tecido de origem.

Disso resulta melhor adesão celular em sua superfície, reconhecimento, proliferação e diferenciação celular

orientada. Apresenta fácil manuseio e resistência suficiente para suportar a tensão de suturas e prover um suporte para o processo de remodelagem cicatricial dos tecidos periodontais de suporte e proteção.

No tratamento de queimaduras e ulcerações da pele, as biomembranas exercem as seguintes funções: restauram a barreira de vapor e previnem a desidratação da ferida; diminuem a evaporação por perda de calor; previnem a contaminação bacteriana protegendo a ferida e o paciente da septicemia; permitem trocas menos dolorosas de curativos; facilitam o debridamento da ferida além de melhorar a qualidade da cicatrização.

Na área médica, a biomembrana ainda pode ser utilizada nas cirurgias urogenitais, de cólon e reto, de estômago, obstetrícia e ginecologia, otorrinolaringologia, cirurgia plástica, urologia, cirurgia vascular,

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A aplicação da presente invenção pode ser utilizada como curativo, para auxiliar o tratamento de queimados. Pode ainda, ser utilizada nos casos de cirurgias urogenitais, como por exemplo, na colocação de faixas (ataduras) uretrais para o tratamento de incontinência urinária e reconstrução pélvica,

reparo de defeitos de parede, incluindo hérnias ventrais e inguinais.

Na área odontológica atua como barreira nas técnicas de Regeneração Tecidual Guiada (RTG) e Regeneração Óssea Guiada (ROG). Nos casos cirúrgicos, na área odontológica, onde se deseja a regeneração dos tecidos, há dificuldade em se criar condições para prevenir o crescimento e proliferação de outros tecidos na área em que a regeneração óssea é requerida.

A formação de novo tecido ósseo após a intervenção cirúrgica é freqüentemente prejudicada pela infiltração de células do tecido conjuntivo de crescimento mais rápido, tais como fibroblastos do tecido gengival.

Na RTG periodontal, uma barreira mecânica física é colocada entre o retalho gengival e a superfície da raiz instrumentada previamente ao reposicionamento do retalho e à sutura (Quinones e Caffesse, 1995).

Esses princípios também são usados na recuperação de defeitos ósseos extensos também chamados de defeitos ósseos perenes, recebendo o nome de Regeneração Óssea Guiada (ROG), cuja ação é promover aumento do volume ósseo, utilizando-se uma membrana como barreira, termo proposto por Buser et. al.

Dahlin et al. aplicaram originalmente essa técnica para regenerar o osso em perdas ósseas, estabelecendo o conceito de "osteopromoção". Essa técnica vem sendo aplicada na clínica odontológica em vários casos, incluindo a terapia com implante dentário, nos casos em que o volume ósseo no local do implante seja insuficiente.

Inicialmente, barreiras não reabsorvíveis foram utilizadas na RTG. A primeira barreira comercialmente disponível para RTG foi manufaturada a partir de politetrafluoretileno expandido (Gore-Tex®, Periodontal Material, W.L. Gore & Associates, Flagstaff).

Entretanto, a utilização desse tipo de material exige um segundo procedimento cirúrgico para remoção da membrana. Após 4 a 8 semanas da primeira cirurgia é necessária uma segunda intervenção cirúrgica para remoção da membrana.

Barreiras reabsorvíveis vêm sendo avaliadas com relação à sua segurança e à sua atuação como barreira na regeneração tecidual, tais como colágeno, ácido polilático, ácido poli-glico-lático. As barreiras reabsorvíveis despertam grande interesse, pois não exigem um segundo ato cirúrgico para sua remoção. Evitando esse segundo procedimento cirúrgico há o benefício para o paciente de não passar por uma segunda cirurgia

e elimina-se o trauma cirúrgico no tecido periodontal novo e imaturo que foi regenerado. (Wang e McNeil , 1998)

Dentre esses materiais reabsorvíveis, o colágeno tem merecido destaque, pois constitui um dos principais componentes da matriz extra-celular do tecido conjuntivo periodontal. Além disso, ele é fisiologicamente metabolizado, quimiotático para fibroblastos, hemostático, e apresenta fraca imunogenicidade, além de desempenhar função como carreador para migração celular (Blumenthal, 1988; Pitaru et al., 1887).

