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

(11) PI 0204593-1 B1

(22) Data do Depósito: 07/11/2002

(45) Data de Concessão: 14/02/2018

(54) Título: DISPOSITIVO PROTÉTICO PARA AUMENTO DE TECIDO MACIO, HIDROGEL POLIMÉRICO BIO-ESTÁVEL PARA USO COMO UMA ENDOPRÓTESE, BEM COMO USO DE REFERIDO HIDROGEL

(51) Int.Cl.: A61L 27/16; C08L 33/26

(73) Titular(es): CONTURA A/S

(72) Inventor(es): JENS PETERSEN; RICHARD SCHMIDT; ROBERT LESSEL; JENS-ERIK SORENSEN

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DISPOSITIVO PROTÉTICO PARA AUMENTO DE TECIDO MACIO, HIDROGEL POLIMÉRICO BIO-ESTÁVEL PARA USO COMO UMA ENDOPRÓTESE, BEM COMO USO DO REFERIDO HIDROGEL".**

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um novo hidrogel de poliacrilamida, de poliacrilamida reticulada. O hidrogel pode ser obtido pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida em uma proporção específica de modo a conferir propriedades físicas ao hidrogel. A presente invenção refere-se adicionalmente à utilização do hidrogel para a preparação de uma endoprótese para cirurgia cosmética, cirurgia reconstrutora como uma endoprótese de preenchimento de tecido mole, uma endoprótese para o tratamento de incontinência, uma endoprótese para o tratamento de artrite, para mamoplastia e para o tratamento de esofagite de refluxo.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Polímeros naturais e sintéticos, tais como colágeno, soja, glicerol, silicone, polivinilpirrolidona e ácido hialurônico têm sido utilizados como endopróteses. Os materiais utilizados para endopróteses de um modo geral procuram imitar o tecido mole natural e têm a intenção de serem seguros para a saúde do paciente.

Geles de poliacrilamida também já foram revelados. Entretanto, a Patente norte-americana N° 5.798.096 ensina que concentrações abaixo de 3,5% tornam o hidrogel instável.

A GB 2.114.578 refere-se a um gel de poliacrilamida para finalidades médicas e biológicas contendo 3 a 28% de poliacrilamida, com o restante da massa do gel constituído por uma solução fisiológica.

A Patente norte-americana N° 5.658.329 refere-se a uma endoprótese implantável compreendendo um invólucro preenchido com um gel compreendendo 2 a 20% de poliacrilamida em peso e uma faixa de viscosidade de 15 a 75 Pas.

A poliacrilamida Formacryl® é uma endoprótese de tecido mole consistindo em 5% de polímero de poliacrilamida reticulado e 95% de água apirogênica, comercializado como um recurso injetável para uso medido e

PI0204593

dental para corrigir deficiências congênitas ou adquiridas tais como rugas, linhas e cicatrizes. A mesma deve ser implantada com uma seringa na hipoderme. A Patente norte-americana Nº 5.306.404 refere-se a um processo para a preparação de placas de gel de poliacrilamida para eletroforese.

A WO 99/10021 refere-se a um hidrogel injetável, biocompatível, compreendendo 0,5 a 10% de poliacrilamida e um antibiótico ou um anti-séptico. A WO 99/10021 é direcionada à solução do problema de sapuração e rejeição do gel na sua utilização em endoprótese.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção de um modo geral refere-se ao hidrogel bioestável que pode ser obtido pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida em quantidades tais de modo a dar cerca de 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel; iniciação por radical; e lavagem com água livre de pirogênio ou com solução salina. O hidrogel bioestável tipicamente tem um peso molecular entre $0,01 \times 10^6$ e 20×10^6. O polímero é resistente à degradação biológica e não é permeável através das membranas biológicas. O hidrogel de poliacrilamida da invenção é totalmente biocompatível (de acordo com o teste ISO-10993 do padrão ISO). O hidrogel de poliacrilamida não apresenta efeito citotóxico sobre fibroblastos humanos, é não-tóxico, não-carcinogênico, não-alergênico, não-mutagênico, e resistente à degradação enzimática e microbiológica. Além disso, o polímero não é solúvel em água. O hidrogel é útil como uma quantidade endoprotética, o dito gel sendo feito sob medida para o defeito que procura corrigir.

A presente invenção refere-se em um aspecto a um hidrogel biocompatível compreendendo: i) menos do que 3,5% (p/p) de poliacrilamida tendo ligações cruzadas com metileno bis-acrilamida e ii) água isenta de pirogênio. Especificamente, refere-se a um hidrogel compreendendo menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida capaz de ser obtido pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida, iniciação por radical, e lavagem com água isenta de pirogênio, a dita combinação sendo em uma proporção molar de 150:1 a 1000:1.

Constitui um objeto da invenção é proporcionar um hidrogel para

utilização como uma endoprótese injetável ou implantável compreendendo: i) menos do que 3,5% (p/p) de poliacrilamida reticulada com metileno bis-acrilamida e ii) água isenta de pirogênio, ou solução salina. A presente invenção refere-se adicionalmente a um processo para a preparação de um hidrogel compreendendo as etapas de combinar acrilamida e metileno bis-acrilamida, iniciação por radical, e lavagem com água isenta de pirogênio, de modo a dar menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida.

Um objeto adicional da invenção é uma endoprótese injetável ou implantável compreendendo: i) menos do que 3,5% em peso de poliamida reticulada com metileno bis-acrilamida e ii) água isenta de pirogênio, ou solução salina. A invenção refere-se adicionalmente à utilização de um hidrogel compreendendo: i) menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida reticulada com metileno bis-acrilamida e ii) água isenta de pirogênio ou solução salina, para a preparação de uma endoprótese para cirurgia cosmética, cirurgia reconstrutora e terapia. É descrito aqui um processo para a preparação de uma endoprótese injetável ou implantável compreendendo as etapas de misturar acrilamida e metileno bis-acrilamida em uma proporção de modo a dar menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida, iniciação por radical, e lavagem com água isenta de pirogênio ou com solução salina.

Além do mais, a invenção refere-se a um processo de tratamento de um defeito cosmético ou funcional com uma endoprótese biocompatível injetável ou implantável compreendendo:

a) preparação de um hidrogel de poliacrilamida, o dito hidrogel de poliacrilamida compreendendo menos do que 3,5% em peso e a dita poliacrilamida sendo reticulada utilizando metileno bis-acrilamida,

b) injeção ou implantação de uma quantidade suficiente do dito hidrogel em uma região do corpo afetada por um defeito cosmético ou funcional.

Hidrogeles com teor mais elevado de poliacrilamida também são concretizados na presente invenção, particularmente em relação a certas indicações médicas. Um objeto adicional da invenção refere-se à utilização

de um hidlrogel compreendendo: i) mais do que 9,5% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, e ii) água isenta de pirogênio, ou solução salina, para a preparação de uma endoprótese implantável para reconstrução mamoplástica

Um objeto ainda adicional refere-se à utilização de um hidrogel compreendendo mais do que 9,5% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, para a preparação de uma endoprótese implantável para contorno corporal.

O tratamento de esofagite de refluxo é considerado na presente invenção. A utilização de um hidrogel compreendendo mais do que 6% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, para a preparação de uma endoprótese implantável para o tratamento de esofagite (refluxo) é um objeto adicional da invenção assim como um processo para o tratamento de esofagite (refluxo) compreendendo a implantação ou injeção de uma endoprótese de hidrogel de poliacrilamida em que o hidrogel compreende mais do que 6% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel.

A mamoplastia também é considerada aqui. A presente invenção refere-se adicionalmente a um processo para alterar cosmeticamente um seio ou de realizar uma reconstrução mamoplástica parcial ou total em uma mulher, compreendendo a implantação de um hidrogel de poliacrilamida; em que o dito hidrogel compreende mais do que 9,5% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, e ii) água isenta de pirogênio, ou solução salina.

A cirurgia corporal cosmética (excluindo a face), aqui designada como delineamento corpóreo, também é cuidada aqui. A presente invenção é adicionalmente direcionada a um processo para alterar cosmeticamente um corpo de mamífero (delineamento corpóreo) compreendendo a implantação de uma endoprótese de hidrogel de poliacrilamida, em que o hidrogel compreende mais do que 9,5% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, e ii) água isenta de pirogênio, ou solução salina.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um hidrogel para utili-

PI0204593

zação como uma endoprótese de preenchimento de tecido mole, o dito hidrogel podendo ser obtido por combinação de uma acrilamida e metileno bis-acrilamida, iniciação por radical; e lavagem com água isenta de pirogênio ou com solução salina, de modo a dar menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel.

Em um aspecto adicional, a invenção refere-se à utilização de um hidrogel compreendendo menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel, para a preparação de uma endoprótese para preenchimento de tecido mole. Similarmente, a invenção, refere-se a um processo para o preenchimento de tecido mole em um mamífero compreendendo a administração de uma endoprótese em que a endoprótese compreende um hidrogel compreendendo menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel.

Um objeto adicional da invenção é o de proporcionar um recurso protético para aumento do tecido mole, o dito recurso sendo injetável e compreendendo um hidrogel de poliacrilamida, o dito hidrogel podendo ser ser obtido pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida; iniciação por radical; e lavagem com água isenta de pirogênio ou com solução salina, de modo a dar menos do que 3,5% em peso, baseado no peso total do hidrogel.

Um aspecto importante da invenção refere-se a um hidrogel bioestável para utilização no tratamento e prevenção de incontinência e refluxo vesicular, o dito hidrogel podendo ser obtido pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida em quantidades tais a dar cerca de 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel; iniciação por radical; e lavagem com água isenta de pirogênio ou com solução salina.

Um aspecto adicional da invenção refere-se à utilização de um hidrogel bioestável compreendendo cerca de 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel, para a preparação de uma endoprótese para o tratamento e prevenção de incontinência e refluxo vesículoureteral e a um processo de tratamento ou prevenção de incontinência ou refluxo vesículoureteral, compreendendo a administração de um hidrogel a

um mamífero, o dito hidrogel compreendendo 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel.

Um objetivo importante da invenção é o de proporcionar um recurso protético para aumentar a resistência dos condutos selecionados do grupo consistindo na uretra; do reto ou do cólon; e do ureter para o tratamento de incontinência urinária, incontinência anal, e refluxo vesícoureteral, respectivamente; em que o dito recurso é injetável e compreende o hidrogel bioestável da invenção.

Um objeto da invenção é o de proporcionar um hidrogel de poliacrilamida para utilização como um recurso protético para suplementar, aumentar ou substituir cartilagem na cavidade intra-articular de uma junta. O material mole tem pelo menos duas características vantajosas pelo fato do material ser em primeiro lugar tanto biocompatível como bioestável; e em segundo lugar, o material ser mecanicamente resiliente e não formar glóbulos, rasgar, retalhar ou desintegrar facilmente quando submetido à tensão mecânica. O material pode ser injetado ou implantado e manipulado de modo a distribuir uniformemente o suporte proporcionado pelo material de acordo com as necessidades do paciente. O hidrogel também proporciona lubrificação à junta e à cartilagem preexistente.

Um objeto central da invenção é o de proporcionar um hidrogel para utilização no tratamento ou prevenção de artrite, o dito hidrogel podendo de ser obtido pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida em quantidades tais a dar cerca de 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel; iniciação por radical; e lavagem com água isenta de pirogênio ou com solução salina.

Um aspecto adicional da invenção refere-se à utilização de um hidrogel compreendendo cerca de 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel, para a preparação de uma endoprótese para alívio ou prevenção de sintomas associados com artrite.

Além disso, é um objeto adicional de invenção o de proporcionar um processo para tratamento ou prevenção de artrite compreendendo a administração de um hidrogel a um mamífero, o dito hidrogel compreendendo

PI0204593

0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel.

Outro aspecto da invenção refere-se a um recurso protético para o tratamento de artrite, em que o recurso compreende um hidrogel de poliacrilamida compreendendo 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel, o dito recurso sendo administrado à cavidade intra-articular da junta. Definido de forma alternativa, o recurso protético da invenção tem a finalidade de aumentar ou substituir a cartilagem na cavidade intra-articular de uma junta, o dito recurso compreendendo um hidrogel de poliacrilamida compreendendo 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Hidrogeles e Sua Preparação

O sucesso da cirurgia plástica ou reconstrutora depende em grande parte das propriedades físicas dos materiais utilizados. Devem ser certamente biocompatíveis, estáveis e não-tóxicos, mas também devem ter propriedades físicas que imitem o tecido corpóreo que estão substituindo, como na cirurgia reconstrutora, ou devem imitar o tecido corpóreo na proximidade da endoprótese, como na cirurgia cosmética.

Os materiais tais como o colágeno, são reabsorvidos no corpo em curtos períodos de tempo. O Silicone e a Soja têm encontrado sérios problemas de segurança. Existe uma necessidade corrente para um material que seja seguro, estável, biocompatível que possua as propriedades físicas imitando tecido macio.

Os presentes inventores descobriram surpreendentemente que um hidrogel de poliacrilamida compreendendo menos do que 3,5% de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel, é uma endoprótese efetiva apresentando vantajosas propriedades físicas. Ao contrário da Patente norte-americana Nº 5.798.096, o gel de poliacrilamida é estável. O hidrogel, preparado por um processo de acordo com a presente invenção, é reticulado com metileno bis-acrilamida em um tal grau que a endoprótese preparada a partir do dito hidrogel possui vantajosas características físicas. O hidrogel de acordo com a presente invenção é uma entidade química nova conforme é

PI0204593

indicado por suas novas e vantajosas características físicas. Essas características secundárias são indicativas de que o grau de formação de ligações cruzadas no hidrogel da presente invenção difere grandemente dos hidrogeles de poliacrilamida preparados pelos processos revelados. Esse grau de reticulação é um contribuinte crítico para suas propriedades físicas.

Os presentes investigadores proporcionaram um hidrogel bioestável pela combinação de poliacrilamida e metileno bis-acrilamida em quantidades tais a dar cerca de 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel; iniciação por radical; e lavagem com água isenta de pirogênio ou com solução salina. O hidrogel bioestável tem tipicamente um peso molecular entre 0,01 x 10^6 e 20 x 10^6. O polímero é resistente à degradação biológica e não é permeável através das membranas biológicas. O hidrogel de poliacrilamida da invenção é totalmente biocompatível (de acordo com o teste ISO 10993 do padrão ISO). O hidrogel de poliacrilamida não apresenta efeito citotóxico sobre fibroblastos humanos, é não-tóxico, não-carcinogênico, não-alergênico, não-mutagênico, e resistente à degradação enzimática e microbiológica. Além disso, o polímero não é solúvel em água. Um objeto principal da invenção é o de proporcionar um hidrogel compreendendo menos do que 3,5% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, o dito hidrogel podendo ser obtido pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida, iniciação por radical, e lavagem com água isenta de pirogênio ou com solução salina; o dito hidrogel sendo biocompatível, e a dita combinação dando-se em uma proporção molar de 150:1 a 1000:1.

Um objeto principal da invenção é o de proporcionar um hidrogel compreendendo menos do que 3,5% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, o dito hidrogel podendo ser obtido pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida, iniciação por radical, e lavagem com água isenta de pirogênio ou com solução salina; o dito hidrogel sendo biocompatível, e a dita combinação tendo uma proporção molar de 150:1 a 1000:1.

Definido alternativamente, um aspecto da invenção refere-se a

PI0214593

um hidrogel compreendendo: i) menos do que 3,5% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, reticulado com metileno bis-acrilamida, e ii) pelo menos 95% de água isenta de pirogênio, ou solução salina.

Um aspecto adicional da invenção refere-se a um hidrogel para utilização como um endoprótese injetável ou implantável, o dito hidrogel compreendendo: i) menos do que 3,5% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, reticulado com metileno bis-acrilamida e ii) pelo menos 95% de água isenta de pirogênio, ou solução salina.

Em todas as concretização em que o hidrogel compreende menos do que 3,5% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, o hidrogel tipicamente compreende adicionalmente pelo menos 95% de água isenta de pirogênio, ou solução salina.

O hidrogel compreende menos do que 3,5% de poliacrilamida, compreendendo preferivelmente pelo menos 0,5%, , tal como pelo menos 1%, preferivelmente pelo menos 1,5% de poliacrilamida, tal como pelo menos 1,6% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel.

Os hidrogeles compreendendo menos do que 3,5% de poliacrilamida são quimicamente estáveis e bioestáveis mas podem ser muito fluidos, de modo tal que podem ser caracterizados por terem uma viscosidade complexa de não menos do que 2 Pas, tal como não menos do que 3, 4 ou 5 Pas. Em uma concretização adequada, o hidrogel compreendendo menos do que 3,5% de poliacrilamida é caracterizado por ter uma viscosidade complexa de cerca de 2 a 90, tal como 5 a 80 Pas, preferivelmente de cerca de 6 a 76, tal como de cerca de 6 a 60, 6 a 40, 6 a 20, tal como 6 a 15 Pas.

O hidrogel compreendendo menos do que 3,5% de poliacrilamida possui propriedades elásticas, sendo que o hidrogel pode ser caracterizado por ter um módulo de elasticidade de não menos do que 10 Pa, tal como não menos do que 20, 25, 30, 31, 32, 33, 34 ou 35 Pa, tal como não menos do que 38 Pa. Tipicamente, o hidrogel possui um módulo de elasticidade de cerca de 10 a 700 Pa, tal como cerca de 35 a 480 Pa.

