



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

(21) **PI0618570-3 A2**

(22) Data de Depósito: 14/09/2006
(43) Data da Publicação: 06/09/2011
(RPI 2122)



(51) *Int.Cl.:*
A61L 27/22
A61F 2/06
A61F 2/04
A61F 2/02

(54) Título: PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE UM PERFIL OCO À BASE DE UM MATERIAL RETICULADO, CONTENDO GELATINA, BEM COMO IMPLANTES EM FORMA DE PERFIS OCOS

(30) Prioridade Unionista: 17/11/2005 DE 10 2005 054 943.8

(73) Titular(es): Gelita AG

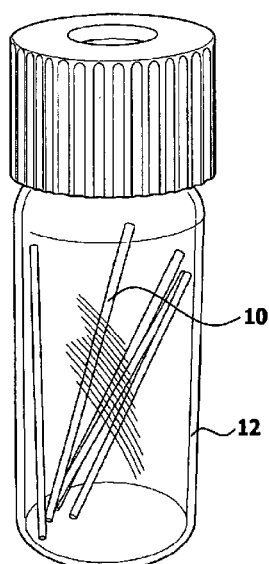
(72) Inventor(es): Michael Ahlers

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006008948 de 14/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/057067 de 24/05/2007

(57) Resumo: PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE UM PERFIL OCO À BASE DE UM MATERIAL RETICULADO, CONTENDO GELATINA, BEM COMO IMPLANTES EM FORMA DE PERFIS OCOS. A presente invenção refere-se a um processo de produção para perfis ocossos resorvíveis, que seja de fácil execução e em que possam ser amplamente influenciadas as propriedades do perfil oco produzido, propõe-se que a execução de um processo para produção de um perfil oco à base de um material reticulado, contendo gelatina, sendo que o perfil oco apresenta uma seção transversal poligonal e abrange uma parede, que envolve um lúmen, incluindo: a) produção de uma solução aquosa de um material contendo gelatina; b) reticulação parcial do material dissolvido, contendo gelatina; c) aplicação da solução sobre a superfície de um elemento de molde definindo o lúmen; e d) deixar secar ao menos parcialmente a solução sobre o elemento de molde com formação de um perfil oco à base de material reticulado, contendo gelatina.





PI0618570-3

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE UM PERFIL OCO À BASE DE UM MATERIAL RETICULADO, CONTENDO GELATINA, BEM COMO IMPLANTES EM FORMA DE PERFIS OCOS**".

5 A presente invenção refere-se a um processo para produção de um perfil oco à base de um material reticulado, contendo gelatina.

A invenção refere-se, ainda, a implantes em forma de perfis ocoss.

Implantes em forma de perfis ocoss, isto é, especialmente implantes tubulares, são aplicados em diversas áreas da medicina. Uma área de aplicação importante refere-se então ao emprego desses implantes, para
10 manter o lúmen de órgãos tubulares ou tecidos e impedir uma queda das paredes de vasos. Esses implantes são também chamados de stents e empregados por exemplo em vasos sanguíneos, nos intestinos e no esôfago.

Em outros casos são implantados perfis ocoss para cumprirem
15 uma função de dreno, isto é, para drenar por exemplo líquido de tecido de uma região inflamada.

Os implantes acima descritos são produzidos em parte de materiais duradouros, como por exemplo aço inoxidável, e devem então ser novamente removidos quando sua função não mais é necessária. Para poupar
20 o paciente dessa outra intervenção (em parte por operação), portanto, são uma importante alternativa implantes feitos de biopolímeros ressorvíveis, como por exemplo gelatina, colágeno ou quitosana, que são expelidos pelo corpo depois de um certo tempo.

O objetivo da presente invenção reside em que é proposto um
25 processo de produção para perfis ocoss ressorvíveis, que é de fácil execução e em que podem ser amplamente influenciadas as propriedades do perfil oco produzido.