O colágeno é a principal proteína estrutural dos tecidos dos vertebrados e a mais abundante do tecido conjuntivo, podendo ser encontrada na pele, ossos, tendões e no dente. No tecido ósseo corresponde a 90% da porção orgânica deste. Sua característica principal é a formação de fibras insolúveis com grande força elástica.

O colágeno é considerado um dos mais proveitosos biomateriais. Devido as suas propriedades físico-química (presença ou adição de ligações cruzadas ou reticulação variável que controla o grau de embebição e reabsorção), físico-mecânico (entrelaçamento ou orientação das fibras) e biocompatibilidade (baixo índice de alergenicidade) o colágeno é largamente utilizado como material para implante tanto na forma

pura como na forma de gel (Friess, 2001) ou ainda associado a outras moléculas como polissacarídeos, biológicas e microbiana (De Paula *et al.*, 2002).

Tanto o colágeno como os produtos de sua degradação são reconhecidos por diversos estudos encontrados em literatura específica como reconhecidos por vários tipos de células e assim levando a fenômenos de adesão celular, crescimento e diferenciação celular. Uma outra particularidade do colágeno é que o mesmo pode ser associado com materiais sintéticos, mostrando ser uma proteína versátil em termos de reatividade química, permitindo a introdução de propriedades químicas, físico-químicas, biológicas e mecânicas bastante variadas.

Outras vantagens do colágeno incluem função hemostática, estabilização da ferida cirúrgica, semi-permeabilidade, permitindo passagem de nutrientes, degradação enzimática natural e habilidade quimiotática para fibroblastos (Postlethwaite et al., 1978).

As membranas de colágeno, obtidas pelo processo de obtenção proposto, são mecanicamente maleáveis, adaptáveis e fáceis de serem manipuladas, que é benéfico na aplicação clínica.

A membrana colagênica para barreira tecidual em RTG utilizada nesse estudo é obtida a partir da submucosa intestinal porcina e ou bovina. Inúmeras pesquisas nas mais diversas áreas da Medicina (Urologia, gastroenterologia, dermatologia, ortopedia, imunologia, cardiologia, odontologia, bioengenharia dos tecidos) têm mostrado que se trata de uma fonte versátil e eficiente, pois além de não desencadear respostas antigênicas no receptor, é capaz de funcionar como molde induzindo a regeneração do tecido nativo no qual foi implantada (Cayan et al., 2002).

O processo de fabricação da biomembrana, por meio de etapas químicas e térmicas, permite a obtenção de uma membrana com alta resistência à tração, permitindo a sua colocação em sítios cirúrgicos com alta exigência quanto à resistência à tração e esforços mecânicos.

As análises morfológicas e de birrefringência das biomembranas demonstraram uma extensa rede de fibras de colágeno, organizadas em diferentes direções, mas preferencialmente ao longo eixo da biomembrana. Esta é uma importante informação e que está de acordo com os resultados das propriedades mecânicas, onde as biomembranas apresentaram uma grande resistência à força de tensão (MPa).

Comparativamente, Derwin e colaboradores (2006) testaram biomecanicamente cinco fabricantes de biomembranas comercializadas internacionalmente e descreveram valores de até 10 Mpa.

Ensaios de tração, realizados com as biomembranas submetidas a esse processo de obtenção, alcançaram valores médios de 117,8 MPa, enquanto outras membranas comerciais chegaram a valores próximos de 10 Mpa. Com isso, que a relação estrutura-função dos componentes colagênicos e não-colagênicos das biomembranas não são afetados pelo processo de preparo das biomembranas, mantendo boa resistência a forças tensionais.

O processamento da biomembrana também possibilita a presença de 2 glicosaminoglicanos (dermatan sulfato e, principalmente, heparan sulfato), que podem auxiliar na bioatividade intrínseca. Esse fato reflete uma boa aderência, migração, diferenciação e resposta da cultura celular.