Essas características reológicas são devidas em parte ao grau

de reticulação e ao grau de tumefação do hidrogel. O hidrogel compreendendo menos do que 3,5% de poliacrilamida pode ser caracterizado pelo fato da poliacrilamida reticulada ser em grau tal a ter uma densidade eficiente reticulada de cerca de 0,2 a 0,5%, preferivelmente cerca de 0,25 a 0,4%.

A densidade reticulada é por sua vez devida em parte à proporção molar entre a acrilamida e a metileno bis-acrilamida. Tipicamente, a dita proporção fica na faixa de 175:1 a 800:1, tal como de 225:1 a 600:1, preferivelmente de 250:1 a 550:1, mais preferivelmente de 250:1 a 500:1.A quantidade absoluta e relativa do agente redox (TEMED) e do iniciador também influenciam o grau de reticulação. Conforme pode ser visto das Tabelas 1, 2, 3, e 4, os presentes investigadores ajustaram esses parâmetros com a finalidade de influenciar as propriedades reológicas do hidrogel.

Os hidrogeles biocompatível da invenção compreendendo menos do que 3,5% de poliacrilamida podem ser adequadamente caracterizados, pelo menos em parte, por uma ou mais das seguintes características: i) uma densidade de ligações cruzadas de 0,2% a 0,5%; ii) um módulo de elasticidade (G') de 10 a 700 Pa; iii) uma viscosidade complexa de 2 a 90 Pas; iv) um teor de matéria seca de menos do que 3,5%, tal como menos do que 3,4, tal como menos do que 3,3, tal como menos do que 3,2, tal como menos do que 3,1, tal como menos do que 3,0, tal como menos do que 2,9, tal como menos do que 2,8, tal como menos do que 2,7, tal como menos do que 2,6 Pas; v) um índice de refração entre 1,33 e 1,34.

Conforme foi mencionado, em todos os aspectos da invenção em que o hidrogel compreende menos do que 3,5% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, o hidrogel compreende adicionalmente pelo menos 95% de água isenta de pirogênio, ou solução salina. Em todas as concretizações em que o hidrogel compreende adicionalmente solução salina, o hidrogel preferivelmente compreende menos do que 3% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel.

O hidrogel da invenção é substancialmente isento de materiais que contribuam para o teor de sólidos outros que a acrilamida, metileno bis-

PI0214593

acrilamida e quantidades residuais (se houver) de iniciadores. O hidrogel é substancialmente isento de qualquer outro conteúdo polimérico. O hidrogel compreende adicionalmente pelo menos 75% de água isenta de pirogênio, ou solução salina, preferivelmente água isenta de pirogênio. Em uma concretização adequada da invenção, o hidrogel compreende pelo menos 80% em peso de água isenta de pirogênio, ou solução salina, preferivelmente pelo menos 85%, mais preferivelmente pelo menos 90%, mesmo mais preferivelmente pelo menos 95% em peso de água isenta de pirogênio ou solução salina.

O hidrogel compreende água isenta de pirogênio, ou solução salina. A combinação dos reagentes e o vazamento do gel podem ser realizados, portanto, em uma água isenta de pirogênio ou em uma solução salina. A utilização de solução salina irá aumentar claramente o conteúdo de peso sólido total do hidrogel mas não irá influenciar significativamente o teor de poliacrilamida durante a reação de polimerização.

Uma solução salina adequada possui uma osmolalidade similar àquela do fluido intersticial. Soluções salinas adequadas incluem mas não são limitados ao grupo selecionado entre 0,25% a 1% de cloreto de sódio, uma solução de Ringer-Lockart, uma solução de Earle, uma solução de Hanks, um meio de Eagle, uma solução a 0,25% a 1% de glicose, uma solução de cloreto de potássio, e uma solução de cloreto de cálcio. Em uma concretização preferida, a solução salina é uma solução aquosa a 0,8 a 1% de cloreto de sódio, tal como solução aquosa de 0,8, 0,9 ou 1% de cloreto de sódio.

Conforme mencionado, é utilizada água isenta de pirogênio, ou solução salina para o processo de lavagem. O processo de lavagem serve, em parte, para remover tudo menos quantidades traço dos monômeros acrilamida e N,N'-metileno-bis-acrilamida. Esses monômeros são tóxicos ao paciente assim como prejudiciais à estabilidade do hidrogel. O processo de lavagem é realizado preferivelmente de modo que as concentrações dos monômeros acrilamida e N,N'-metileno-bis-acrilamida fiquem abaixo de 50 ppm, mais preferivelmente abaixo de 40 ppm, tal como abaixo de 30 ppm,

PI0204593

mais preferivelmente abaixo de 20 ppm, tipicamente abaixo de 10 ppm, tipicamente abaixo de 5 ppm. No processo da invenção, a etapa de lavagem compreende o entumescimento do produto por 50 a 250 horas, mais tipicamente por 70 a 200 horas.

Foi verificado surpreendentemente que o hidrogel compreendendo menos do que 3,5% de poliacrilamida era estável em teores muito baixos de sólido, ao contrário dos ensinamentos da Patente norte-americana Nº 5.798.096. Os hidrogeles de poliacrilamida com um teor de sólido de 0,5% foram preparados pelos presentes investigadores. Concretizações preferidas do hidrogel da invenção compreendem pelo menos 0,5%, tal como pelo menos 1%, preferivelmente pelo menos 1,5% de poliacrilamida, tal como pelo menos 1,6% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel.

O hidrogel é adequadamente um compósito de cadeias de poliacrilamida reticulada e água isenta de pirogênio. A água contida no hidrogel como parte do compósito fica frouxamente unida com as cadeias poliméricas. Quando presentes em um corpo, algumas das moléculas de água se movem para dentro do tecido por osmose, resultando em uma suavização da superfície afetada da pele. Na concretização em que o hidrogel compreende solução salina, a iso-osmolalidade da solução salina com o fluido intersticial minimiza respostas imunes.

Conforme mencionado, as propriedades físicas do hidrogel são influenciadas em parte pelo grau de reticulação. O grau de reticulação pode ser controlado em parte pela proporção molar do agente de reticulação, metileno bis-acrilamida, para acrilamida.

Portanto, outro objeto da invenção é um processo para a preparação de um hidrogel compreendendo as etapas de combinar a acrilamida e a metileno bis-acrilamida, iniciação por radical, e lavagem com água isenta de pirogênio ou com solução salina de modo a dar menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total da poliacrilamida. O processo é preferivelmente tal que o hidrogel compreenda menos do que 0,5%, tal como pelo menos 1%, preferivelmente pelo menos 1,5% de poliacrilamida,

PI0204593

tal como pelo menos 1,6% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel.

Em uma concretização especialmente preferida da invenção, o hidrogel pode ser obtido pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida em quantidades tais a dar 1,6 a 3,5% em peso de poliacrilamida e em uma proporção molar de 150:1 a 1000:1, iniciação por radical, e lavagem com água isenta de pirogênio ou com solução salina.

A combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida é realizada preferivelmente em uma proporção molar entre acrilamida e metileno bis-acrilamida de 175:1 a 800:1, tal como de 225:1 a 600:1, preferivelmente de 250:1 a 550:1, o mais preferivelmente de 250:1 a 500:1.

Uma preparação ilustrativa do hidrogel de acordo com a presente invenção é descrita no Exemplo 1. O hidrogel tendo as desejadas propriedades físicas foi obtido por combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida em uma proporção de cerca de 250:1, tal como 252:1, 254:1, 256:1, 258:1 e 260:1, assim como pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida em uma proporção de cerca de 500:1, tal como 498:1, 496:1, 494:1, 492:1, ou 490:1. O hidrogel de acordo com a presente invenção possui preferivelmente uma viscosidade complexa de cerca de 2 a 90, tal como 5 a 80 Pas, tipicamente de cerca de 6 a 76, tal como de cerca de 6 a 60, 6 a 40, 6 a 20, tal como 6 a 15 Pas. Em uma concretização adequada, a etapa de lavagem compreende o entumescimento do produto da etapa de iniciação por radical até a viscosidade complexa ficar entre cerca de 6 a 100 Pas.

Em uma concretização adequada da invenção, o hidrogel possui um grau de reticulação tal que tenha uma viscosidade complexa de não menos do que 2 Pas, tal como não menos do que 3, 4 ou 5 Pas, tal como não menos do que 5,5 Pas, tal como não menos do que 6 Pas, preferivelmente não menos do que 6,2 Pas.

O módulo de elasticidade é uma característica física alternativa do hidrogel indicativa, em parte, do grau de reticulação do hidrogel de acordo com a presente invenção. Tipicamente, o grau de reticulação é tal que o hidrogel tenha um módulo de elasticidade de não menos do que 10 Pa, tal

PI0204593

como não menos do que 25, 30, 31, 32, 33, 34 ou 35 Pa, tal não menor do que 38 Pa. O gel pode ser caracterizado como tendo um módulo de elasticidade de cerca de 10 a 700 Pa, tal como cerca de 35 a 480 Pa.

Conforme mencionado, em uma concretização a mais preferida, o hidrogel pode ser obtido pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida em quantidades tais a dar 1,6 a 3,5% em peso de poliacrilamida e em uma proporção molar de 150:1 a 1000:1, iniciação por radical, e lavagem com água isenta de pirogênio ou com solução salina. A etapa de iniciação por radical produz um hidrogel contendo ainda reagentes tóxicos e não tendo ainda as propriedades físicas benéficas do hidrogel da presente invenção. A etapa de lavagem compreende o entumescimento do hidrogel produzido a partir da etapa de iniciação por radical até que a viscosidade complexa atinja cerca de 2 a 90 Pas.

Alternativamente, baseado em medição, a etapa de lavagem pode compreender o entumescimento do produto da iniciação por radical até que o módulo de elasticidade atinja um valor de módulo de elasticidade de cerca de 10 a 700 Pa, tal como cerca de 10 a 700 Pa, tal como de cerca de 35 a 480 Pa.

Por natureza, o baixo grau de reticulação resulta tipicamente em uma taxa de tumefação mais elevada, baixando conseqüentemente o teor de matéria seca (porcentagem de acrilamida), assim como baixando o módulo de elasticidade e a viscosidade. Portanto, adicionalmente ao grau de reticulação, o tempo em que o hidrogel é exposto à etapa de lavagem influencia em certo grau as propriedades físicas do gel.

Tipicamente, a etapa de lavagem compreende o entumescimento do produto por cerca de 80 a 100 horas, tal como 90 a 95 horas. Isto resulta usualmente em um aumento no peso do hidrogel de cerca de 75 a 150%, usualmente em torno de 100% de aumento.

Além disso, as quantidades de iniciador de radical livre na etapa de iniciação por radical e a quantidade de coiniciador influenciam o comprimento da cadeia e assim as propriedades físicas do hidrogel. Em uma preparação típica do hidrogel, N,N,N,N-tetrametil etileno diamina (TMED) é utili-

zado como coiniciador e perssulfato de amônio (APS) é utilizado como o iniciador de radical livre (sistema redox). São necessárias quantidades adequadas de iniciador e coiniciador para obter o hidrogel de acordo com a invenção. Como uma ilustração, uma quantidade insuficiente desses reagentes irá resultar em comprimentos mais curtos de cadeia e conseqüentemente irão influenciar o grau de reticulação e, portanto, as propriedades físicas do hidrogel. Outras condições de reação, tal como temperatura, também influenciam o comprimento de cadeia.

Conforme mencionado, o grau de reticulação influencia as propriedades físicas do hidrogel. O grau de reticulação do hidrogel da presente invenção pode ser medido indiretamente, conforme descrito acima, pelo módulo de elasticidade e/ou pela viscosidade complexa. Uma medida alternativa do grau de reticulação do hidrogel é sua eficiente densidade de reticulação. O hidrogel da presente invenção compreende preferivelmente 1,6 a 3,5% (peso/peso) de poliacrilamida reticulada com metileno bis-acrilamida, e ii) água isenta de pirogênio, ou solução salina, preferivelmente tal que o grau de reticulação, conforme medido por sua eficiente densidade de formação de ligações cruzadas seja tal que a eficiente densidade de reticulação seja de cerca de 0,2 a 0,5%, preferivelmente cerca de 0,25 a 0,4%.

Em uma concretização adequada da presente invenção, o hidrogel pode compreender 1,6 a 3,25% (p/p) de poliacrilamida, tal como 1,8 a 3,1, 2,0 a 3,0, 2,0 a 2,9, preferivelmente 2,0 a 2,8% (p/p) de poliacrilamida.

Uso Medico de Hidrogeles de Poliacrilamida

Os hidrogeles da invenção são planejados como recursos de endoprótese. Os recursos de endoprótese da invenção e os processos de tratamento aqui descritos podem utilizar o hidrogel em qualquer uma das concretizações descritas supra.

O recurso de endoprótese pode ser administrado ao corpo de um indivíduo por meio de injeção, tal como através de uma seringa ou cateter, ou por meio de implantação cirúrgica. Na concretização em que o hidrogel destina-se a ser utilizado como endoprótese implantável, o hidrogel pode servir opcionalmente como material de enchimento em um invólucro, cujo

conjunto é implantado no corpo. Portanto, o hidrogel ou a endoprótese podem compreender um invólucro baseado em silicone alojando o hidrogel.

Conforme mencionado, um objeto de invenção é um processo para tratamento de um defeito cosmético ou funcional com uma endoprótese injetável biocompatível compreendendo:

a) preparação de um hidrogel de 1,6 a 3,5% em peso de poliacrilamida, a dita poliacrilamida reticulada utilizando metileno bis-acrilamida,

b) injeção de uma quantidade suficiente do dito hidrogel em uma região do corpo afetada por um defeito cosmético ou funcional. O hidrogel injetado em uma área afetada pode ser obtido por combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida em quantidades tais a dar 1,6 a 3,5% em peso de poliacrilamida e em uma proporção molar de 150:1 a 1000:1, iniciação por radical, e lavagem com água isenta de pirogênio, ou com solução salina. A proporção de acrilamida para metileno bis-acrilamida é preferivelmente tal que a viscosidade complexa seja de cerca de 2 a 90, tal como 5 a 80 Pas, preferivelmente de cerca de 6 a 76 Pas ou tal que o módulo de elasticidade fique entre 10 a 700 Pa, tal como cerca de 35 a 480 Pa. A etapa de lavagem pode ser realizada até a extensão em que a viscosidade complexa fique entre cerca de 6 a 80 Pas ou tal que o módulo de elasticidade seja de 10 a 700 Pa, tal como cerca de 35 a 480 Pa.

O recurso de endoprótese pode compreender qualquer uma das concretizações dos hidrogeles discutidas aqui e pode ser tanto implantável como injetável. Portanto, um aspecto importante da presente invenção é a utilização de um hidrogel compreendendo: i) menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida reticulada formadas com metileno bis-acrilamida e ii) pelo menos 95% de água isenta de pirogênio, ou solução salina, para a preparação de uma endoprótese para cirurgia cosmética, cirurgia reconstrutora e terapia. Em concretizações particularmente interessantes da invenção, a endoprótese é injetável.

Um objeto adicional da invenção é um hidrogel como descrito *supra* para utilização na preparação de uma endoprótese. Especificamente, um objeto da invenção é a utilização de um hidrogel compreendendo: i) 1,6 a 3,5% em peso de poliacrilamida reticulada utilizando metileno bis-acrilamida e ii) água isenta de pirogênio, ou solução salina, para a preparação de uma endoprótese para cirurgia cosmética, cirurgia reconstrutora e terapia. A endoprótese de acordo com a presente invenção pode ser implantável ou injetável. A cirurgia cosmética e cirurgia reconstrutora pode ser para correção facial tal como para a alteração da forma e tamanho dos lábios, para tratar rugas ou assimetrias faciais, ou para alterar o formato do nariz assim como uma variedade de correções faciais conhecidas por uma pessoa versada na técnica.

Além disso, a cirurgia cosmética e reconstrutora pode ser para corrigir defeitos causados por trauma ou devido a doenças tal como, por exemplo, hemiplegia.

Um hidrogel conforme descrito *supra* pode ser utilizado para a preparação de uma endoprótese. Portanto, um objeto adicional da presente invenção é uma endoprótese injetável compreendendo: i) 1,6 a 3,5% em peso de poliacrilamida reticulada formadas com metileno bis-acrilamida e ii) água isenta de pirogênio, ou solução salina. Uma endoprótese injetável de acordo com a presente invenção tem preferivelmente uma viscosidade complexa de cerca de 2 a 90, tal como 5 a 80 Pas, preferivelmente de cerca de 6 a 76, tal como de cerca de 6 a 60, 6 a 40, 6 a 20, tal como 6 a 15 Pas.

Quando a endoprótese é injetada, o hidrogel é de um modo geral de natureza algo fluida.

Muitos distúrbios são relacionados a uma perda de atividade efetiva do tecido em uma interface funcional entre dois órgãos. Por exemplo, a incontinência urinária é relacionada à insuficiência do esfíncter entre a bexiga urinária e a uretra. Por injeção ou implantação de uma endoprótese preparada a partir do hidrogel de acordo com a presente invenção na submucosa proximal da uretra, desse modo estreitando a uretra, o distúrbio pode ser significativamente controlado. Similarmente, a esofagite de refluxo

é relacionada à resistência insuficiente entre o esôfago e o estômago. Pela injeção ou implantação de uma endoprótese preparada a partir de um hidrogel de acordo com a presente invenção ao longo do esfíncter entre o esôfago e o estômago, o contato entre os conteúdos do estômago e o esôfago podem ser reduzidos. Portanto, em concretizações adequadas, o hidrogel é utilizado para a preparação de uma endoprótese para tratar incontinência urinária ou esofagite de refluxo. A endoprótese pode, de um modo geral, ser utilizada para tratar distúrbios relacionados à resistência insuficiente em uma interface funcional entre dois órgãos ou entre segmentos de um órgão.