Esse objetivo é alcançado, de acordo com a invenção, por um processo para produção de um perfil oco à base de um material reticulado,
30 contendo gelatina, sendo que o perfil oco apresenta uma seção transversal poligonal e abrange uma parede, que envolve um lúmen, incluindo:

a) produção de uma solução aquosa de um material contendo

gelatina;

b) reticulação parcial do material dissolvido, contendo gelatina;

c) aplicação da solução sobre a superfície de um elemento de molde definindo o lúmen; e

5 d) deixar secar ao menos parcialmente a solução sobre o elemento de molde com formação de um perfil oco à base de material reticulado, contendo gelatina.

Por uma seção transversal poligonal no contexto da presente invenção se entende toda seção transversal do perfil oco, que apresente um
10 número de cantos par ou ímpar, isto é, especialmente também seções transversais ovais, elípticas ou redondas. Perfis ocos com uma seção transversal redonda, isto é, perfis ocos cilíndricos, representam no âmbito da presente invenção o caso mais simples e a mais freqüente forma requerida.

A produção do perfil oco de acordo com a invenção com auxílio
15 de um elemento de molde definindo o lúmen tem nítidas vantagens em comparação com outros métodos de produção. É de realização com pouco dispêndio técnico, sendo que as dimensões do perfil oco bem como sua forma de seção transversal podem ser facilmente variada pela seleção do elemento de molde e simultaneamente determinada com alta precisão.

20 Uma extrusão do perfil oco estaria associada a um dispêndio nitidamente maior. Ademais, há ainda o problema de que, com o emprego de gelatina de acordo com a invenção como material de partida, cujas vantagens serão tratadas mais adiante, a extrusão em geral só pode ser realizada sob aquelas condições de temperatura, que levam a uma parcial de-
25 composição térmica da gelatina.

Uma outra possibilidade para a produção de perfis ocos seria o enrolamento de um material plano, como por exemplo uma folha. Mas isso levaria, inevitavelmente, a propriedades de material heterogêneas do perfil oco em geral ao longo de um ponto de costura; além disso, esse método mal
30 pode ser executado com diâmetros muito pequenos do perfil oco.

A aplicação da solução à superfície do elemento de molde ocorre, em uma forma de execução preferida da invenção, mediante imersão do

elemento de molde na solução. É obtida então uma aplicação muito uniforme da solução sobre o elemento de molde, o qual leva a um perfil oco com uma parede de espessura essencialmente uniforme. Depois da secagem ao menos parcial, o perfil oco pode ser extraído do elemento de molde.

- 5 Alternativamente, há a possibilidade de borrifar a solução do material contendo gelatina sobre o elemento de molde. Todavia, com isso é possível uma aplicação não de todo uniforme sem providências especiais.

O elemento de molde deve, de preferência, ser formado de um material inerte com uma superfície lisa, como por exemplo aço inoxidável.

- 10 Para facilitar a extração seguinte do perfil oco, o elemento de molde pode ser tratado antes da aplicação da solução com um meio de separação (por exemplo cera).

- 15 Enquanto que as dimensões do lúmen, isto é, especialmente o diâmetro interno do perfil oco, podem ser predeterminadas pelo elemento de molde definindo o volume, a espessura da parede depende da quantidade da solução aplicada. Essa quantidade pode, por sua vez, ser controlada especialmente quando da imersão do elemento de molde, em primeira linha pela viscosidade da solução.

- 20 A espessura de parede do perfil oco pode ainda ser aumentada, quando c) e d) em seguida a d) são repetidos uma ou várias vezes. Isso refere-se especialmente a uma imersão uma vez do elemento de molde na solução, sendo que a cada vez é aplicada uma camada de material uniforme.

- 25 Tendo sido inicialmente descrita a aplicação da solução do material contendo gelatina sobre o elemento de molde, a seguir se entrará ainda em detalhes em sua composição bem como na reticulação, que deve ocorrer de acordo com a invenção antes da aplicação da solução no elemento de molde.

- 30 Para a produção de perfis ocos insolúveis, porém ressorvíveis, sob condições fisiológicas, é extremamente vantajoso o emprego de gelatina de acordo com a invenção, pois esta pode ser ressorvida pelo corpo sem deixar resíduos. Em oposição ao material colágeno com afinidade a gelatina,

gelatina é obtida em alta pureza e com composição reprodutível e é isenta de telopeptídeos imunogênicos, que podem desencadear reações de rejeição do corpo.