Na medicina, a presente invenção pode ser utilizada no tratamento de lesões de pele tais como queimaduras e ulcerações de natureza diabética ou vascular, atua como barreira contra microorganismos e perda de água e contribui no processo de cicatrização das feridas. É utilizada também na reconstrução

de tecidos moles em procedimentos uroginecológicos, atuando como suporte para o crescimento celular durante o processo de remodelagem tecidual. Essas biomembranas ainda podem ser preparadas de modo que adsorvam fármacos como sulfadizina de prata, utilizada no tratamento das lesões de pele em queimados. Podem ainda incorporar fatores de crescimento e diferenciação, tais como rhBMP, possibilitando a sua liberação no sítio cirúrgico.

Além disso, o processo de obtenção da membrana colagênica apresenta custo de obtenção relativamente baixo, o que possibilita um valor de mercado inferior ao de outros materiais similares fabricados no mercado internacional, tornando-o mais acessível aos pacientes que necessitem de tratamento odontológico em que ela seja utilizada.

A biomembrana obtida, portanto, é fabricada por um processo tecnológico exclusivo que preserva a estrutura colagênica do tecido de origem e previamente ao uso, há esterilização por radiação gama.

Disso resulta melhor adesão celular em sua superfície, reconhecimento, proliferação e diferenciação celular orientada. Apresenta fácil manuseio e resistência suficiente para suportar a tensão de suturas e prover um suporte para o processo

de remodelagem cicatricial. A presente membrana, de origem natural, é reabsorvível e, portanto, não necessita de um segundo procedimento cirúrgico para sua remoção.

BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Em um aspecto, a presente invenção descreve um processo de obtenção de uma membrana colagênica obtida a partir de submucosa intestinal de origem suína.

Esse processo permite a obtenção de membrana colagênica de origem natural biocompatível, por meio de processos químicos e térmicos, não havendo permanência de resíduos químicos, provenientes de reagentes utilizados no processo de obtenção. A permanência desses resíduos pode levar a resposta inflamatória exacerbada e comprometimento do processo de regeneração tecidual. Os custos envolvidos na aquisição da matéria-prima e processamento da membrana permitem a comercialização do produto por um valor menor do que outras membranas presentes no mercado.

É, portanto, um objeto da presente invenção um processo de obtenção de uma membrana colagênica compreendendo as etapas de:

a) limpeza da matéria-prima, onde a limpeza é escolhida do grupo que compreende:

(i) limpeza mecânica para remoção de resíduos grosseiros de outros tecidos;

(ii) tratamento enzimático com lipase e detergente para promover a remoção de gorduras do tecido de origem;

(iii) tratamento enzimático com proteases e detergentes para promover a remoção de proteínas diferentes das colagênicas, assim como gorduras; e

(iv) combinações dos itens descritos acima;

b) esticar a matéria-prima em temperaturas variando de 5°C a 65°C.

c) tratamento das biomembranas com ácido clorídrico para permitir a remoção de restos celulares e material genético.

Em uma realização preferencial, o processo de obtenção possui uma etapa preliminar de conservação da matéria prima, compreendendo a imersão em água salgada seguida de lavagem com hipoclorito.

Em uma realização preferencial, o processo de obtenção possui uma etapa adicional de acabamento, que envolve o corte da membrana e esterilização.

Opcionalmente, o material tratado pode ser liofilizado, e a liofilização, quando presente, ocorre após a etapa c) e antes do acabamento, e é precedida por uma etapa de esticamento semelhante à etapa b).

Os processos químicos e térmicos aos quais as membranas são submetidas permitem, ainda, a obtenção de resistência à tração maior do que a observada em produtos similares existentes no mercado. A resistência à tração é importante para que a membrana possa ser mais facilmente manipulada e suturada nas regiões necessárias.

É um adicional objeto da presente invenção uma biomembrana obtida pelo processo descrito acima.