O conteúdo de peso sólido de porcentagem em peso de acrilamida, medido após a etapa de lavagem, assim como o grau de reticulação é adaptado de acordo com a utilização da endoprótese preparada a partir do hidrogel. Em concretizações preferidas, a endoprótese é preparada preferivelmente a partir de hidrogel compreendendo 1,6 a 3,25% (peso/peso) de poliacrilamida, tal como 1,8 a 3,1, 2,0 a 3,0, 2,0 a 2,9, preferivelmente 2,0 a 2,8% (peso/peso) de poliacrilamida. Definido alternativamente, o grau de formação de ligações cruzadas do hidrogel para utilização como uma endoprótese pode ser preferivelmente tal que a viscosidade complexa do hidrogel seja de cerca de 2,0 a 15 Pas, tal como de cerca de 5,5 a 15 Pas, tal como de 6 a 12 Pas. Alternativamente, através de medição, o grau de formação de ligações cruzadas do hidrogel para correções faciais é preferivelmente tal que o módulo de elasticidade seja de cerca de 10 a 100 Pa, tal como cerca de 35 a 75, particularmente 35 a 60 Pa, tal como 35 a 50 Pa.

A endoprótese pode ser destinada a corrigir um defeito resultante de trauma tais como tumores ou lesões físicas, assim como defeitos congênitos.

Em uma concretização adequada da presente invenção, o hidrogel conforme descrito *supra* é utilizado como um material de preenchimento para encher um reservatório ou envoltório baseado em silicone para a preparação de uma endoprótese implantável. Portanto, um objeto adicional da presente invenção é uma endoprótese implantável compreendendo: i) um hidrogel compreendendo 1,6 a 3,5% (peso/peso) de poliacrilamida reticula-

das com metileno bis-acrilamida e água isenta de pirogênio, ou solução salina, ii) um envoltório baseado em silicone adaptado para conter o dito hidrogel. O hidrogel utilizado para encher ou encher parcialmente o envoltório baseado em silicone pode ser um hidrogel que pode ser obtido pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida em quantidades tais a dar 1,6 a 3,5% em peso de poliacrilamida e em uma proporção molar de 150:1 a 1000:1, iniciação por radical, e lavagem com água isenta de pirogênio ou com solução salina. Em concretizações em que a endoprótese é implantável, a preparação da dita endoprótese a partir de um hidrogel opcionalmente compreende adicionalmente a etapa de inserir o dito hidrogel em um envoltório baseado em silicone.

Após o hidrogel ter sido colocado no envoltório baseado em silicone, o mesmo pôde ser preferivelmente selado por meios químicos, mecânicos ou térmicos ou por laser ou luz. Tipicamente, a superfície externa do envoltório pode ser modificada quimicamente ou fisicamente de modo tal a ser biocompatível e ter um coeficiente de atrito tal a minimizar movimento ou escorregamento da posição em que foi colocada.

Em uma concretização alternativa da invenção, a endoprótese pode compreender um medicamento para utilização em terapia.

Hidrogel de Poliacrilamida como uma Endoprótese de Preenchimento de Tecido Mole

O termo "facial" neste aspecto da invenção tem a intenção de referir-se a todas as áreas da face, tal como, mas não exclusivamente, maçãs do rosto, maxilas, pescoço, fronte, sob os olhos, a área da cabeça, e o nariz.

O termo "delineamento corporal" tem a intenção de significar cirurgia cosmética ou reconstrutora em que o tecido mole é aumentado com a finalidade de corrigir um defeito cosmético ou não-cosmético no tecido mole do corpo, excluindo a face, lábios, seios e pênis. Neste aspecto da invenção, a endoprótese é dirigida a correções faciais, aumento do lábio, e delineamento do corpo.

Neste aspecto da invenção, o termo hidrogel refere-se ao polí-

mero de poliacrilamida da invenção compreendendo menos do que 3,5% de poliacrilamida e pelo menos 95% de água isenta de pirogênio, ou solução salina, enquanto que o termo endoprótese se refere ao hidrogel presente no corpo.

O hidrogel de poliacrilamida pode ser obtido pela polimerização dos monômeros acrilamida e N,N'-metileno-bis-acrilamida sob iniciação por radical, seguido por lavagem do polímero com água isenta de pirogênio ou com solução salina. A lavagem do polímero resulta em um entumescimento do gel, devido à absorção da água isenta de pirogênio, ou da solução salina. O entumescimento do hidrogel influencia o conteúdo de peso sólido do gel, isto é, a quantidade de material polimérico, poliacrilamida. O conteúdo de peso sólido do hidrogel influencia, pelo menos em parte, as propriedades físicas (reológicas) do hidrogel e, portanto, a capacidade de imitar tecido humano quando da utilização como uma endoprótese.

Os presentes investigadores prepararam um hidrogel tendo as desejadas propriedades reológicas para atuar como uma endoprótese de preenchimento de tecido mole que é completamente atóxica, estável, e não-reabsorvível. Os presentes investigadores desenvolveram o hidrogel para que o mesmo seja particularmente adequado para utilização como uma endoprótese para cirurgia facial cosmética ou reconstrutora, para delineamento do corpo e para aumento ou reconstrução do lábio. O hidrogel, sob este aspecto da invenção, não é direcionado para utilização como uma endoprótese para aumento dos seios ou pênis.

Um primeiro aspecto quanto a este aspecto da invenção refere-se a um hidrogel para utilização como uma endoprótese de preenchimento de tecido mole, o dito hidrogel podendo ser obtido pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida em quantidades tais de modo a dar menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel; iniciação por radical; e lavagem com água isenta de pirogênio ou com solução salina. Tipicamente, o hidrogel é obtido pela dita combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida em uma proporção molar de 150:1 a 1000:1. O hidrogel obtido dessa maneira tem uma fórmula estrutural conforme indi-

cada na Figura 1, é estéril, tem aparência transparente ou incolor e tem um pH na faixa de 6,5 a 9,0, tipicamente 7,0 a 9,0. Além do mais, o hidrogel da invenção é estável ao oxigênio, pressão elevada, temperaturas altas e baixas, enzimas e bactérias.

Este aspecto da invenção refere-se, portanto, à utilização de um hidrogel compreendendo menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel, para a preparação de uma endoprótese para preenchimento de tecido mole. Como o dito hidrogel, neste aspecto da invenção, é direcionado para utilização como uma endoprótese, o mesmo deve ser estável. Além do mais, como o hidrogel da invenção é direcionado para utilização como uma endoprótese para partes selecionadas da anatomia humana, o hidrogel compreende tipicamente pelo menos 0,5% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel, preferivelmente pelo menos 1,0% em peso de poliacrilamida, mais preferivelmente pelo menos 1,5% em peso de poliacrilamida, tal como pelo menos 1,6% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel. Tipicamente, o hidrogel da presente invenção pode ter um conteúdo de peso sólido de 1,5, 1.6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, ou 3,5% de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel.

Em uma concretização preferida deste aspecto da invenção, o hidrogel compreende cerca de 1,9 a 2,9% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel. O hidrogel tipicamente compreende adicionalmente pelo menos 95% em peso de água isenta de pirogênio, ou solução salina, preferivelmente água isenta de pirogênio. Em uma concretização preferida, o hidrogel compreende pelo menos 96% em peso de água isenta de pirogênio, ou de solução salina, preferivelmente água isenta de pirogênio, mais preferivelmente pelo menos 97% em peso de água isenta de pirogênio, ou de solução saliona, preferivelmente água isenta de pirogênio, tal como 95%, 95,5%, 96%, 96,5%, 97%, ou 97,5% em peso de água isenta de pirogênio, ou de solução salina, preferivelmente água isenta de pirogênio.

Uma solução salina adequada tem uma osmolalidade similar àquela do fluido intestinal. Soluções salinas adequadas incluem, mas não

são limitadas ao grupo selecionado entre solução aquosa a 0,25 a 1% de cloreto de sódio, uma solução de Ringer-Lockart, uma solução de Earle, uma solução de Hanks, um meio de Eagle, uma solução de glicose a 0,25 a 1%, uma solução de cloreto de potássio, e uma solução de cloreto de cálcio. Em uma concretização preferida, a solução salina é uma solução aquosa de cloreto de sódio a cerca de 0,8 a 1%, tal como uma solução aquosa de cloreto de sódio a 0,8, 0,9 ou 1%.

A água isenta de pirogênio, ou de solução salina, é utilizada para o processo de lavagem. O processo de lavagem serve, em parte, para remover tudo a não ser quantidades traço dos monômeros acrilamida e N,N'-metileno-bis-acrilamida. Esses monômeros são tóxicos ao paciente assim como prejudiciais à estabilidade do hidrogel. O processo de lavagem é preferivelmente tal que as concentrações dos monômeros acrilamida e N,N'-metileno-bis-acrilamida fiquem abaixo de 50 ppm, mais preferivelmente abaixo de 40 ppm, tal como abaixo de 30 ppm, particularmente preferivelmente abaixo de 20 ppm, tipicamente abaixo de 10 ppm, o mais preferivelmente menos do que 5 ppm.

O conteúdo de peso sólido do hidrogel da presente invenção é essencialmente completamente contribuído pela poliacrilamida e N,N'-metileno-bis-acrilamida, com contribuição residual pelo iniciador. O hidrogel é substancialmente isento de qualquer outro conteúdo polimérico.

Conforme mencionado, o hidrogel da presente invenção é biocompatível, atóxico, não-alergênico, não-reabsorvível, quimicamente inerte e estável ao oxigênio, pressão elevada, temperaturas altas e baixas, enzimas e bactérias. No caso do hidrogel ser exposto a quantidades excessivas de luz UV, as características físicas do hidrogel são alteradas e o mesmo é convertido a uma substância semelhante à cola. Vantajosamente, essa substancia também é não-tóxica.

Quando da administração do hidrogel, uma delgada camada de tecido conectivo passa a circundar a endoprótese, permitindo que a endoprótese se torne uma parte estável do tecido conectivo. Devido à bioestabilidade do hidrogel e à delgada camada de tecido conectivo, a endoprótese

pode ser facilmente removida do paciente quando colocada na área subcutânea. Esta vantagem é devida, pelo menos em parte, à estabilidade do hidrogel que por sua vez é devida, pelo menos em parte, ao processo de lavagem.

Diversos fatores afetam as propriedades reológicas do hidrogel, tal como a quantidade relativa do monômero utilizado, a quantidade relativa do iniciador, a temperatura, o tempo de polimerização, e outros parâmetros do processo de polimerização, assim como o processo de lavagem. Portanto, o processo de polimerização pode proporcionar um hidrogel com uma faixa de viscosidades tendo um conteúdo de peso sólido de menos do que 3,5%. A invenção é direcionada a um hidrogel constituindo uma endoprótese de preenchimento de tecido mole e assim o hidrogel tem preferivelmente uma viscosidade preparada sob medida ao tecido mole que se destina a imitar. O hidrogel da invenção é tipicamente para utilização como uma endoprótese injetável para cirurgia cosmética ou reconstrutora da face, cirurgia cosmética ou reconstrutora do corpo (delineamento do corpo), e cirurgia de aumento ou reconstrutora dos lábios.

O hidrogel deste aspecto da invenção pode ser injetável ou implantável na camada subcutânea da epiderme, preferivelmente o hidrogel é injetável.

Em uma concretização deste aspecto da invenção, a endoprótese destina-se à utilização em cirurgia facial cosmética ou reconstrutora e o hidrogel possui uma viscosidade complexa de cerca de 2 a 100 Pas, preferivelmente cerca de 5 a 90 Pas, tal como cerca de 5 a 60 Pas, tal como cerca de 10 a 60 Pas. Mais preferivelmente, a endoprótese para utilização em cirurgia facial cosmética ou reconstrutora é colocada por meio de injeção do hidrogel.

Dependendo da condição e da região da epiderme da face onde é requerido o preenchimento de tecido mole (por exemplo, queixo em oposição a maçã do rosto), a viscosidade do hidrogel pode variar. Conseqüentemente, o hidrogel pode ser para utilização em cirurgia facial cosmética ou reconstrutora e ter uma viscosidade complexa de cerca de 2 a 20 Pas, prefe-

rivelmente cerca de 2 a 18 Pas, tal como cerca de 2 a 15 Pas ou 2 a 10 Pas, mais preferivelmente 2 a 7 Pas, o mais preferivelmente 3 a 5 Pas.

Em concretizações típicas, a endoprótese pode se destinar a utilizações na correção de deformidades do contorno facial devido ao envelhecimento, acne, trauma, cirurgia, infecção ou deformidades congênitas. As características faciais tipicamente necessitando de correção são, por exemplo, os ossos da maçã do rosto, dobras nasolabiais, franzimentos glabelares, contornos deprimidos da boca, o queixo, o tamanho ou formato dos lábios, assim como outras deficiências de tecido mole da face. O hidrogel restaura os contornos da pele corrigindo deformidades do contorno de tecido mole da face tal como rugas e dobras. O hidrogel pode servir para a preparação de um hidrogel injetável para o realçamento dos lábios ou para corrigir uma faixa de defeitos estéticos causados por alterações congênitas, traumáticas ou de envelhecimento.

Conforme mencionado, este aspecto da invenção refere-se à utilização do hidrogel para a preparação de uma endoprótese para o preenchimento de tecido mole do tecido mole da face e dos lábios e tecido mole do corpo. O hidrogel da invenção direcionado para utilização na cirurgia cosmética ou reconstrutora do corpo (delineamento do corpo), possui preferivelmente uma viscosidade complexa de cerca de 5 a 50 Pas, preferivelmente cerca de 7 a 40 Pas, o mais preferivelmente cerca de 7 a 30 Pas.

Na concretização em que o hidrogel é utilizado na preparação de endoprótese para aumento do lábio ou reconstrução do lábio, o hidrogel possui preferivelmente uma viscosidade complexa de cerca de 2 a 10 Pas, mais preferivelmente de 2 a 7 Pas, o mais preferivelmente 3 a 5 Pas.

Um objeto adicional deste aspecto da invenção é o de proporcionar um recurso protético para aumento do tecido mole, o dito recurso sendo injetável e compreendendo um hidrogel de poliacrilamida, o dito hidrogel podendo ser obtido por combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida em quantidades tais a dar menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel; iniciação por radical; e lavagem com água isenta de pirogênio ou com solução salina.

PI0214593

O recurso protético deste aspecto da invenção compreende preferivelmente um hidrogel compreendendo pelo menos 0,5% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel, preferivelmente pelo menos 1% em peso de poliacrilamida, mais preferivelmente pelo menos 1,5% em peso de poliacrilamida, tal como pelo menos 1,6% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel. Tipicamente, o hidrogel compreende cerca de 1,9 a 2,9% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel. O recurso protético compreende o hidrogel que compreende tipicamente pelo menos 95% em peso de água isenta de pirogênio, ou de solução salina, preferivelmente água isenta de pirogênio.

33

Um aspecto adicional da invenção refere-se a um processo de preenchimento de tecido mole compreendendo a administração de uma endoprótese em que a endoprótese compreende um hidrogel compreendendo menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel. O hidrogel pode ser como descrito *supra*.

Em uma concretização alternativa da invenção, o recurso protético compreende células, tais como células tronco. A poliacrilamida proporciona um excelente modelo e matriz para crescimento celular. Conquanto o hidrogel da invenção permita, por si, a formação de uma delgada camada de tecido conectivo do corpo do paciente circundando o recurso, a utilização de células em combinação com o hidrogel da invenção para a preparação do recurso permite a enxertadura ao tecido circundante.

O processo deste aspecto da invenção compreende tipicamente a administração do hidrogel da invenção por injeção do hidrogel, na camada subcutânea da pele nas concretizações em que a endoprótese é para cirurgia facial cosmética ou reconstrutora ou para delineamento do corpo. Na concretização em que a endoprótese se destina a aumentar o lábio ou para reconstrução do lábio, a injeção é dada acima do tecido muscular do lábio.

Um objeto adicional da invenção é a utilização de um hidrogel compreendendo: i) mais do que 9,5% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, e ii) água isenta de pirogênio, ou solução salina, para a preparação de uma endoprótese implantável para delineamento do

PI0204593

corpo. Esse processo de alterar cosmeticamente o corpo do mamífero (delineamento do corpo) compreendendo a implantação de uma endoprótese de hidrogel de poliacrilamida, em que o hidrogel compreende mais do que 9,5% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, e ii) água isenta de pirogênio, ou solução salina, pode ser realizada por injeção ou implantação do hidrogel no tecido mole do paciente.

Conforme mencionado, uma concretização alternativa deste aspecto da invenção compreende a administração do hidrogel da invenção em combinação com células, tais como células tronco, para permitir a enxertadura celular do recurso protético.