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

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

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

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

O material contendo gelatina, em cuja base é produzido o perfil oco, é formado de preferência em parte preponderante de gelatina. Aí se incluem especialmente frações de gelatina de 60 % em peso ou mais, de

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

5 Em uma forma de execução preferida da invenção, o material contendo gelatina abrange adicionalmente um plastificante. Mediante tal adição pode ser nitidamente elevada a flexibilidade do perfil oco produzido em estado seco. Isso pode ser vantajoso quando, por exemplo, é desejada uma alta elasticidade em flexão do corpo oco quando do implante. Como plastifi-
10 cante são apropriados por exemplo glicerina, oligoglicerina, oligoglicóis e sorbitol, sendo que glicerina em geral é preferida.

 A desejada flexibilidade do perfil oco pode ser controlada pela quantidade do plastificante. De preferência, a fração de plastificante no material se situa em torno de 12 a 40 % em peso. Especialmente preferidas são
15 frações de 16 a 25%. As percentagens em peso indicadas refere-se então à massa total de todos os componentes do material contendo gelatina, que estão presentes tanto na solução segundo a) como também no perfil oco produzido.

 Em uma outra forma de execução do processo de acordo com a
20 invenção, especialmente quando não há adição de plastificante, o material é formado essencialmente totalmente de gelatina.

 A concentração de gelatina na solução aquosa segundo a) se situa, de preferência, em torno de 5 a 45 % em peso, em geral de preferência em torno de 10 a 30 % em peso. Concentrações nessa faixa são apropri-
25 adas especialmente para uma imersão do elemento de molde na solução.

 De acordo com a invenção, o material contendo gelatina segundo b) é parcialmente reticulado, sendo que de preferência a própria gelatina é reticulada. A gelatina em si é solúvel em água, sendo essa reticulação necessária para impedir uma dissolução demasiado rápida do perfil oco e ga-
30 rantir uma vida útil suficiente sob condições fisiológicas.

 Gelatina apresenta a vantagem adicional de que a velocidade de ressorção do material reticulado, ou a vida útil até à ressorção completa, po-

de ser ajustada pela seleção do grau de reticulação por uma ampla faixa.

Uma forma de execução especial do processo de acordo com a invenção abrange ainda uma reticulação (e) do material contido no perfil oco. De preferência, quando dessa ulterior reticulação, especialmente é reticulada a gelatina.

5 A vantagem de tal reticulação em dois estágios reside, basicamente em que podem ser obtidos um elevado grau de reticulação e, com isso, tempos de decomposição correspondentemente longos. Com um processo em um só estágio, com aumento da concentração de agente de reticulação, isso não pode ser obtido em igual medida, pois por uma reticulação
10 demasiado intensa do material dissolvido o mesmo não mais pode ser processado e aplicado sobre a superfície do elemento de molde.

Por outro lado, também um emprego de um material não reticulado e sua reticulação exclusivamente após a produção do perfil oco não são
15 apropriados pois este então reticula nas áreas limítrofes acessíveis de fora mais intensamente do que nas regiões interiores do perfil oco, o que se reflete em um comportamento de decomposição heterogêneo.

A segunda reticulação segundo e) pode ser realizada mediante atuação de uma solução aquosa de um agente de reticulação, de preferência
20 contudo a atuação de um agente de reticulação gasoso.

A reticulação pode ser realizada tanto quimicamente como também enzimaticamente.

Agentes de reticulação químicos preferidos são aldeído, dialdeído, isocianatos, carbodiimidas e alquildihalogenetos. Especialmente preferido é então formaldeído, especialmente para a segunda reticulação na fase
25 de gás, sendo simultaneamente produzida uma esterilização do perfil oco.

Como agente de reticulação enzimático é empregada de preferência a enzima transglutaminase, que produz uma ligação das cadeias laterais de glutamina e lisina de proteínas, especialmente também de gelatina.