Estes e outros objetos da presente invenção serão melhor compreendendidos a partir da descrição detalhada abaixo.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1 (a) – visão esquemática da submucosa intestinal suína em forma de "túbulo" – sem cortes realizados no seu sentido longitudinal

Figura 1(b) – visão esquemática da submucosa intestinal suína cortada no seu sentido longitudinal

Figura 1(c) – visão esquemática da submucosa intestinal suína aberta (após corte no sentido longitudinal)

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os exemplos aqui descritos têm o intuito apenas de ilustrar algumas da inúmeras formas de realização do processo da presente invenção, e portanto não devem ser encarados de forma restritiva.

Matéria Prima

O processamento proposto, para a obtenção de membrana colagênica, pode ser realizado a partir de tecidos de origem natural, preferencialmente de animais, em especial bovinos e suínos, podendo-se utilizar o intestino desses animais. No entanto, outros tecidos ricos em colágeno além do intestino, podem ser usados e estão compreendidos no escopo da presente invenção.

Preferencialmente o tecido utilizado deve ser rico em colágeno, onde o colágeno é selecionado do grupo que compreende colágeno tipo I, II, III, IV e combinações dos mesmos.

Todos os outros tipos de colágenos também são adequados para uso na presente invenção.

Processo de obtenção da Membrana Colagênica

O processo de obtenção da membrana colagênica é um processo compreendendo as etapas de:

a) limpeza da matéria-prima, onde a limpeza é escolhida do grupo que compreende:

(i) limpeza mecânica para remoção de resíduos grosseiros de outros tecidos;

(ii) tratamento enzimático com lipase e detergente para promover a remoção de gorduras do tecido de origem;

(iii) tratamento enzimático com proteases e detergentes para promover a remoção de proteínas diferentes das colagênicas, assim como gorduras; e

(iv) combinações dos itens descritos acima;

b) esticar a matéria-prima em temperaturas variando de 5°C a 65°C.

c) tratamento das biomembranas com ácido clorídrico para permitir a remoção de restos celulares e material genético.

O processo pode compreender uma etapa preliminar de conservação da matéria-prima. A matéria-prima normalmente é conservada salgada até o momento da preparação das biomembranas, utilizando-se o método de fabricação proposto.

Durante a etapa de conservação, a matéria prima é, então, tratada com solução de hipoclorito de sódio, preferencialmente a uma concentração de 0,01% por 30 minutos para eliminação de possíveis agentes contaminantes. Após isso, lava-se o material abundantemente com água deionizada.

O material então é submetido às etapas de limpeza, que compreende limpeza mecânica e/ou com proteases e/ou com lípases. Esses procedimentos têm o intuito de limpar o material, retirar gorduras e proteínas que não o colágeno.

A limpeza mecânica é realizada com auxílio de instrumentais de corte, para remoção de resíduos grosseiros de outros tecidos, tais como de gordura. Submete-se, então, o

material a tratamento com detergentes (0,1% a 0,5% v/v, preferencialmente a 0,3%) e proteases (0,01% a 0,05%, preferencialmente a 0,02%) por 2 a 4h.

O material deve ser novamente lavado com água deionizada até remoção desses resíduos químicos.

Deve-se tratar o material com solução de detergente (0,1% a 0,5% v/v, preferencialmente a 0,3%) com lipase, (0,01% a 0,05%, preferencialmente a 0,02%) e lavá-lo novamente com água deionizada de forma abundante.

O detergente utilizado pode ser qualquer detergente conhecido do estado da técnica.

Após a etapa de limpeza o material deve ser esticado sobre superfícies regulares e submetido à temperaturas de 5° C a 65°C, sendo que essa etapa de esticamento do material ocorre em diversas subetapas. A primeira sub etapa se processa à temperaturas de 5°C a 10°C, preferencialmente a 7° C, por 8h a 16h, preferencialmente 12h.

As superfícies regulares a serem utilizadas não devem possibilitar a liberação de resíduos e nem devem permitir que as biomembranas esticadas fiquem firmemente aderidas às mesmas, de modo que não seja possível destacá-las das mesmas.