O processo deste aspecto da invenção pode compreender mais do que uma injeção de modo a cobrir a área desejada ou para alcançar o efeito desejado. O gel a ser injetado é armazenado tipicamente em uma seringa adequada para injeção da quantidade requerida para um tratamento de sessão única. Dependendo da área afligida, a quantidade de gel e portanto o volume da seringa, pode variar, tal como uma seringa com um volume de 0,25 a 25 mL, tal como uma seringa selecionada entre 0,5 mL, 0,7 mL, 1,0 mL, 1,5 mL, 2,0 mL, 2,5 mL, 5,0 mL, 7,5 mL, 10 mL, 12,5 mL, 15 mL, 20 mL e 25 mL. Obviamente, o recurso protético para utilização em cirurgia facial ou aumento do lábio pode ser proporcionado em uma seringa de uma faixa de volumes, tipicamente de menor volume do que os volumes proporcionados para o recurso protético para delineamento do corpo. Por exemplo, o recurso para aumento do lábio pode ser proporcionado em volumes de 0,5 mL ou 0,7 mL ou 1 mL, enquanto que o recurso para delineamento do corpo pode ser proporcionado em volumes de 2 mL, 5 mL, ou 10 mL. Esses são exemplos puramente ilustrativos e não têm a intenção de limitar o escopo da invenção de qualquer maneira - o recurso da invenção pode ser proporcionado em qualquer volume requerido para realizar o processo.

Conforme mencionado, o hidrogel é altamente biocompatível. O processo da invenção não compreende a adição de um agente antibiótico, analgésico ou antiinflamatório ao hidrogel.

Na concretização preferida em que o processo compreende a

PI0204593

injeção da endoprótese, a injeção compreende a utilização de uma seringa com uma agulha de calibre pequeno tal como agulha 21 a 29 G. A quantidade necessária do gel é injetada subcutaneamente de um modo retrógrado pela injeção do gel enquanto a agulha for sendo retirada. Após executada a injeção, pode ser requerida uma leve manipulação com a finalidade de conseguir uma distribuição uniforme do gel. Edemas pós-operatórios podem ser tratados com aplicação local de gelo e podem ocorrer dor suave e vermelhidão durante os primeiros 2 a 3 dias após a injeção.

Na concretização em que o processo compreende a injeção da endoprótese para aumento do lábio ou para correção facial, a agulha da seringa é tipicamente particularmente delgada, tal como uma agulha 25 a 29 G. Para o delineamento do corpo, a agulha da seringa pode ser da faixa de 21 a 23 G.

Hidrogel de Poliacrilamida para Mamoplastia

A utilização do hidrogel compreendendo: i) menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida e pelo menos 95% de água isenta de pirogênio, ou solução salina para a preparação de uma endoprótese para reconstrução mamoplástica é uma concretização preferida deste aspecto da presente invenção. A mesma é mais preferivelmente implantável e compreende adicionalmente um invólucro alojando o hidrogel.

Na concretização em que o hidrogel compreende menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida, o hidrogel compreende preferivelmente pelo menos 1% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel, preferivelmente pelo menos 1,5%, tal como pelo menos 1,6% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel.

Os hidrogeles utilizados para mamoplastia que compreendem menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida são preferivelmente injetáveis. As ditas endoprótese injetáveis de acordo com a presente invenção têm preferivelmente uma viscosidade complexa de cerca de 2 a 90, tal como 5 a 80 Pas, preferivelmente de cerca de 6 a 76, tal como de cerca de 6 a 60, 6 a 40, 6 a 20, tal como 6 a 15 Pas.

Um objeto adicional da invenção é baseada na preparação pelos

PI0204593

presentes investigadores de um hidrogel com um conteúdo mais elevado de peso sólido. A utilização de um hidrogel compreendendo: i) mais do que 9,5% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, e ii) água isenta de pirogênio, ou solução salina para a preparação de uma endoprótese para aumento ou reconstrução mamoplástica constitui um objeto adicional da invenção. Expresso de outra maneira, um objeto adicional da invenção é um processo para alterar cosmeticamente um seio mamário ou de realizar uma reconstrução mamoplástica parcial ou total em uma mulher, compreendendo a implantação de uma endoprótese de hidrogel de poliacrilamida; em que o dito hidrogel compreende mais do que 9,5% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, e ii) pelo menos 75% de água isenta de pirogênio, ou de solução salina.

Na concretização em que o hidrogel para mamoplastia compreende mais do que 9,5% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, o hidrogel compreende tipicamente menos do que 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel, tal como menos do que 20%.

Os recursos de endoprótese para mamoplastia em que o hidrogel compreende mais do que 9,5% de poliacrilamida em peso são tipicamente implantáveis. Nas ditas concretizações, a endoprótese pode compreender adicionalmente um invólucro baseado em silicone.

Na retificação de uma mastectomia parcial ou completa, a endoprótese pode ser injetável ou implantável. No caso da endoprótese ser implantada, a endoprótese pode compreender um hidrogel de acordo com a presente invenção por si. O tamanho e o formato do gel pode ser fixado pela preparação do gel em um molde ou modelo ou por escultura do gel ao desejado formato e tamanho. Alternativamente, antes ou durante a implantação do gel, o mesmo pode ser inserido em um envoltório baseado em silicone que serve em parte para conter o hidrogel.

Em concretizações em que é preferida uma endoprótese implantável compreendendo um envoltório baseado em silicone, o hidrogel pode ser algo fluido ou de um formato fixo em repouso. Em concretizações

PI0204593

em que a endoprótese compreende adicionalmente um envoltório baseado em silicone e o hidrogel é de um formato fixo em repouso, o tamanho e formato são adaptados aos requisitos do paciente e podem ser fixados pela preparação do gel em um molde ou modelo ou por escultura do gel ao desejado formato e tamanho. O envoltório também pode ser adaptado ao tamanho e formato do hidrogel que irá conter. Em concretizações em que a endoprótese implantável não compreende um envoltório baseado em silicone mas ao invés disso o hidrogel é implantado por si, e hidrogel é de um modo geral de um formato fixo em repouso. Conforme mencionado, o formato e o tamanho podem ser adaptados aos requisitos do paciente e podem ser fixados pela preparação do gel em um molde ou modelo ou por escultura do gel no desejado formato e tamanho.

Quando a endoprótese é injetada para retificação de uma mastectomia parcial ou completa, e endoprótese é preparada preferivelmente a partir de um hidrogel compreendendo 2,0 a 3,0% de poliacrilamida, tal como 2,2 a 3,0% de poliacrilamida e tendo uma viscosidade complexa de cerca de 10 a 90 Pas, tal como 20 a 90, 30 a 90, ou 40 a 80 Pas e um módulo de elasticidade de cerca de 50 a 700 Pa al como 75 a 600, tal como 100 a 500, preferivelmente cerca de 200 a 500 Pa. tipicamente, o hidrogel possui uma viscosidade complexa de pelo menos 10 Pas, tal como pelo menos 15 Pas, preferivelmente pelo menos 20 Pas, mais preferivelmente pelo menos 30 Pas, o mais preferivelmente pelo menos 40 Pas.

Hidrogel de Poliacrilamida Para O Tratamento De Incontinência E Refluxo Vesicouretal

A perda do controle voluntário dos músculos do esfíncter subordina à incontinência urinária e anal. A incontinência urinária, a incapacidade de reter voluntariamente sua urina em sua bexiga, é comum entre os idosos. A contração do músculo detrusor da bexiga pode ser voluntária, influenciada por tensão, reflexo ou impulso. A contração do músculo detrusor influenciada por uma tensão resulta em urinação involuntária a não ser que o músculo esfíncter da bexiga seja voluntariamente contraído. No caso de alguém ter perdido o controle do músculo esfíncter da bexiga, a urinação pode ocorrer

PI0214593

devido à ligeira tensão tal como uma ligeira contração abdominal durante as atividades diárias, espirrar, tossir, rir, retenção de gases, surpresas e outros estímulos sem conta que podem levar à contração do músculo detrusor. Um principio similar subordina a incontinência anal em que se tem controle diminuído do músculo esfíncter anal. A incontinência urinária e anal pode ser subordinada ao envelhecimento, trauma (tal como em paraplégicos), ou relacionada congenitamente.

38

O refluxo vesicouretal é o resultado de resistência ureteral diminuída em que a urina da bexiga reflui para o rim. Isto pode resultar no transporte de bactérias da bexiga de volta através do ureter, dilatação "clayceal", das pirâmides renais e dos rins e pode levar a infecções e pielonefrites recorrentes assim como causar danos fisiológicos ao parênquima renal. Isto pode levar à insuficiência renal.

A incontinência urinária, incontinência anal e refluxo vesicouretal podem ser tratados pelo aumento da resistência da passagem através da uretra, do cólon ou do reto (ou *canalis analis)*, e do ureter, respectivamente, conhecido como processos volumosos.

Tentativas feitas de tratar a incontinência urinária envolveram aparelhos hidráulicos, tais como em WO 01/50833 e Patente norte-americana Nº 4.969.474 e outros aparelhos controláveis tais como esfíncteres protéticos com manguitos infláveis como na Patente norte-americana Nº 4.571.749 e WO 01/47433. Perda de peso, exercício, medicação e operação cirúrgica envolvendo usualmente a elevação do pescoço da bexiga ou construindo uma resistência aumentada através da uretra utilizando o tecido circundante ou utilizando um material protético. Materiais tais como colágeno, PTFE, silicone, e Teflon têm sido utilizados para esse fim (referências a serem adicionadas).

A incontinência anal também tem sido tratada via recursos controláveis e operáveis tal como em WO 01/47431. O refluxo vesicouretal tem sido tratado com cirurgia (para estender o ureter, usualmente nos jovens) e com antibióticos.

Um objeto principal desse aspecto da invenção é o de proporci-

PI0204593

onar um hidrogel de poliacrilamida para aumentar a resistência nos condutos relevantes no tratamento da incontinência e do refluxo vesicouretal.

A Patente norte-americana Nº 6.129.761 revela a utilização de hidrogel injetável e composições celulares para essa finalidade. As composições são suspensões celulares compreendendo células misturadas com um polímero biocompatível e biodegradável. O polímero proporciona um meio e matriz para crescimento celular e enxertadura celular ao tecido circundante. O crescimento celular coincide com a degradação do polímero para resultar no desejado crescimento de tecido. Os materiais poliméricos revelados pela Patente norte-americana Nº 6.129.761 consistem em alginatos tais como alginatos modificados, polissacarídeos bacterianos tal como goma gellan, polissacarídeos de plantas tais como carrageenans, ácidos hialurônicos, copolímeros em bloco de poli(óxido de etileno)-polipropileno glicol, proteínas tais como fibrina, colágeno, e gelatina, misturas de poli(óxido de etileno) e poli(ácido acrílico), chitosan reticulados, grupos etilenicamente não-saturados reticulados, macrômeros tais como PEG-oligolactil-acrilatos, polietilenoimina, polilisina, poli(vinilamina), e poli(alilamina). A Patente norte-americana Nº 6.129.761 não revela a utilização de hidrogeles estáveis de poliacrilamida mas sim de poli(vinilamina) degradável. Considerando o requisito do polímero da invenção da Patente norte-americana Nº 6.129.761 de se degenerar de acordo com o processo da invenção, os polímeros bioestáveis, tais como os polímeros bioestáveis da presente invenção, não são adequados para o processo da Patente norte-americana Nº 6.129.761.

A RU2148957 relata um processo para o tratamento de casos de refluxo vesicouretal utilizando hidrogel de poliacrilamida.

As substâncias para injeção utilizadas até o presente são substancias sintéticas (teflon, silicone, partículas de carvão) e substâncias naturais (extrato de tecido conectivo, gordura). O efeito em longo prazo tem sido relativamente medíocre com recidivas de incontinência entre aproximadamente metade dos tratamentos após um ano de observação. Portanto, existe uma necessidade de encontrar uma substância que seja biocompatível com tecido mas que ao mesmo tempo não seja absorvido ou excretado pelo cor-

PI0204593

po (bioestável). Além do mais, a substância deve ter adequadas propriedades reológicas para atuar efetivamente.

Um objeto deste aspecto da invenção é o de proporcionar um hidrogel de poliacrilamida biocompatível e bioestável para aumentar a resistência dos condutos para o tratamento da incontinência e do refluxo vesicouretal.

O termo "bioestável" tem a intenção de significar que a substância não se degrada em qualquer grau substancial em fluido intersticial ou tecido corpóreo.

Um primeiro aspecto deste aspecto da invenção refere-se ao hidrogel bioestável que pode ser obtido pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida em quantidades tais a dar cerca de 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel; iniciação por radical; e lavagem com água isenta de pirogênio ou com solução salina, para utilização no tratamento e prevenção de incontinência e refluxo vesicouretal. O hidrogel bioestável tem tipicamente um peso molecular entre 0,01 x 10^6 e 20 x 10^6. O polímero é resistente à degradação biológica e não é permeável através de membranas biológicas. O hidrogel de poliacrilamida da invenção é totalmente biocompatível (de acordo com o teste ISO-10993 do padrão ISO). O hidrogel de poliacrilamida na apresenta efeito citotóxico sobre fibroblastos humanos é não-tóxico, não-carcinogênico, não-alergênico, não-mutagênico, e resistente à degradação enzimática e microbiológica. Além disso, o polímero não é solúvel em água.

Os presentes investigadores descobriram que o gel bioestável é efetivo como um fator de avultamento e adequado para o tratamento de incontinência e refluxo vesicouretal pelo fato do gel ser biocompatível, não biodegradável e não migrar do sitio de aplicação no conduto.

O hidrogel bioestável deste aspecto da invenção é obtido tipicamente pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida em uma proporção molar de 150:1 a 1000:1. Em uma concretização preferida, o hidrogel compreende menos do que 15% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel, preferivelmente menos do que 10%, mais preferi-

velmente menos do que 7,5%, mesmo mais preferivelmente menos do que 5%, o mais preferivelmente menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel.

Considerando que o hidrogel deste aspecto da invenção é direcionado para utilização como uma endoprótese permanente, o mesmo deve ser estável. Além disso, considerando que o hidrogel da invenção é direcionado para utilização como uma endoprótese para partes selecionadas da anatomia humana, o hidrogel compreende tipicamente pelo menos 0,5% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel, preferivelmente pelo menos 1,0% em peso de poliacrilamida, mais preferivelmente pelo menos 1,5% em peso de poliacrilamida, tal como pelo menos 1,6% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel. Tipicamente, o hidrogel da presente invenção pode ter um conteúdo de peso sólido de 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, ou 3,5% de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel.

Para o tratamento de refluxo vesicouretal, o hidrogel preferivelmente compreende menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel e cerca de 96,5% de água isenta de pirogênio, ou de solução salina, tal como 97,5% de água isenta de pirogênio, ou de solução salina.

A viscosidade do hidrogel bioestável é tipicamente tal a poder ser injetado. Em uma concretização adequada, o hidrogel possui uma viscosidade complexa de cerca de 2 a 50 Pas, tal como cerca de 2 a 40 Pas, preferivelmente cerca de 2 a 30 Pas, mais preferivelmente cerca de 2 a 20 Pas.

O recurso pode ter uma viscosidade tal que possa ser injetado. Em uma concretização em que o hidrogel é injetado, o hidrogel possui uma viscosidade complexa de cerca de 2 a 30 Pas, tal como cerca de 2 a 20 Pas, preferivelmente cerca de 3 a 18 Pas, mais preferivelmente cerca de 3 a 15 Pas, tal como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, e 15 Pas.

O recurso também possui propriedades elásticas devido, pelo menos em parte, à elevada capacidade de ligação do hidrogel à água. Isto é

de grande relevância em termos, pelo menos, de durabilidade e capacidade de proporcionar resistência através do conduto. Em uma concretização preferida, o hidrogel da invenção possui um módulo de elasticidade de cerca de 1 a 200 Pa, tal como cerca de 2 a 175 Pa, tipicamente cerca de 5 a 150 Pa, tal como 1 a 100 Pa.

O módulo de elasticidade do recurso protético e a viscosidade complexa são tipicamente relacionados por um fator de 5,8 a 6,4. A presente invenção proporciona assim um hidrogel com as características vantajosas combinadas de uma viscosidade adequada para ser injetável e uma elasticidade para proporcionar uma resistência aumentada. Em uma combinação de concretizações preferidas, o hidrogel possui uma viscosidade complexa menos do que 25 Pas e um módulo de elasticidade menor do que 200 Pa, preferivelmente tendo uma viscosidade complexa menor do que 15 Pas e um módulo de elasticidade menor do que 100.

O Exemplo 1, Tabelas 1, 2, 3 e 4 ilustram condições apropriadas para a preparação dos exemplos ilustrativos de hidrogeles. Conforme pode ser visto, dentro da concretização combinada preferida de uma viscosidade de menos do que 25 Pas e um módulo de elasticidade de menos do que 200 Pa, o hidrogel pode ter uma faixa de porcentagens de conteúdo de peso seco.

Além disso, ainda dentro da concretização combinada de uma viscosidade inferior a 25 Pas e uma elasticidade inferior a 200 Pa, tal como tendo uma viscosidade complexa inferior a 15 Pas e um módulo de elasticidade inferior a 100, o hidrogel pode ser obtido pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida em uma proporção molar de cerca de 275 a 1000, tipicamente 300 a 800, preferivelmente em uma proporção de cerca de 300 a 500.