As membranas, esticadas na superfície regular, devem ser submetidas novamente à temperatura 30° C a 40° C, preferencialmente a 37 ° C, por 18h a 30h, preferencialmente, 24h.

Após essas etapas, as membranas devem ser mantidas esticadas sob a temperatura de 55° C a 65° C, preferencialmente 60 ° C, por 8h a 16h, preferencialmente 12h.

As membranas são, então, tratadas com ácido clorídrico 1N, por 8 a 24 horas, preferencialmente 16 horas.

As biomembranas devem ser novamente lavadas com água deionizada até a remoção da solução ácida.

Quando se deseja obter membranas não-liofilizadas, após o tratamento com HCl 1N e lavagem com água deionizada, descrito acima, procede-se a nova secagem das mesmas.

O material deve ser novamente esticado sobre superfícies regulares e submetido à temperatura de 5° C a 10°C, preferencialmente 7 °C, por 8h a 16h, preferencialmente 12h.

As membranas, esticadas na superfície regular, devem ser submetidas novamente à temperatura de 30° C a 40° C preferencialmente 37 ° C, por 18h a 30h, preferencialmente 24h.

Após essas etapas, as membranas devem ser esticadas sob a temperatura de 55° C a 65° C, preferencialmente 60 ° C, por 8h a 16h, preferencialmente 12h.

Para se obter membranas liofilizadas, após tratamento com HCl 1N e lavagem com água deionizada, segue-se o processo de liofilização, no qual primeiramente, as biomembranas devem ser esticadas novamente em superfície regular e congeladas (-90°C a -55°C), preferencialmente -80 °C, por 8 a 24 h, preferencialmente 12h.

Elas são colocadas em aparelho liofilizador, devendo permanecer no mesmo e serem submetidas à remoção de água até que o peso das biomembranas permaneça constante.

As membranas, liofilizadas ou não-liofilizadas, são então cortadas, de acordo com parâmetro estabelecido (por exemplo, 2cm X 2cm), embaladas e submetidas à radiação gama para esterilização.

Finalizado esse processo, as membranas obtidas podem ser submetidas à incorporação de fármacos e/ou fatores de crescimento e diferenciação.

As biomembranas são então, cortadas de acordo com padrão desejado e esterilizadas por radiação gama

EXEMPLO1

Preparo de membrana não-liofilizada utilizada como curativo no tratamento de queimados

A matéria-prima deve ser lavada em solução com 0,1% de hipoclorito de sódio por 0,5h. Após esse período, deve-se remover o tecido gorduroso mais grosseiro, possível de ser removido mecanicamente. As membranas são lavadas em água deionizada, abundantemente.

A submucosa intestinal suína é cortada no seu sentido longitudinal, de modo a se abrir a estrutura tubular, característica desse tipo de estrutura (Figura 1).

As membranas são colocadas, então, em solução enzimática 0,002% de lípase e 0,3% de detergente por 2,5h. Após esse tempo, elas são lavadas extensivamente com água deionizada. Elas são, então colocadas em 600 mL de outra solução enzimática com 0,002% de protease e 0,3% de detergente. São então novamente lavadas com água deionizada extensivamente.

O detergente tem a função de transformar a gordura em partículas menores e facilitar assim a atuação da lípase. A lipase é uma enzima que tem por função catalisar a

hidrólise das gorduras. Dessa maneira, facilita-se a remoção de gorduras presentes na matéria-prima.

Elas são então cortadas em tiras e esticadas em superfície plana de teflon. São, então, colocadas, sob refrigeração a 4° C. As membranas passam por outra etapa de tratamento térmico, a 35° C, por 24h. São submetidas, posteriormente, durante 12h a temperatura de 60° C.

As membranas são removidas da superfície de teflon e submetidas a tratamento em solução de ácido clorídrico 1N, pelo período de 8h. Elas são então lavadas em água deionizada pelo período de 2h. Após, as membranas são novamente esticadas em superfície plana. São, então, colocadas, sob refrigeração, numa temperatura de 7°C . As membranas passam por uma outra etapa de tratamento térmico a 37 °C por 24h . São submetidas, posteriormente a temperatura de 60°C por 12h.

EXEMPLO 2

Preparo de membrana liofilizada para área odontológica

A matéria-prima deve ser lavada em 600 mL de solução com 0,1% de hipoclorito de sódio por 0,5h. Após esse período, deve-se remover o tecido gorduroso mais grosseiro, possível de ser removido mecanicamente.

Lava-se as membranas com água deionizada abundantemente

As membranas são colocadas, então, em solução enzimática com 0,02% de lipase e 0,3% de detergente por 2,5h. Após esse tempo, elas são lavadas extensivamente com água deionizada. Elas são, então, colocadas em outra solução enzimática com 0,03% de protease e 0,4% de detergente. São então novamente lavadas com água deionizada extensivamente. As proteases utilizadas não são específicas para as proteínas colagênicas, não havendo, portanto, alteração ou desnaturação das mesmas.

Elas são então cortadas em tiras e esticadas em superfície de aço inox. São, então, colocadas, sob refrigeração, numa temperatura de 8°C, durante 14h.. As membranas passam por uma outra etapa de tratamento térmico, a 35^0C, por 20h. São submetidas, posteriormente a temperatura de 55^0C, por 13h.

As membranas são removidas da superfície de aço inox e submetidas a tratamento em solução de com 0,1N de ácido clorídrico, pelo período de 24h. Elas são então lavadas em água deionizada pelo período 4 horas.

Essas membranas devem ser congeladas em biofreezer numa temperatura de - 80^0C, por 10h.

Elas são, então, transferidas para um liofilizador, devendo permanecer no mesmo até que a massa permaneça constante.

As biomebranas são então, cortadas de acordo com padrão desejado e esterilizadas por radiação gama

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de fabricação de membrana colagênica biocompatível **caracterizado por** utilizar matéria-prima escolhida dentre tecidos de origem natural rica em colágeno, de bovinos e/ou suínos.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** compreender as etapas de:

a) limpeza da matéria-prima, onde a limpeza é escolhida do grupo que compreende:

(i) limpeza mecânica para remoção de resíduos grosseiros de outros tecidos;

(ii) tratamento enzimático com lipase e detergente para promover a remoção de gorduras do tecido de origem;

(iii) tratamento enzimático com proteases e detergentes para promover a remoção de proteínas diferentes das colagênicas, assim como gorduras; e

(iv) combinações dos itens descritos acima;

b) esticar a matéria-prima em temperaturas variando de 5°C a 65°C.

c) tratamento das biomembranas com ácido clorídrico para permitir a remoção de restos celulares e material genético.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pela matéria-prima ser a submucosa intestinal de bovinos e/ou suínos.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado por** compreender uma etapa preliminar de conservação da matéria prima.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pela etapa de conservação compreender as etapas de:

a) tratamento da matéria prima com uma solução preferencialmente de 0,01% v/v de hipoclorito de sódio durante 30 minutos; e

b) lavagem abundante com água deionizada.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pela limpeza mecânica ser realizada com instrumentos de corte.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pela limpeza com detergente e protease compreender de 0,1% a 0,5% v/v de detergente e 0,01% a 0,05% v/v de protease.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pela concentração do detergente e protease ser preferencialmente de 0,3% e 0,02% v/v respectivamente.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pela concentração de detergente e lipase compreender de 0,1% a 0,5% v/v de detergente e 0,01% a 0,05% v/v de lipase.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pela concentração de detergente e lipase ser preferencialmente de 0,3% e 0,02% v/v respectivamente.

11. Processo, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que após cada etapa de limpeza, o material é lavado com água deionizada de forma abundante.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pela matéria-prima ser esticada em uma superfície regular.