O hidrogel da invenção é substancialmente isento de materiais que contribuem para o conteúdo de peso sólido outro que acrilamida, metileno bis-acrilamida e quantidades residuais (se houver) dos iniciadores. O hidrogel é substancialmente isento de qualquer outro conteúdo polimérico. O hidrogel compreende adicionalmente pelo menos 75% em peso de água

PI0204593

isenta de pirogênio, ou de solução salina, preferivelmente água isenta de pirogênio. Em uma concretização adequada da invenção, o hidrogel compreende pelo menos 80% em peso de água isenta de pirogênio, ou de solução salina, preferivelmente pelo menos 85%, mais preferivelmente pelo menos 90%, mesmo mais preferivelmente pelo menos 95% em peso de água isenta de pirogênio, ou de solução salina.

43

Uma solução salina adequada possui uma osmolalidade similar àquela do fluido intestinal. Soluções salinas adequadas incluem, mas não são limitadas ao grupo selecionado entre 0,25% a 1% de cloreto de sódio, uma solução de Ringer-Lockart, uma solução de Earle, uma solução de Kanks, um meio de Eagle, uma solução a 0,25% a 1% de glicose, uma solução de cloreto de potássio, e uma solução de cloreto de cálcio. Em uma concretização preferida, a solução salina é uma solução aquosa a 0,8 a 1% de cloreto de sódio, tal como solução aquosa de 0,8, 0,9 ou 1% de cloreto de sódio.

Em uma concretização particularmente adequada deste aspecto da invenção, o hidrogel compreende cerca de 2,5% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel e cerca de 97,5% de água isenta de pirogênio.

Água isenta de pirogênio, ou solução salina, é utilizada no processo de lavagem. O processo de lavagem serve, em parte, para remover tudo, a não ser quantidades traços dos monômeros de acrilamida e N,N'-metileno-bis-acrilamida. Esses monômeros são tóxicos ao paciente assim como prejudiciais à estabilidade do hidrogel. O processo de lavagem é preferivelmente tal que as concentrações dos monômeros acrilamida e N,N'-metileno-bis-acrilamida fiquem abaixo de 50 ppm, mais preferivelmente abaixo de 40 ppm, tal como abaixo de 30 ppm, mais preferivelmente abaixo de 20 ppm, tipicamente abaixo de 10 ppm, tipicamente abaixo de 5 ppm.

O processo de lavagem pode ser realizado adequadamente por 15 a 250 horas, tal como 20 a 225 horas. Das Tabelas 2 e 3 pode ser visto que o processo de lavagem é realizado tipicamente por 50 a 100 horas, mais tipicamente por 70 a 100 horas.

PI0204593

Em uma concretização adicional deste aspecto da invenção, o recurso protético compreende células, tais como células tronco. A poliacrilamida proporciona excelente molde e matriz para o crescimento celular. A utilização de células com o hidrogel da invenção para a preparação do recurso pode resultar em condições para a enxertadura celular ao tecido circundante no ureter, uretra ou *analis canalis*. Um recurso compreendendo o hidrogel da invenção e as células apropriadas permite maior resistência e maior eficiência em proporcionar resistência.

Em uma concretização preferida deste aspecto da invenção, o hidrogel da invenção é para ser utilizado no tratamento de incontinência urinária e anal, mais preferivelmente incontinência urinária.

A incontinência urinária pode ser incontinência urinária de tensão ou reflexo ou incontinência urinária de impulso. Tipicamente, o hidrogel da invenção é adequado para o tratamento de incontinência urinária de tensão ou de reflexo.

Em um objeto adicional deste aspecto da invenção, o presente hidrogel é utilizado na preparação de uma endoprótese. Portanto, um aspecto adicional da invenção é a utilização de um hidrogel, conforme descrito *supra*, compreendendo cerca de 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel, para a preparação de endoprótese para o tratamento e prevenção de incontinência e refluxo vesidoureteral.

A endoprótese é adequadamente formulada como uma suspensão injetável. A suspensão compreende uma formulação homogeneizada do hidrogel. Tipicamente, uma seringa é enchida com a suspensão.

Um objeto adicional deste aspecto da invenção refere-se a um processo de tratamento ou prevenção de incontinência ou refluxo vesicouretal compreendendo a administração de um hidrogel a um mamífero, o dito hidrogel compreendendo 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel. O hidrogel, se houver, em qualquer uma das concretizações acima descritas, é adequado para o processo da invenção.

Quando da administração do hidrogel, uma delgada camada de tecido conectivo circunda a endoprótese, permitindo que a endoprótese se

PI0204593

torne uma parte estável do tecido conectivo. Devido à estabilidade do hidrogel e da delgada camada de tecido conectivo, a endoprótese pode ser removida do paciente. Essa vantagem deve-se, pelo menos em parte, à estabilidade do hidrogel que por sua vez deve-se, em parte, ao processo de lavagem.

Diversos fatores afetam as propriedades reológicas do hidrogel, tais como a quantidade relativa utilizada de monômero, a quantidade relativa de iniciador, a temperatura e outros parâmetros do processo de polimerização, e do processo de lavagem. Portanto, o processo de polimerização pode proporcionar um hidrogel com uma faixa de viscosidades. A invenção é direcionada a uma endoprótese tipicamente para a uretra, o reto ou o cólon (ou *canalis analis*), ou o ureter e pode ser assim feito sob medida aos requisitos do conduto.

Um objeto importante da invenção é o de proporcionar um recurso protético para aumentar a resistência dos condutos selecionados do grupo consistindo na uretra; no reto ou cólon (ou *canalis analis*); e no ureter para o tratamento de incontinência urinária, incontinência anal, e refluxo vesicouretal, respectivamente, em que o dito recurso é injetável e compreende o hidrogel conforme aqui descrito.

O processo deste aspecto da invenção inclui preferivelmente a administração do hidrogel por meio de injeção do hidrogel no conduto apropriado. No tratamento de incontinência urinária, o hidrogel é tipicamente injetado na uretra, especificamente sob a membrana submucosal da uretra. A injeção é via a superfície externa da uretra e no sentido da membrana submucosal.

Os presentes investigadores descobriram que tipicamente 2 a 5 mL do hidrogel são adequados para proporcionar adequada resistência na uretra pelo avultamento da uretra. Tipicamente, 3 mL do hidrogel são injetados e preferivelmente os 2 a 5 mL são distribuídos pela deposição do gel em mais de uma posição da seção transversal ao longo de uma posição longitudinal única da uretra. Em uma concretização particularmente adequada, são feitos 3 ou mais depósitos ao longo de uma posição longitudinal única da

PI0204593

uretra. Os presentes investigadores descobriram que depósitos distantes 0,5 cm distalmente do pescoço da bexiga são particularmente adequados.

Os presentes investigadores descobriram que injeções submucosais nas posições 10, 2, e 6 do relógio na seção transversal do eixo da uretra são particularmente adequadas para o tratamento da incontinência urinária.

Os depósitos são feitos tipicamente por meio de uma seringa ou pela utilização de um citoscópio ou cateter. Adequadamente é empregada uma agulha 21 a 27 G para a injeção.

Para o tratamento da incontinência anal, o hidrogel é tipicamente injetado no cólon ou reto (*canalis analis*), especificamente sob a membrana submucosal do cólon ou do reto. Injeções de 2 a 6 ml são adequadas. O hidrogel é preferivelmente distribuído em mais de uma posição na seção transversal ao longo de uma posição longitudinal única do cólon ou reto. Em uma concretização particularmente adequada, são feitos 3 ou mais depósitos ao longo de uma posição longitudinal única do cólon ou reto, preferivelmente em posições 10, 2, e 6 do relógio da seção transversal do eixo do cólon ou reto.

Para o tratamento do refluxo vesicouretal, são requeridas injeções submucosais no ureter do paciente. São adequadas injeções de 2 a 5 ml. O hidrogel é distribuído preferivelmente em mais de uma posição em seção transversal ao longo de uma posição longitudinal única do ureter. Em uma concretização particularmente adequada, são feitos 3 ou mais depósitos ao longo de uma posição longitudinal única do ureter, preferivelmente nas posições 10, 2 e 6 do relógio da seção transversal do eixo do ureter.

Em uma concretização alternativa deste aspecto da invenção, o processo compreende a utilização de um recurso protético compreendendo células, tais como células tronco. A poliacrilamida proporciona um excelente molde e matriz para o crescimento celular. A utilização de células em combinação com o hidrogel da invenção para a preparação do recurso irá permitir a enxertadura ao tecido circundante no ureter, uretra ou *analis cancalis*. Um processo compreendendo o hidrogel da invenção e as células apropriadas

permite maior resistência e maior eficiência em proporcionar resistência.

Hidrogel de Poliacrilamida Para o Tratamento de Artrite

A artrite é uma condição degenerativa que, quando afeta as juntas que suportam peso, tais como as juntas do quadril e do joelho, resulta em dor e mobilidade prejudicada. A artrite pode afetar todas as juntas. A degradação da cartilagem articular e do menisco pode resultar em dano às superfícies separadas pela cartilagem e correspondentemente dor. O envelhecimento é uma causa principal da degradação da cartilagem. A degradação também pode resultar, por exemplo, de predisposição congênita ou trauma, tal como articulação repetida da junta.

A artrite tem sido tratada tradicionalmente com fisioterapia e tratamentos mais invasivos tais como cirurgia ortopédica e a introdução de componentes artificiais de junta. Têm sido utilizados agentes antiinflamatórios não esteroidais com algum sucesso, mas esses agentes podem se contrapor prejudicando a síntese proteoglican em colágeno e cartilagem assim como apresentar efeitos colaterais indesejáveis. As injeções de cortisona também enfraquecem a cartilagem articular com o tempo.

Materiais complacentes moles utilizados para substituir a cartilagem foram desenvolvidos para absorver a carga da junta e para distribuir a carga uniformemente. A Patente norte-americana Nº 4.344.193 descreve borracha de silicone como um recurso protético. Uma dificuldade com esses recursos é a de fixar o recurso no lugar e foram desenvolvidos diversos sistemas de ancoragem (Patente norte-americana Nº 5.171.322, Patente norte-americana Nº 4.502.161; Patente norte-americana Nº 4.919.667).

Outros recursos protéticos, tais como o da Patente norte-americana Nº 5.344.459, são infláveis. O joelho Macintosh é uma prótese dura que é dolorosa de usar.

A WO 00/78356 descreve uma composição injetável para promover crescimento ósseo e/ou cartilaginoso compreendendo ácido hialurônico com formação de ligações reticuladas a polissacarídeos sulfatados.

A WO 96/24129 descreve uma prótese para juntas nas mãos e pés compreendendo um material biocompatível tal como uma mistura de

PI0204593

resina e plástico biocompatível. Os materiais específicos mencionados incluem polímero de poli(metacrilato de metila). A prótese é implantada na junta. A WO 00/59411 descreve uma prótese de joelho cirurgicamente implantado em que o recurso de distribuição de carga é construído de material compreendendo um polímero termoestável ou polímero termoplástico. Foram utilizados hialuronatos e ácidos hialurônicos para próteses e administrados por injeção na cavidade intra-articular dos joelhos para o alívio a longo prazo da dor e melhoria da função da junta do joelho. O mesmo possui adequadas viscosidade e elasticidade mas tem sido propenso a rasgamento devido à tensão mecânica e é biodegradável e tem apresentado problemas de reabsorção.

Existe a necessidade na técnica para materiais adicionais para utilização como uma cartilagem artificial tal como em juntas que suportam peso. A presente invenção é direcionada a um material e recurso protético para utilização no tratamento de artrite e para suplementar ou substituir cartilagem.

O hidrogel de poliacrilamida é resistente à degradação biológica e não é permeável através de membranas biológicas. O hidrogel de poliacrilamida da invenção é totalmente biocompatível (de acordo com o teste ISO-10993 do padrão ISO). O hidrogel de poliacrilamida não apresenta efeito citotoxico em fibroblastos humanos, é não-tóxico, não-carcinogênico, não-alergênico, não-mutagênico, e resistente à degradação enzimática e microbiana. Além disso, o polímero não é solúvel em água. Notável para a invenção, o polímero é resiliente à tensão mecânica.

O hidrogel deste aspecto da invenção é para ser utilizado no tratamento ou prevenção de artrite, podendo o hidrogel ser obtido pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida por iniciação por radical; e lavagem com água isenta de pirogênio ou com solução salina, a combinação se dando em quantidades e a lavagem sendo tais de modo a obter cerca de 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel. O hidrogel obtido foi demonstrado pelos presentes investigadores ser tanto bioestável como biocompatível, e não é reabsorvido pelo corpo. Além do

PI0204593

mais, os presentes investigadores demonstraram que o hidrogel é resiliente à tensões mecânicas.

Tipicamente, o hidrogel deste aspecto da invenção é obtido pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida em uma proporção molar de 150:1 a 1000:1. As condições para obtenção do hidrogel podem ser modificadas de acordo com, por exemplo, a natureza da junta em que se pretende que o hidrogel seja injetado. As propriedades reológicas desejadas, tais como elasticidade e viscosidade, podem ser controladas, pelo menos em parte, pelo conteúdo em peso sólido do hidrogel. O hidrogel da invenção compreende cerca de 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel. Em concretizações adequadas da invenção, o hidrogel compreende menos do que 15% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel, preferivelmente menos do que 10%, mais preferivelmente menos do que 7,5%, mesmo mais preferivelmente menos do que 5%, o mais preferivelmente menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel.

Considerando que o hidrogel deste aspecto da invenção é direcionado à utilização como uma endoprótese, o mesmo deve ser estável. Tipicamente, tal como por razões de estabilidade aumentada, o hidrogel compreende pelo menos 1% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel, preferivelmente pelo menos 1,5%, tal como 1,6% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel. Em concretizações adequadas, o hidrogel da presente invenção tem um conteúdo de peso sólido de pelo menos 1,5 e menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel, tal como 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, ,2, 3,3, e 3,4% de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel.

A combinação envolve a combinação dos reagentes componentes acrilamida e metileno bis-acrilamida, tipicamente desgaseificados e tipicamente de uma maneira a diminuir o contato com o operador. Os reagentes componentes podem ser opcionalmente combinados previamente para formar uma mistura inerte. A mistura inerte é uma em que a reação

PI0204593

química ocorre entre os componentes reagentes. A combinação envolve a combinação de acrilamida, metileno bis-acrilamida, e um componente iniciador por radical. Em uma concretização adequada, uma pré-mistura inerte de acrilamida, metileno bis-acrilamida (o reticulador) e TEMED é combinada com uma solução de iniciador AMPS. Entretanto, os componentes podem ser combinados um por um ou como pré-misturas alternativas de diversos.

A acrilamida e metileno bis-acrilamida são adequadamente combinadas em uma proporção molar de cerca de 100:1 a 1000:1, tipicamente cerca de 150:1 a 900:1, preferivelmente cerca de 175:1 a 800:1, mais preferivelmente cerca de 200:1 a 600:1, o mais preferivelmente de 250:1 a 500:1. Conforme mostrado nas Tabelas 2 e 3, hidrogeles de diferentes conteúdos de peso sólido e propriedades reológicas podem ser preparados controladamente. O hidrogel tendo as desejadas características reológicas tem sido obtido pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida em uma proporção de cerca de 250:1, cerca de 260:1, cerca de 270:1, cerca de 280:1, cerca de 290:1, cerca de 300:1, cerca de 310:1, cerca de 320:1, cerca de 330:1, cerca de 340:1, cerca de 350:1, cerca de 360:1, cerca de 370:1, cerca de 380:1, cerca de 390:1, cerca de 400:1, cerca de 410:1, cerca de 420:1, cerca de 430:1, cerca de 440:1, cerca de 450:1, cerca de 460:1, cerca de 470:1, cerca de 480:1, cerca de 490:1, e cerca de 500:1.

Conforme pode ser visto também das Tabelas 2 e 3, a quantidade relativa de monômero (acrilamida e metileno bis-acrilamida) é bastante constante de formulação para formulação em relação ao TEMED. Portanto, em uma concretização preferida do processo da invenção, a proporção de monômeros para TEMED é relativamente constante de batelada em batelada e não é utilizada para regular as propriedades reológicas do polímero. Na concretização em que o polímero é poliacrilamida, a proporção de monômeros acrilamida e metileno bis-acrilamida para TEMED é de cerca de 100:1 a 700:1, tal como 200:1 a 600:1, tipicamente 200:1 a 500:1, preferivelmente 200:1 a 400:1, o mais preferivelmente 200:1 a 350:1.

Similarmente, a quantidade relativa de monômero (acrilamida e metileno bis-acrilamida) é bastante constante de formulação para formulação

PI0204593

em relação à quantidade do iniciador. Portanto, em uma concretização preferida do processo da invenção, a proporção de monômeros para iniciador é relativamente constante de batelada em batelada e não é utilizada para regular as propriedades reológicas do polímero. Na concretização em que o polímero é poliacrilamida, a proporção dos monômeros acrilamida e metileno bis-acrilamida para iniciador é cerca de 100:1 a 700:1, tal como 200:1 a 600:1, tipicamente 200:1 a 500:1, preferivelmente 200:1 a 400:1, o mais preferivelmente 200:1 a 350:1.

A viscosidade do hidrogel é adequadamente tal que possa ser injetado. Em uma concretização típica, o hidrogel tem uma viscosidade complexa de cerca de 1 a 20 Pas, tal como cerca de 3 a 18 Pas, preferivelmente cerca de 3 a 15 Pas, o mais preferivelmente cerca de 2 a 13 Pas.