13. Processo, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pela etapa de esticamento ser subdividida em 3 etapas:

i) esticamento em temperaturas de 5°C a 10°C por 8 a 16 horas;

ii) esticamento em temperaturas de 30°C a 40°C por 18 a 30 horas; e

iii) esticamento em temperaturas de 55°C a 65°C por 8 a 16 horas;

14. Processo, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pela etapa de esticamento compreender 3 etapas:

i) esticamento ser preferencialmente em temperatura de 7°C por 12 horas;

ii) esticamento ser preferencialmente em temperatura de 37°C por 24 horas; e

iii) esticamento ser preferencialmente em temperaturas de 60°C por 12 horas;

15. Processo, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo ácido clorídrico estar a uma concentração de 1N.

16. Processo, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo tratamento com ácido clorídrico durar de 8 a 24 horas.

17. Processo, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo tratamento durar preferencialmente 16 horas.

18. Processo, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pela matéria-prima, após a etapa c) ser submetida novamente a uma etapa de secagem.

19. Processo, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pela matéria-prima, após a etapa c) ser liofilizada.

20. Processo, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pela etapa de liofilização compreender o

esticamento e congelamento a temperaturas entre -90°C e -55°C por 8 a 24 horas.

21. Processo, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pela etapa de liofilização ocorrer preferencialmente a 80°C por 12 horas.

22. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 ou 19, caracterizado pelas biomembranas serem cortadas e esterilizadas por radiação gama.

23. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 ou 19, caracterizado por fármacos e/ou fatores de crescimento e diferenciação serem incorporados às biomembranas.

24. Uso da submucosa intestinal suína e/ou bovina caracterizado por ser na preparação de uma membrana colagênica biocompatível para aplicação odontológica.

25. Uso da submucosa intestinal suína e/ou bovina caracterizado por ser na preparação de uma membrana colagênica biocompatível para aplicação na área médica.

26. Membrana colagênica biocompatível caracterizada por ser liofilizada e obtida por um processo conforme descrito nas reivindicações 1 a 17 e 19 a 23.

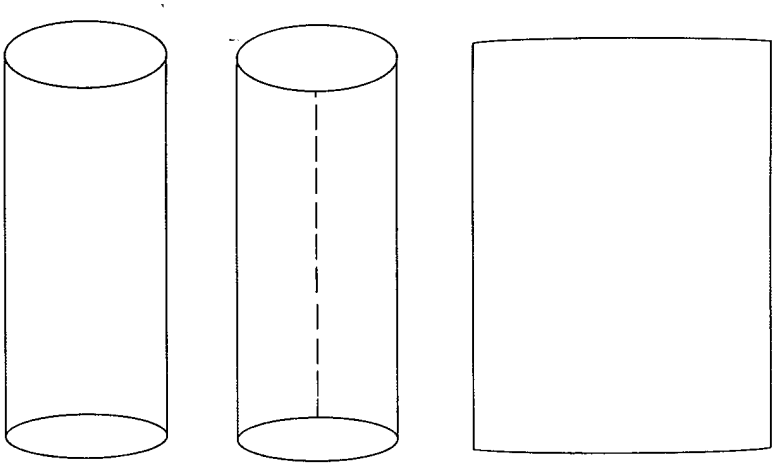
27. Membrana colagênica biocompatível caracterizada por ser obtida por um processo conforme descrito nas reivindicações 1 a 18 e 22 a 23.

28. Membrana colagênica biocompatível caracterizada por ser composta da submucosa intestinal suína e/ou bovina limpa, seca e estéril.

29. Membrana, de acordo com a reivindicação 28, caracterizada por ser liofilizada.

FIGURAS

FIGURA 1



(a) (b) (c)

PI0902410-7

RESUMO

"PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE MEMBRANA COLAGÊNICA BIOCOMPATÍVEL PARA APLICAÇÃO MÉDICO-ODONTOLÓGICA E PRODUTO OBTIDO"

A presente patente de invenção refere-se a um processo de obtenção de uma membrana colagênica, para aplicação na área médico-odontológica. Essa membrana obtida a partir de um processamento industrial, que envolve etapas de tratamento químico e térmico, permite a preservação das fibras colagênicas, dispostas de forma a propiciar resistência à tração das mesmas e remover células e gorduras do tecido de origem.