O hidrogel da invenção é substancialmente isento de materiais que contribuam para o conteúdo de peso sólido outro que acrilamida, metileno bis-acrilamida e quantidades residuais (se houver) dos iniciadores. O hidrogel é substancialmente isento de qualquer outro conteúdo polimérico. O hidrogel compreende adicionalmente pelo menos 75% em peso de água isenta de pirogênio, ou de solução salina, preferivelmente água isenta de pirogênio. Em uma concretização adequada da invenção, o hidrogel compreende pelo menos 80% em peso de água isenta de pirogênio, ou de solução salina, preferivelmente pelo menos 85%, mais preferivelmente pelo menos 90%, mesmo mais preferivelmente pelo menos 95% em peso de água isenta de pirogênio, ou de solução salina.

Uma solução salina adequada possui uma osmolaridade similar à do fluido intestinal. Soluções salinas adequadas incluem, mas não são limitadas ao grupo selecionado entre 0,25% a 1% de cloreto de sódio, uma solução de Ringer-Lockart, uma solução de Earle, uma solução de Hanks, um meio de Eagle, uma solução a 0,25% a 1% de glicose, uma solução de cloreto de potássio, e uma solução de cloreto de cálcio. Em uma concretização preferida, a solução salina é uma solução aquosa a 0,8 a 1% de cloreto de sódio, tal como solução aquosa de 0,8, 0,9 ou 1% de cloreto de sódio, o mais preferivelmente solução de cloreto de sódio a cerca de 0,9%.

PI0204593

Como será obvio a uma pessoa versada na técnica, na concretização em que é utilizada solução salina tanto para a preparação do gel e/ou para a lavagem do gel, o conteúdo de peso sólido do gel será maior do que a contribuição feita pela poliacrilamida, mas tipicamente não mais do que um adicional de 1%.

Em uma concretização particularmente adequada da invenção, o hidrogel compreende cerca de 2,5% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel, e cerca de 97,5% de água isenta de pirogênio.

A água isenta de pirogênio, ou a solução salina, é utilizada para o processo de lavagem. O processo de lavagem serve, em parte, para remover tudo a não ser quantidades traços dos monômeros acrilamida e N,N'-metileno-bis-acrilamida. Esses monômeros são tóxicos ao paciente assim como prejudiciais à estabilidade do hidrogel. O processo de lavagem é preferivelmente tal que as concentrações dos monômeros acrilamida e N,N'-metileno-bis-acrilamida fiquem abaixo de 50 ppm, mais preferivelmente abaixo de 40 ppm, tal como abaixo de 30 ppm, o mais preferivelmente abaixo de 20 ppm, tipicamente abaixo de 10 ppm, particularmente preferivelmente abaixo de 5 ppm.

Em uma concretização alternativa da invenção, o hidrogel tem uma consistência mais sólida tal que seja implantável em uma cavidade de junta. Em tais concretizações, em que o hidrogel tem uma consistência sólida, o hidrogel pode ter sua superfície modificada de modo a diminuir o deslizamento da área em que foi implantado. A modificação da superfície pode ser de natureza química ou física. Têm sido preparados hidrogeles com um conteúdo de peso sólido tal que os mesmos são semelhantes a sólidos e adequados para implantação ao invés de aplicados por injeção e são muito capazes de serem modificados superficialmente.

Na concretização em que o hidrogel é implantável, a viscosidade da amostra sólida é obviamente muito elevada. Na concretização em que o hidrogel é implantável, o hidrogel possui uma viscosidade complexa de cerca de 20 a 1500 Pas, tipicamente 20 a 1000 Pas.

Na concretização deste aspecto da invenção, em que o hidrogel

PI0204593

é implantável e além disso modificado superficialmente, no caso em que o hidrogel tem sua superfície modificada por tratamento químico, é de se prever que o tratamento químico será responsável por menos do que 1% do peso do hidrogel baseado no peso total do hidrogel. O tratamento químico pode compreender um agente de revestimento superficial ou um agente que atue topicamente para modificar quimicamente a poliacrilamida na superfície do hidrogel.

O hidrogel deste aspecto da invenção é utilizado para a preparação de uma endoprótese a ser inserida na cavidade intra-articular da junta. O gel é pretendido para utilização como um recurso protético no tratamento de artrite. O recurso protético da invenção compreende um hidrogel de poliacrilamida compreendendo 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel, e é administrado à cavidade intra-articular da junta.

O recurso protético pode compreender qualquer uma concretização do hidrogel conforme descrito supra. Conseqüentemente, o recurso é para aumentar ou substituir cartilagem na cavidade intra-articular de uma junta, sendo que o dito recurso compreende um hidrogel de poliacrilamida compreendendo 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel. No recurso protético da invenção, o hidrogel tipicamente compreende adicionalmente pelo menos 75% em peso de água isenta de pirogênio, ou de solução salina, preferivelmente água isenta de pirogênio. O mesmo pode ser administrado por implantação ou injeção na cavidade intra-articular de uma junta. Preferivelmente, o recurso é injetado.

O recurso pode ter uma viscosidade tal que possa ser injetado. Em uma concretização em que o hidrogel é injetado, o hidrogel possui uma viscosidade complexa de cerca de 2 a 25 Pas, tal como cerca de 3 a 20 Pas, preferivelmente cerca de 3 a 18 Pas, o mais preferivelmente cerca de 3 a 15 Pas, tal como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, e 15 Pas.

Particularmente na concretização em que o hidrogel é injetado em uma junta suportando peso, a elasticidade do hidrogel e do recurso é de grande relevância. Em uma concretização preferida, o hidrogel da invenção tem um módulo de elasticidade de cerca de 1 a 200 Pa, tal como cerca de 2

PI0204593

a 175 Pa, tipicamente cerca de 5 a 150 Pa, tal como 10 a 100 Pa.

O módulo de elasticidade do recurso protético e a viscosidade complexa são tipicamente relacionados por um fator de 5,8 a 6,4. A presente invenção proporciona assim um hidrogel com as características vantajosas combinadas de uma viscosidade adequada para ser injetável e uma elasticidade para suplementar capacidade de suportar peso. Em uma combinação de concretizações preferidas, o hidrogel possui uma viscosidade complexa inferior a 25 Pas e um módulo de elasticidade inferior a 200 Pa, preferivelmente tendo uma viscosidade complexa inferior a 15 Pas e um módulo de elasticidade inferior a 100 Pa.

O Exemplo 1, Tabelas 1, 2 e 3, ilustram condições apropriadas para a preparação dos exemplos ilustrativos de hidrogeles. Conforme pode ser visto, com a concretização preferida combinada de uma viscosidade de menos do que 25 Pas e um módulo de elasticidade de menos do que 200 Pa, tal como uma viscosidade complexa de menos do que 15 Pas e uma elasticidade de menos do que 100, o hidrogel pode ter uma faixa de porcentagens de conteúdo de peso seco.

Além disso, ainda na concretização preferida combinada de uma viscosidade de menos do que 25 Pas e uma elasticidade de menos do que 200 Pa, tal como tendo uma viscosidade complexa de menos do que 15 Pas e uma elasticidade de menos do que 100, o hidrogel pode ser obtido pela combinação de acrilamida e metileno bis-acrilamida em uma proporção molar de cerca de 275 a 1000, tipicamente 300 a 800, preferivelmente em uma proporção de cerca de 300 a 500.

O hidrogel da invenção é resiliente à tensão mecânica assim como proporciona lubrificação dentro da junta. Isto imita a combinação de cartilagem de ocorrência natural e fluido sinovial na junta. O fluido sinovial é produzido pela membrana sinovial e se forma na interface tanto da sinóvia como da cartilagem articular. Sua função é de nutrição da cartilagem, lubrificação, suporte de carga e absorção de choque (ver Gomez e Thurston, *Biorheology* 30, 409 a 427 (1993)). O líquido sinovial é uma solução de um complexo polimérico muito sofisticado feito da estrutura principal do ácido

PI0204593

hialurônico linear tendo ramificações de proteínas e possui um módulo de elasticidade G' de 60 Pa e uma viscosidade complexa de cerca de 1 a 10 Pas. Certas concretizações do hidrogel da invenção tipicamente possuem módulo de elasticidade e viscosidade muito similares.

O líquido sinovial, sendo um fluido, possui um tempo de relaxamento muito longo (cerca de 100 seg). O tempo de relaxamento é definido como o tempo requerido para a tensão decair a 37% de seu valor inicial em um experimento de relaxamento de tensão. Esse tempo longo de relaxamento significa que para movimentos rápidos (quando a tensão é aplicada rapidamente), o mesmo responda como um material muito elástico, enquanto que sob baixas tensões o mesmo se comporte como um óleo lubrificante. As formulação de baixa viscosidade do hidrogel da invenção são semelhantes a fluido, tal como quando homogeneizados, e como fluidos, possuem o tempo muito longo de relaxamento e as propriedades semelhantes ao líquido sinovial. A presente invenção proporciona assim uma excelente alternativa a tecnologias conhecidas para a substituição do líquido sinovial, tal como injeção com água isotônica (NaCl) que dura por somente 1 a 3 dias, ou injeção com soluções de ácido hialurônico, que enfrenta problemas de reabsorção.

Conforme mencionado, em concretizações em que o hidrogel é uma formulação de baixa viscosidade, o hidrogel tenta imitar, pelo menos em parte, as características do líquido sinovial. Em concretizações em que o hidrogel é de formulação de viscosidade mais elevada, tal como viscosidade acima de 10 Pas, tal como acima de 15 Pas, o hidrogel imita mais as características combinadas de líquido sinovial e cartilagem pelo fato dos hidrogeles serem materiais mais elásticos com tempos de relaxamento infinitos.

Em termos de resiliência à tensão mecânica, o hidrogel da invenção demonstrou um comportamento totalmente resiliente. Além do mais, a características elástica do hidrogel permite que o mesmo volte à sua posição de partida quando a tensão é relaxada em experimentos de fluência.

O recurso pode ser administrado em uma faixa de cavidades intra-articulares em que a dita junta ou cartilagem presente na dita junta ne-

PI0204593

cessita de lubrificação aumentada, capacidade aumentada de suportar peso, ou proteção aumentada dos ossos opostos da junta, tais como, mas não são limitados ao grupo compreendendo a junta do joelho, do cotovelo, as juntas metacarpiais-falangiais e interfalangiais nas mãos e nos pés (favor comentar quanto a outras juntas relevantes).

Na administração do recurso ao paciente, a colocação e posicionamento adequados do hidrogel são de grande importância. Para auxiliar no posicionamento do gel, a visualização do local do recurso é útil para o indivíduo que executa o procedimento. Pode ser vantajoso, tal como na concretização em que o recurso é administrado por injeção, visualizar o recurso com a finalidade de estabelecer sua posição e a quantidade requerida. A visualização do hidrogel durante a administração pode ser facilitada por rádio-marcação do hidrogel. Portanto, em uma concretização interessante, o hidrogel é rádio-marcado.

Conforme mencionado, o tratamento superficial do hidrogel pode auxiliar para o recurso ser mantido no lugar dentro da cavidade da junta. Entretanto, na concretização de um hidrogel injetável, o recurso pode ser seguro pelo tecido ósseo que define os limites da cavidade em que o gel foi injetado.

Também conforme mencionado, um aspecto da invenção refere-se a utilização de um hidrogel compreendendo cerca de 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel, para a preparação de uma endoprótese para aliviar ou prevenir sintomas associados com artrite. Correspondentemente, o processo da invenção pode ser definido como um processo para tratar ou prevenir artrite, compreendendo a administração de um hidrogel a um mamífero, o dito hidrogel compreendendo 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, baseado no peso total do hidrogel. O processo compreende a utilização do hidrogel conforme definido supra e a utilização do recurso protético como definido supra.

O processo pode compreender uma primeira série de sessões de tratamento de injeções ou implantações seguido por uma análise, avaliação ou experimentação do grau de auxílio proporcionado pelo recurso e se-

PI0204593

guido por uma série adicional de sessões de tratamento, se requerido. Na concretização em que a junta necessitou principalmente de uma capacidade aumentada para suportar peso, a elasticidade do suporte proporcionada pelo recurso pode diminuir com o tempo. Entretanto, uma vantagem do processo da invenção é que pode ser administrada uma formulação injetável do recurso protético para suplementar o recurso existente. Esse procedimento pode ser repetido tantas vezes quanto necessário pelo paciente para aliviar a dor associada com a condição. Similarmente, no caso em que o recurso foi administrado principalmente para aumentar a lubrificação da junta e que a capacidade de lubrificação do recurso tenha diminuído com o tempo, o processo da invenção, tal como por simples injeção, pode ser repetido tantas vezes quanto for necessário.

Hidrogel de Poliacrilamida para Faloplastia

Um objeto adicional da invenção é a utilização de um hidrogel compreendendo: i) menos do que 1,6% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, para a preparação de uma endoprótese para aumento do pênis. O processo para aumentar o tamanho de um pênis compreendendo a administração de um hidrogel de poliacrilamida, em que o hidrogel compreende menos do que 3,5% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, é realizado tipicamente por meio de uma injeção. A administração por meio de injeção é feita dentro do tecido cavernoso.

O hidrogel tipicamente compreende adicionalmente pelo menos 95% de água isenta de pirogênio, ou de solução salina. Portanto, uma concretização particularmente interessante compreende a utilização de um hidrogel compreendendo: i) menos do que 1,6% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel e ii) pelo menos 95% de água isenta de pirogênio, ou de solução salina, para a preparação de uma endoprótese para aumento do pênis, preferivelmente uma endoprótese injetável. As endopróteses injetáveis para aumento do pênis possuem tipicamente uma viscosidade complexa de menos do que 20 Pas, tal como menos do que 18 Pas, preferivelmente menos do que 15 Pas. Além do mais, as ditas endopróteses possuem tipicamente um módulo de elasticidade de menos do que 150 Pa,

tipicamente de menos do que 100 Pa.

Um objeto ainda adicional deste aspecto da invenção é a utilização de um hidrogel compreendendo: i) mais do que 9,5% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, e ii) água isenta de pirogênio, ou de solução salina, para a preparação de uma endoprótese implantável para aumento do pênis. Esse processo de aumentar o tamanho do pênis compreendendo a implantação de uma endoprótese de hidrogel de poliacrilamida, em que o hidrogel compreende: i) mais do que 9,5% de poliacrilamida em peso, e ii) água isenta de pirogênio, ou solução salina, pode ser realizado pela implantação ou injeção do recurso endoprotético.

O hidrogel do recurso protético para aumento do pênis compreendendo pelo menos 9,5% de poliacrilamida, possui uma viscosidade complexa de pelo menos 10 Pas, tal como pelo menos 15 Pas, preferivelmente pelo menos 20 Pas, mais preferivelmente pelo menos 30 Pas, o mais preferivelmente pelo menos 40 Pas. Os geles de elevada viscosidade são adequados para implantação e possuem uma consistência semiflácida a semirígida, apropriada para essa finalidade.

Hidrogel de Poliacrilamida para Tratamento de Esofagite

Um objeto adicional da invenção é a utilização de um hidrogel compreendendo: i) mais do que 6% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, e ii) água isenta de pirogênio, ou solução salina, para a preparação de uma endoprótese para tratamento de esofagite (refluxo). Em uma concretização adequada, o hidrogel compreende mais do que 7, 8, ou 9% de poliacrilamida. Esse processo para tratamento de esofagite (refluxo) compreendendo a implantação ou injeção de uma endoprótese de hidrogel de poliacrilamida, em que o hidrogel compreende mais do que 6% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, pode ser realizado por implantação ou injeção do recurso de endoprótese, tipicamente por injeção ou implantação dentro da camada submucosal do tecido.

Um objeto ainda adicional da invenção é a utilização de um hidrogel compreendendo: i) menos do que 3,5% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel, e ii) água isenta de pirogênio, ou solução

PI0204593

salina, para a preparação de uma endoprótese para tratamento de esofagite (refluxo). Esse processo para o tratamento de esofagite (refluxo) pode ser por implantação ou injeção de um hidrogel, em que o hidrogel compreende menos do que 3,5% de poliacrilamida em peso, baseado no peso total do hidrogel. No tratamento de esofagite (refluxo) utilizando um hidrogel compreendendo: i) menos do que 3,5%, o hidrogel tipicamente compreende adicionalmente pelo menos 95% de água, ou solução salina, e é tipicamente realizado por injeção. Nessas concretizações, o grau de formação de ligações cruzadas pode ser tal que a viscosidade seja de pelo menos 6,0 Pas, tal como 6,0 a 90 Pas, tal como de 10 a 80 Pas, preferivelmente de 20 a 80 Pas. O grau de formação de ligações cruzadas do hidrogel utilizado para a preparação de uma endoprótese para tratamento de esofagite de refluxo pode ser tal que o módulo de elasticidade seja de cerca de 50 a 700 Pa, tal como 75 a 600, tal como 100 a 500, preferivelmente cerca de 200 a 500 Pa. Tipicamente, o hidrogel possui uma viscosidade complexa de pelo menos 20 Pas, mais preferivelmente pelo menos 30 Pas, o mais preferivelmente pelo menos 40 Pas.

A invenção é adicionalmente revelada pelos Exemplos que não têm a intenção de serem de qualquer modo limitativos.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Preparação do Hidrogel

O gel é um gel de poliacrilamida fabricado pela polimerização dos monômeros de acrilamida e N,N'-metileno-bis-acrilamida. O produto acabado pode ter diferentes viscosidades.

O hidrogel tem a fórmula empírica $[C_3H_5NO]_x[C_7H_{10}N_2O_2]_y$ e a fórmula estrutural conforme mostrado na Figura 1

PI0204593

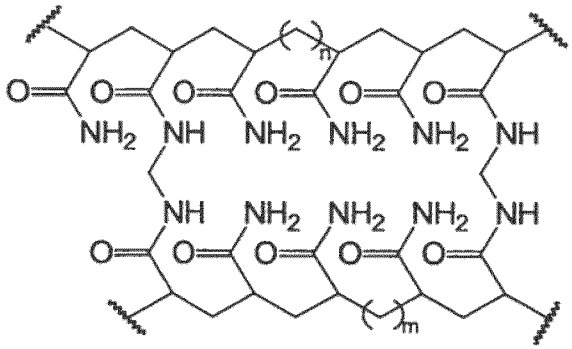


Figura 1

O hidrogel contém tipicamente aproximadamente 95% de água. A concentração dos monômeros acrilamida e N,N'-metileno-bis-acrilamida, como foi mencionado, é de menos do que 10 ppm e é adequada para a desejada estabilidade do produto final, muitas vezes menos do que 5 ppm.

O produto acabado deve estar conforme no tocante a pH, ausência de metais pesados, índice de refração, estabilidade, ausência de pirogênios, e deve ser estéril, praticamente inerte, e ser substancialmente isento de monômeros.

Preparação 1.1

A preparação sintética envolve adequadamente as seguintes operações:

1. São preparadas duas misturas, A1 e A2. A1 compreende água, acrilamida, N,N'-metileno-bis-acrilamida, N,N,N',N'-tetrametileno-etileno-diamina (TEMED). A2 compreende água e perssulfato de amônio;
2. As duas misturas são combinadas na seguinte proporção: 1990 mL de A1 e 10 mL de A2 e mantidas a 45°C e desgaseificadas com nitrogênio por 20 segundos;
3. A mistura de reação é vertida em diversos bequers de 100 mL;
4. A polimerização é realizada durante 0,5 a 1,5 horas;
5. O gel é desmoldado;
6. Os monômeros residuais são extraídos e equilibrados em água WFI por 92 horas, trocando a água por diversas vezes, tipicamente 8 vezes durante as 92 horas;

7. Os geles purificados são homogeneizados por trituração com uma grade vertical oscilante;
8. A seringa é enchida com o material gel homogeneizado;
9. Autoclavação da seringa.

Um processo típico de preparação de um hidrogel pode ser sumarizado como:

Preparação 1.2

Sumário do processo: O gel é preparado pela mistura de uma solução monomérica aquosa de acrilamida (AM) e N,N'-metileno-bis-acrilamida (BISAM), como formador de reticulações, com N,N,N',N'-tetrametileno etileno diamina (TEMED) como coiniciador e perssulfato de amônio (APS) como iniciador de radical livre (sistema redox). Pela desgaseificação do volume da solução com nitrogênio, a polimerização é iniciada. Após o final da polimerização, o gel é transferido para um tanque de lavagem com bandejas de rede sobre as quais o gel é colocado. Durante a lavagem com água, os geles entumescem e os resíduos monoméricos são extraídos. O gel entumescido é alimentado a uma unidade de enchimento que é evacuado, sendo o gel enviado a uma seringa, a qual é autoclavada.

Foram preparadas duas formulações alternativas, uma formulação com menor viscosidade e outra com viscosidade mais elevada. Ambas as formulações possuem um conteúdo em peso sólido de menos do que 3,5% e uma viscosidade complexa na faixa de 2 a 50 Pas, tipicamente entre 3 e 20 Pas.

Tabela 1

Constituinte químico	Viscosidade final menor	Viscosidade final maior
Acrilamida	502 g	547 g
N,N'-metileno-bis-acrilamida	2,2 g	4,6 g
TMED	3,0 g	2,6 g
APS	5,4 g	5,0 g
Água não pirogênica	Adicionar 10 litros	Adicionar 10 litros

Os dados acima são preparações típicas do hidrogel e podem ser ajustados dentro de certas faixas.

PI0204593

Preparação 1.3

Formulações de Poliacrilamida de processos de formação de reticulação em linha

Um processo particularmente interessante de preparação dos hidrogeles da invenção envolve um processo de formação de reticulações na linha de produção. Dois fluxos individuais e eventualmente desgaseificados, um sendo uma pré-mistura de acrilamida, bis-metileno acrilamida (o formador de reticulações) e TEMED, o outro sendo a solução de iniciador AMPS, são bombeados para um misturador estático para misturação, iniciação química e subseqüente extrusão a juzante em um reator tubular feito de Teflon ou aço em que ocorre a polimerização. A lavagem do gel é simplificada devido à grande área superficial do gel proveniente do reator.

Pela seleção das concentrações de monômero, formador de ligações cruzadas e iniciador e de suas proporções molares relativas, e pela regulagem dos dois fluxos e das temperaturas de polimerização, é possível produzir geles com diversos graus de reticulações e de conteúdos em sólidos.

Preparação 1.4

Os reagentes foram combinados nas proporções descritas nas Tabelas 2, 3 e 4, e lavados conforme descrito nas Tabelas (com água isenta de pirogênio a não ser que seja indicado de outro modo) para obter formulações de viscosidade baixa, média e alta. Foram preparados hidrogeles com conteúdos de peso sólido entre 0,5 a 25% de poliacrilamida.

PI0204593

Tabela 2: Parâmetros de processo e características do gel resultante: formulações de baixa viscosidade

	lv1	lv2	lv3	lv4	lv5	lv6	lv7[d]	lv8[e]
Tempo de lavagem (h)	a)	19,5	73,75	92	94,3	72,8	93,6	93,9
Matéria seca[i] (%)	2,55	2,08 2,36	2,63 2,58 2,09	2,87 2,67	2,89 2,82	3,15 2,90	3,68 3,57	3,17 3,52
Proporção molar AM:bisAM	b)	976	700	488	366	3239	488	488
Proporção molar AM + BISAM : TE-MED	252	252	253	251	252	249	252	252
Proporção molar AM + BISAM : APS	298	299	298	298	298	299	298	298
Monômero residual em ppm	c)	89	5	2,97	2	5	1,4	0,97
Elasticidade G' em Pa	0,16	5,23	14,3 20,1	26,6	57,05	71,7	39,2	28,5
Viscosidade em Pas	0,045	0,88	2,35 3,30	4,37	9,1	11,5	6,29	4,55
Tempo de geleificação (min)	Líquido	Líquido alta-mente viscoso	12	2	2	2	2,5	2,5

PI0204593

Tabela 2 (continuação)

	Iv9	Iv10	Iv11	Iv11	Iv12
Tempo de lavagem (h)	121	96,4			
Matéria seca (%)	2,18	(5,10)[f]	(10,2)[f]	(10,1)[f]	(20,2)[f]
Proporção molar AM : bisAM	701	701	488	488	488
Proporção molar AM + BISAM : TE-MED	252	252	252	504	2016
Proporção molar AM + BISAM : APS	298	298	298	596	2385
Monômero residual em ppm	0,97				
Elasticidade G' em Pa	28,5	11,1	(911)[g]	(1240)[g]	(9460)[g]
Viscosidade em Pas	4,55	1,8	(145)[g]	(197)[g]	(1505)[g]
Tempo de geleificação (min)		3,17	0,00	1,21	3,5[h]

a) o material era líquido, de modo que a lavagem foi uma diluição

b) infinito

c) como a lavagem não foi uma extração mas sim uma diluição, o monômero residual foi simplesmente diminuído pelo fator de diluição (508 ppm para 254 ppm).

d) vazamento e lavagem feita utilizando solução aquosa de NaCl a 0,9%

e) vazamento com água; lavagem feita utilizando solução aquosa de NaCl a 0,9%

f) valores de pré-lavagem - a lavagem reduz tipicamente o valor em 30 a 55%

g) valores de pré-lavagem - a lavagem reduz tipicamente o valor em 20 a 40%

h) altamente sensível a entalhe

i) as variações em valores podem ser devidas a técnicas de de-

PI0204593

sempenho de medição ou à locação na batelada da qual a amostra foi tirada

Tabela 3: Parâmetros e características de processo do gel resultante: formulações de viscosidade média

	mv1	mv2	mv3	mv4	mv5
Tempo de lavagem (h)	97	211,5	96	94,8	90,3
Matéria seca (%)	3,14	2,49	3,25	3,29	3,22
Proporção molar AM : bisAM	310	310	290	289	289
Proporção molar AM + BISAM : TEMED	252	252	252	251	252
Proporção molar AM + BISAM : APS	299	299	299	299	299
Monômero residual em ppm	1,6		1,5		
Elasticidade G' em Pa	108,5		129	133,5	
Viscosidade em Pas	17,4		20,6	21,30	
Tempo de geleificação (min)	2,5	2,5	2,18		

Tabela 4: Parâmetros e características de processo do gel resultante: formulações de viscosidade alta

	hv1	hv2	hv3	hv4	hv5
Tempo de lavagem (h)	119,5	516	122	95,5	116,7
Matéria seca (%)	3,47	2,5	3,56	3,83	3,42
Proporção molar AM : bisAM	260	260	260	260	260
Proporção molar AM + BISAM : TEMED	315	315	604	313	314
Proporção molar AM + BISAM : APS	376	376	755	375	376
Monômero residual em ppm	0,2				
Elasticidade G' em Pa	343	274		314,5	
Viscosidade em Pas	54,7	43,65		50,1	
Tempo de geleificação (min)	2,18	2,18	7,5		

PI0204593

Exemplo 2

Análise do Hidrogel

Características do gel

Os hidrogeles lavados terão as propriedades típicas delineadas abaixo.

Tabela 5

Propriedade	Versão de viscosidade baixa	Versão de viscosidade alta
Densidade de reticulação	0,25%	0,40%
Taxa de entumescimento	80-120%	50-70%
Reol. módulo de elasticidade, G'	10-80 Pa	250-700 Pa
Reol. Viscosidade complexa, η^*	2-10 Pas	50-90 Pas
Matéria seca	1,6-3%	3-5%
Índice de refração	1,335-1,338	1,338-1,340

Exemplo 3

Ocorre entumescimento durante o procedimento de lavagem e apresenta um perfil de entumescimento tipicamente como mostrado abaixo nas Figuras 2 e 3.

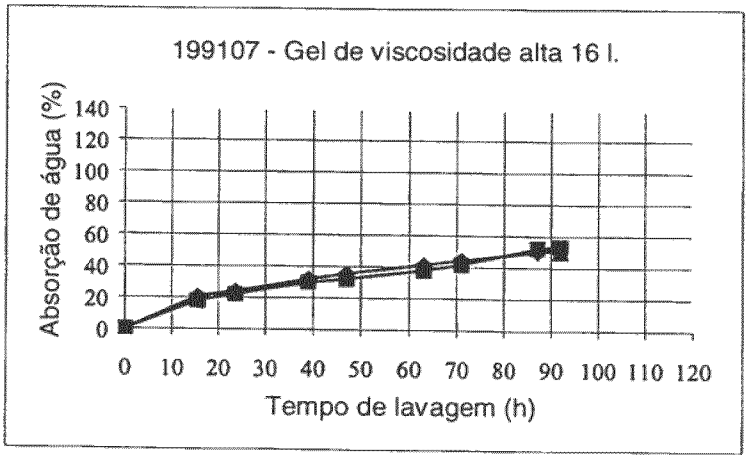


Figura 2

PI0204593

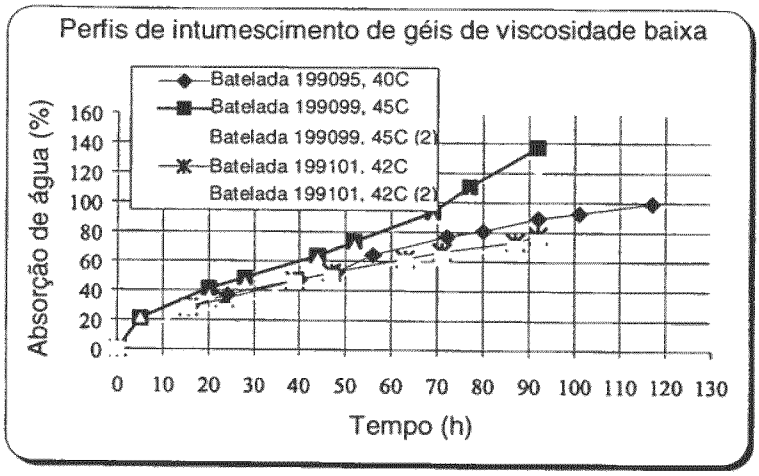


Figura 3

Exemplo 4

Método de Administração para Esofagite de Refluxo

Tratamento por injeção

O hidrogel de poliacrilamida (conteúdo de peso sólido de 2,5% e cerca de 97,5% de água isenta de pirogênio) é injetado sob a membrana mucosa da traquéia ou dos condutos conectores do estômago de modo a proporcionar densidade aumentada do conduto. Este procedimento é de execução rápida envolvendo poucas complicações.

Exemplo 5

Metodo de Administração para Delineamento do Corpo

Tratamento por injeção

a) A injeção do gel pode ser realizada sob anestesia local.

b) O procedimento deve ser executado sob condições estéreis. Não devem ser injetados produtos farmacêuticos no gel.

c) O gel é preenchido em seringas estéreis de 1 mL com "luer-lock" e deve ser injetado subcutaneamente com uma agulha de bitola fina, por exemplo 27 G. As agulhas devem ter a marca CE.

d) Injetar a quantidade necessária do gel subcutaneamente de uma maneira retrograda pela injeção do gel enquanto a agulha vai sendo retirada. Uma etiqueta de registro do paciente é parte do pacote e é removível e deve ser preso ao registro do paciente para assegurar que o produto seja rastreável.

e) Após executada a injeção, pode ser realizada uma leve mani-

pulação com a finalidade de obter uma distribuição uniforme ou desejada do gel. O gel injetado irá formar uma parte estável, mole no tecido conectivo e irá dar uma aparência cosmeticamente satisfatória por longo prazo.

f) Podem ser realizadas sessões adicionais de injeção para alcançar o efeito desejado.

Tratamento por implantação

O gel, opcionalmente em envoltório selado baseado em silicone é colocado subcutaneamente no tecido mole do paciente.

Exemplo 6

Método de Administração para Esofagite de Refluxo

Tratamento por injeção

O hidrogel de poliacrilamida (conteúdo de peso sólido de 2,5% e cerca de 97,5% de água isenta de pirogênio) é injetado sob a membrana mucosa do conduto entre o esôfago e o estômago, de modo a reforçar o esfíncter de modo a proporcionar densidade aumentada do conduto. Este procedimento é de execução rápida envolvendo poucas complicações.

Exemplo 7

Método de Administração para Delineamento do Corpo

Tratamento por injeção

a) A injeção do gel pode ser realizada sob anestesia local.

b) O procedimento deve ser realizado sob condições estéreis. Não devem ser injetados produtos farmacêuticos no gel.

c) O gel é preenchido em seringas estéreis de 1 mL com "luer-lock" e deve ser injetado subcutaneamente com uma agulha de bitola fina, por exemplo, 27 G. As agulhas devem ter a marca CE.

d) Injetar a quantidade necessária do gel subcutaneamente de uma maneira retrograda pela injeção do gel enquanto a agulha vai sendo retirada. Uma etiqueta de registro do paciente é parte do pacote e é removível e deve ser preso ao registro do paciente para assegurar que o produto seja rastreável.

e) Após executada a injeção, pode ser realizada uma leve manipulação com a finalidade de obter uma distribuição uniforme ou desejada do

gel. O gel injetado irá formar uma parte estável, mole no tecido conectivo e irá dar uma aparência cosmeticamente satisfatória por longo prazo.

f) Podem ser realizadas sessões adicionais de injeção para alcançar o efeito desejado.

Tratamento por implantação

O gel, opcionalmente em envoltório selado baseado em silicone é colocado subcutaneamente no tecido mole do paciente.

Exemplo 8

Método de Administração para Preenchimento de Tecido Mole

a) A injeção do gel pode ser realizada sob anestesia local, mas para a correção de rugas e dobras, não é necessariamente requerida anestesia local. Para aumento de lábio, é recomendada a anestesia através do bloqueio do nervo.

b) O procedimento deve ser realizado sob condições estéreis. Não devem ser injetados produtos farmacêuticos no gel.

c) O gel é preenchido em seringas estéreis de 1 mL com "luer-lock" e deve ser injetado subcutaneamente com uma agulha de bitola fina, por exemplo, 27 G. As agulhas devem ter a marca CE.

d) Injetar a quantidade necessária do gel subcutaneamente de uma maneira retrograda pela injeção do gel enquanto a agulha vai sendo retirada. Uma etiqueta de registro do paciente é parte do pacote e é removível e deve ser preso ao registro do paciente para assegurar que o produto seja rastreável.

e) Após executada a injeção, pode ser realizada uma leve manipulação com a finalidade de obter uma distribuição uniforme ou desejada do gel. O gel injetado irá formar uma parte estável, mole no tecido conectivo e irá dar uma aparência cosmeticamente satisfatória por longo prazo.

f) Podem ser realizadas sessões adicionais de injeção para alcançar o efeito desejado.

Procedimentos pós-operatórios

No caso da ocorrência de edema, podem ser aplicadas compressas de gelo. Não deve haver exposição direta à luz solar ou ao frio ou

calor extremo até ter regredido o entumescimento e vermelhidão iniciais.

Eventos Desfavoráveis/Efeitos Colaterais

Não é incomum os pacientes desenvolveram alguma dor dentro dos primeiros 2 a 3 dias pós-operatório. Em alguns pacientes pode ocorrer um edema leve durante os primeiros 2 a 3 dias após a injeção.

A técnica correta de injeção é crucial para o resultado final do tratamento e tem que ser realizado por pessoal autorizado.

O gel é esterilizado (tal como por calor úmido ou autoclavação). No caso da embalagem ser danificada ou aberta e não utilizada, a esterilidade pode ficar comprometida e os conteúdos devem ser descartados. Não é recomendável a reesterilização.

Exemplo 9

Experiência Clínica para Preenchimento de Tecido Mole

1) Aproximadamente 900 pacientes se submeteram a correções faciais com o gel. Os resultados cosméticos em geral foram excelentes e a freqüência de eventos desfavoráveis foi de 0,02% (Kovanskaya V. A.; Scientific conference, 13 a 16 de outubro de 2000).

2) Um total de 150 adultos que se submeteram à correção das deformidades de delineamento da face foram tratados com o gel injetável. A quantidade injetada de gel foi de 0,2 a 11 mL.

Visitas programadas foram realizadas em um dia de triagem (3 dias antes do dia 0), dia 0 (primeira injeção), dia 7, dia 28, mês 3, mês 6 e no final da visita de estudo mês 12, se submeteram a um teste de exame físico e de sinais vitais, teste de gravidez, análise de sangue e soro, teste hematológico, teste imunológico, análise de urina, tratamento concomitante, efeitos colaterais e análises de eventos, análise de resultado cosmético pelo paciente e cirurgião assim como completar um questionário de acordo com a planilha da Tabela 6.

Resultados

A graduação geral do resultado da cirurgia foi de muito bom a bom tanto pelos pacientes como pelo cirurgião. Em alguns casos, os pacientes desejaram continuar o tratamento e receber injeções adicionais. Diver-

PI0204593

sos cirurgiões anotaram espontaneamente no questionário que os pacientes estavam satisfeitos com o resultado e que o gel era fácil de manusear e administrar.

O gel foi muito bem tolerado. Somente foram registrados uns poucos efeitos colaterais e os Eventos Desfavoráveis, edema e inflamação, foram registrados pelo paciente. Os Eventos desfavoráveis foram solucionados espontaneamente após alguns dias.

Tabela 6

	Triagem (pelo menos -3 dias)	Dia 0 (Correção facial)		Ddia 7 ± 1 dia	Ddia 28 ± 2 dias	Mmês 3 ± 7 dias	Mmês 6 ± 7 dias	Mmês 12 ± 7 dias
		Pré-op	Pós-op					
Informação/Consentimento Informado	X							
Exame físico		X		X	X	X	X	X
Sinais vitais		X					X	X
Teste de gravidez		X						
Análise de sangue e soro	Amostragem	X					X	X
Hematologia	Amostragem	X					X	X
Imunologia	Amostragem	X					X	X
Análise de urina		X					X	X
Tratamento concomitante		X	X	X	X	X	X	X
Efeitos e eventos colaterais			X	X	X	X	X	X
Questionário (reclamações)			X	X	X	X	X	X
Resultado cosmético								
Paciente					X	X	X	X
Cirurgião					X	X	X	X

PI0204593

Exemplo 10

Método de Administração e Resultados Clínicos para Tratamento de Incontinência

Tratamento por injeção

O hidrogel de poliacrilamida (conteúdo de peso sólido 2,5% e cerca de 97,5% de água isenta de pirogênio) é injetado sob a membrana mucosa da uretra de modo a proporcionar densidade aumentada da uretra, sendo este procedimento de execução rápida, envolvendo poucas complicações.

O procedimento médico envolve injeção de gel de poliacrilamida sob a membrana mucosa da uretra de mulheres sofrendo de incontinência. A injeção é via superfície externa da uretra no sentido da membrana submucosa.

São injetados 3 mL em três sítios de depósito ao longo de uma posição longitudinal única da uretra. Foram feitos depósitos 0,5 cm distal do pescoço da bexiga.

As injeções são administradas sob anestesia local, possibilitando subseqüentemente o enchimento da bexiga e aos pacientes tossir com a finalidade de estabelecer imediatamente se a densidade foi suficiente para a incontinência urinária. Na falta de efeito, a injeção pode ser repetida, o que é comum em conexão com tratamento por injeção.

O exame das mulheres resultou que o tratamento por injeção foi adequado de acordo com os padrões e regimes do departamento de Ginecologia - Obstetrícia do Copenhagen's Amstsygehus (Hospital Municipal) em Glostrup. Os resultados e quaisquer complicações são monitorados quando da realização de exames de check-up a cada três meses por um ano após tratamento.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo protético para aumento de tecido macio, caracterizado pelo fato de que consiste essencialmente em um hidrogel de polímero, o dito hidrogel de polímero compreendendo:

menos de 50 ppm de unidade monoméricas;

pelo menos 95% em peso de água ou uma solução aquosa com base no peso total do hidrogel;

um polímero apresentando pelo menos 0,5% em peso de poliacrilamida e menos do que 3,5% me peso de poliacrilamida, com base no peso total do hidrogel de polímero, a dita poliacrilamida sendo definida como apresentando uma cadeia principal consistindo substancialmente em fórmula $[C_3H_5NO]_x$, sendo que a dita poliacrilamida é produzida por um método compreendendo combinar acrilamida e metileno bis-acrilamida e sendo que o dispositivo é injetável no tecido macio.

2. Hidrogel polimérico bio-estável para uso como uma endoprótese, caracterizado pelo fato de que inclui um polímero de acrilamida reticulado com metileno bis-acrilamida, o dito polímero apresentando substancialmente uma cadeia principal de poliacrilamida de fórmula $[C_3H_5NO]_x$, sendo que a acrilamida e metileno bis-acrilamida são combinadas em uma razão molar de 150:1 a 1000:1, e sendo que o hidrogel compreende cerca de 0,5 a 3,5% da poliacrilamida em peso, com base no peso total do hidrogel; e o hidrogel compreendendo ainda água ou uma solução aquosa, sendo que o hidrogel compreende menos do que 50 ppm de monômeros de acrilamida e metileno bis-acrilamida; e sendo que o hidrogel paresenta um módulo de elasticidade de cerca de 10 a 700 Pa e uma viscosidade complexa de cerca de 2 a 90 Pa*s.

3. Uso de um hidrogel obtenível pelas etapas compreendendo combinar acrilamida e um reticulador; iniciação de radical; e lavagem com água isenta de pirogênio ou solução salina de forma a fornecer pelo menos 0,5% em peso de acrilamida e menos do que 3,5% em peso de poliacrilamida, com base no peso total do hidrogel, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma endoprótese para preenchimento de tecido macio por

injeção em um mamífero, e sendo que a endoprótese paresenta uma viscosidade complexa de 5 a 90 Pa*s e um módulo de elasticidade de 35 a 480 Pa.

4. Método para tratar incontinência, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma endoprótese, a qual incluiu um hidrogel de polímero a um mamífero, o dito hidrogel compreendendo cerca de 0,5% a 25% em peso, com base no peso total do hidrogel, de um polímero preparado por um método compreendendo combinar acrilamida e um agente de reticulação; e sendo que o dito hidrogel inclui menos do que 50 ppm de unidades monoméricas, em que o dito hidrogel apresenta uma viscosidade complexa de cerca de 2 a 90 Pa*s.

5. Uso de um hidrogel compreendendo de 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, com base no peso total do hidrogel, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um dispositivo protético para o tratamento ou prevenção de incontinência urinária.

6. Uso de um hidrogel compreendendo de 0,5 a 25% em peso de poliacrilamida, com base no peso total do hidrogel, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um dispositivo protético para o tratamento ou prevenção de incontinência anal.

7. Uso de uma hidrogel obtenível pelas etapas compreendendo combinar acrilamida e metileno bis-acrilamida em quantidades de forma a gerar de 0,5 a 25% em peso de polímero, com base no peso total do hidrogel; iniciação de radical; e lavagem com água isenta de pirogênio ou solução salina; caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um dispositivo protético para o tratamento ou prevenção de incontinência urinária.

8. Uso de uma hidrogel obtenível pelas etapas compreendendo combinar acrilamida e metileno bis-acrilamida em quantidades de forma a gerar de 0,5 a 25% em peso de polímero, com base no peso total do hidrogel; iniciação de radical; e lavagem com água isenta de pirogênio ou solução salina; caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um dispositivo protético para o tratamento ou prevenção de incontinência anal.

9. Uso de uma hidrogel obtenível pelas etapas compreendendo

combinar acrilamida e metileno bis-acrilamida em quantidades de forma a gerar de 0,5 a 25% em peso de polímero, com base no peso total do hidrogel; iniciação de radical; e lavagem com água isenta de pirogênio ou solução salina de forma a gerar um hidrogel compreendendo menos do que 50 ppm de monômeros de acrilamida e metileno bis-acrilamida; caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um dispositivo protético para o tratamento ou prevenção de refluxo vesicouretal em um mamífero.

10. Método para substituir, imitar ou aumentar uma função de cartilagem, fluido sinovial ou ambos, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma endoprótese a uma junta em um mamífero, sendo que a dita endoprótese compreende um hidrogel, o dito hidrogel compreendendo 0,5% a 25% em peso de poliacrilamida, com base no peso total do hidrogel.

11. Dispositivo protético de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende ainda células para enxertamento celular ao tecido que as cerca.

12. Dispositivo protético de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as células são células tronco.

13. Dispositivo protético de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o hidrogel de polímero compreende pelo menos 1,5% em peso de poliacrilamida, com base no peso total do hidrogel de polímero.

14. Dispositivo protético de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta uma viscosidade complexa de cerca de 2 a cerca de 100 Pa*s.

15. Dispositivo protético de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para pelo menos uma dentre cirurgia cosmética ou reconstrutora na face, contorno do corpo, ou cirurgia de aumento ou reconstrução dos lábios.

16. Dispositivo protético de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de ser para cirurgia cosmética ou reconstrutora da face, apresentando uma viscosidade complexa de cerca de 2 a cerca de 20 Pa*s.

17. Dispositivo protético de acordo com a reivindicação 15, ca-

racterizado pelo fato de ser para contorno do corpo, apresentado uma viscosidade complexa de cerca de 5 a 50 Pa*s.

18. Dispositivo protético de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de ser para cirurgia de aumento ou reconstrução dos lábios, apresentando uma viscosidade complexa de cerca de 2 a 10 Pa*s.

19. Dispositivo protético de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para uso em correção de deformidade de contorno facial devido a pelo menos uma dentre deformidade de envelhecimento, acne, trauma, cirurgia, infecção ou congênita.

20. Dispositivo protético de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a correção das deformidades de contorno facial é selecionada do grupo consistindo em uma correção dos ossos da maçã do rosto, uma correção das dobras nasolabiais, uma correção dos franzimentos glabelares, uma correção dos contornos deprimidos da boca, uma correção do queixo, uma correção do tamanho ou formato dos lábios, e uma correção de outras deficiências de tecido mole da face.

21. Dispositivo protético de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o hidrogel de polímero paresenta um módulo de elasticidade de cerca de 10 a 700 Pa.

22. Dispositivo protético de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o hidrogel de polímero apresenta um módulo de elasticidade de cerca de 35 a 480 Pa.

23. Dispositivo protético de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o hidrogel de polímero compreende menos do que 20 ppm de unidades monoméricas.

24. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que polímero é preparado pela combinação de acrilamida e metileno bisacrilamida em uma razão molar de 150:1 a 1000:1.

25. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o hidrogel apresenta uma viscosidade complexa de cerca de 2 a 50 Pa*s.

26. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo

fato de que o hidrogel apresenta uma viscosidade complexa de cerca de 2 a 30 Pa*s.

27. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o hidrogel apresenta uma viscosidade complexa de cerca de 2 a 20 Pa*s.

28. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a administração compreende injetar o hiodrogel.

29. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a incontinência é selecionada do grupo consistindo em incontinência urinária e anal.

30. Método de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a injeção do hidrogel compreende injeções que incluem:

injeções nas posições de 10, 2 e 6 horas do eixo transversal da uretra para tratamento de incontinência urinária;

injeções nas posições de 10, 2 e 6 horas do eixo transversal da uretra para tratamento de incontinência anal.

31. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o hidrogel compreende menos do que 10% em peso do polímero, com base no peso total do hidrogel.

32. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o hidrogel compreende menos do que 5% em peso do polímero, com base no peso total do hidrogel.

33. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o hidrogel compreende menos do que 3,5% em peso do polímero, com base no peso total do hidrogel.

34. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o hidrogel compreende menos do que 1,5% em peso do polímero, com base no peso total do hidrogel.

35. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que compreende ainda a inclusão de células.

36. Método de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que as células são células tronco.

37. Método de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que as células permitem o enxertamento celular ao tecido que as cerca na ureter, uretra ou *analis canalis*.

38. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o agente de reticulação é metileno bis-acrilamida.

39. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o polímero é substancialmente compreendido de poliacrilamida reticulada.

40. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o polímero consiste essencialmente em um polímero preparado por polimerização de acrilamida na presente de uma agente de reticulação.

41. Hidrogel de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que apresenta uma viscosidade complexa de cerca de 5 a 80 Pa*s.

42. Hidrogel de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que apresenta um módulo de elasticidade não inferior a 20 Pa.

43. Hidrogel de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que apresenta um módulo de elasticidade de cerca de 35 a 480 Pa.

44. Hidrogel de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a acrilamida e metileno bis-acrilamida são combinadas em uma razão molar de 175:1 a 800:1.

45. Hidrogel de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de ser para uso como uma endoprótese implantável.

46. Hidrogel de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de ser para uso como uam endoprótese injetável.

47. Hidrogel de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a viscosidade complexa é ce 6 a 40 Pa*s.

48. Hidrogel de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de ser para uso como uma endoprótese implantável compreendendo um envelope à base de silicone.

49. Hidrogel de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que compreende ainda células para enxertamento celular.

50. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 9,

caracterizado pelo fato de que o hidrogel compreende menos do que 10% em peso do polímero, com base no peso total do hidrogel.

51. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 9, caracterizado pelo fato de que o hidrogel compreende menos do que 5% em peso do polímero, com base no peso total do hidrogel.

52. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 9, caracterizado pelo fato de que o hidrogel compreende menos do que 3,5% em peso do polímero, com base no peso total do hidrogel.

53. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 9, caracterizado pelo fato de que o hidrogel apresenta um módulo de viscosidade complexa de 2 a 50 Pa*s, tal como 2 a 40 Pa*s, de preferência, 2 a 30 Pa*s, mais preferivelmente, 2 a 20 Pa*s.

54. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 9, caracterizado pelo fato de que o hidrogel apresenta um módulo de elasticidade de 1 a 200 Pa, tal como, 2 a 175 Pa, tipicamente, 5 a 150 Pa, tal como, 10 a 100 Pa.

55. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 9, caracterizado pelo fato de que o hidrogel compreende pelo menos 90% em peso de solução salina.

56. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 9, caracterizado pelo fato de que o hidrogel compreende ainda células, tais como células tronco para enxertamento celular.

57. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o hidrogel é obtido por um método compreendendo combinar acrilamida e metileno bis-acrilamida em uma razão molar de 150:1 a 1000:1.

58. Método de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que o hidrogel compreende menos do que 15% em peso de poliacrilamida, com base no peso total do hidrogel.

59. Método de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que o hidrogel apresenta uma viscosidade complexa de cerca de 2 a 25 Pa*s.

60. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o hidrogel compreende pelo menos 80% em peso de água isenta de pirogênio ou solução salina.

61. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a administração compreende injetar o hidrogel em uma cavidade intra-articular da junta.

62. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o hidrogel é radio-marcado e a adminsitração pode ser monitorada por visualização.

63. Método de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o hidrogel compreende ainda administrar injeções de hidrogel às áreas excessivamente estressadas da cavidade intra-articular.

64. Método de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que o hidrogel compreende pelo menos 90% em epso de água isenta de pirogênio ou solução salina.

65. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o hidrogel apresenta uma viscosidade complexa de cerca de 2 a 13 Pa*s.

66. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de ser para preparação de um endoprótese para contorno do corpo.

67. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a endoprótese é para correção de deformidades de contorno facial devido a deformidades de envelhecimento, acne, trauma, cirurgia, infecção ou congênitas.

68. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a endoprótese é para correção dos ossos da maçã do rosto, dobras nasolabiais, franzimentos glabelares, contornos deprimidos da boca ou do queixo, para tratar rugas, dobras, assimetrias faciais, ou alterar a forma do nariz.

69. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a endoprótese é para correção do tamanho e forma dos lábios.

70. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato

de que a endoprótese é para correção de defeitos estéticos causados por alterações congênitas, traumáticas ou por envelhecimento.

71. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 6, caracterizado pelo fato de que a combinação está em uma razão molar de 150:1 a 1000:1.

72. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o hidrogel compreende menos do que 3,5% de poliacrilamida em peso, com base no peso total do hidrogel, reticulado com metileno bis-acrilamida, e pelo menos 95% em peso de água isenta de pirogênio ou solução salina.

73. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o hidrogel apresenta uma viscosidade complexa de 6 a 60 Pa*s.

74. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a razão molar é de 225:1 a 600:1.

75. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o hidrogel compreende ainda células que levam em conta o enxertamento celular.

76. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que as células são células tronco.