30 Os perfis ocos produzidos de acordo com a invenção podem apresentar vidas úteis em parte surpreendentemente longas sob condições fisiológicas, sendo que estas podem ser muito especificamente ajustadas

pelo grau da reticulação. Uma medida para isso é a estabilidade em ressorção sob condições fisiológicas padrão. Assim podem ser produzidos perfis ocos que sob condições fisiológicas padrão permanecem estáveis por exemplo por mais de uma semana, mais de duas semanas ou mais do que

5 quatro semanas.

O conceito de estabilidade deve ser aí entendido no sentido de que o perfil oco conserva essencialmente sua forma original tanto em armazenagem no estado seco como também durante o período indicado sob condições fisiológicas padrão (tampão PBS, pH 7,2, 37 °C) e só em seguida

10 é decomposto eletroliticamente estruturalmente em medida considerável. As condições fisiológicas, às quais os perfis ocos estão expostos quando de um emprego como implantes, são caracterizadas em primeira linha por temperatura, valor de pH e força iônica e podem ser simuladas *in vitro* mediante uma incubação sob as mencionadas condições padrão.

15 Surpreendentemente, também são produzidos perfis ocos com um elevado grau de reticulação, que pela adição de um plastificante dispõe, não obstante, de uma flexibilidade relativamente alta, isto é, vida útil e flexibilidade podem ser controladas em certa medida independentemente entre si.

Em uma outra forma de execução do processo de acordo com a

20 invenção, o perfil oco é estirado em direção longitudinal em seguida a d). Tal estiramento pode ter efeito positivo sob vários aspectos. De um lado, o alinhamento ao menos parcial das moléculas de gelatina ao longo de uma direção preferencial conduz a melhores propriedades mecânicas do perfil oco, isto é, a um aumento da resistência à tração e/ou da dilatação à tração,

25 especialmente em direção longitudinal. Isso pode ser de grande vantagem em determinadas faixas de aplicação.

Além disso, pelo estiramento é possibilitada a produção de perfis ocos com um diâmetro interno muito pequeno, pois o estiramento longitudinal conduz a uma contração radial do perfil oco. Diâmetros correspondentemente pequenos, que podem ser obtidos apenas por meio de um elemento

30 de molde definindo o lúmen, são requeridos por exemplo em perfis ocos para trilhos condutores de nervos para o sistema nervoso periférico.

Especialmente bem pode ser estirado o perfil oco quando o material contendo gelatina abrange um plastificante.

De preferência, o perfil oco é convertido em um estado termoplástico imediatamente antes do estiramento mediante um aumento da temperatura e/ou do teor de água. Isso pode ocorrer por exemplo na medida em que o perfil oco é exposto a vapor de água quente. O estiramento do perfil oco é executado vantajosamente com uma relação de estiramento de 1,4 a 8, sendo preferida uma relação de estiramento de até 4.

Em uma outra forma de execução do processo de acordo com a invenção, o perfil oco é armazenado antes do estiramento até quatro semanas, de preferência à temperatura ambiente. A resistência à tração dos perfis ocos produzidos de acordo com a invenção pode ser ainda aumentada. Nítidos efeitos podem então ser observados já após um tempo de armazenagem de cerca de três dias, enquanto que a partir de um tempo de armazenagem de cerca de sete dias via de regra não mais pode ser obtido aumento essencial.

Sendo realizada uma segunda reticulação (e), então a mesma ocorre de preferência após um eventual estiramento do perfil oco. Isso é vantajoso porque as moléculas no material parcialmente reticulado dispõem então ainda de uma liberdade de movimento suficiente e assim podem se orientar ao menos parcialmente ao longo de uma direção preferencial e permanecem nesse estado orientado.

Em uma outra forma de execução do processo de acordo com a invenção, ocorre uma adição de um material de reforço à solução segundo a). Dessa maneira, podem ser produzidos perfis ocos reforçados com uma elevada resistência mecânica. Especialmente pode então haver contraposição a um arrancamento do perfil oco quando da sutura cirúrgica. Os materiais de reforço devem ser fisiologicamente compatíveis e igualmente bem ressorvíveis.

Dependendo da seleção do material de reforço, além da influência das propriedades mecânicas, também a estabilidade contra mecanismos de ressorção pode ser influenciada em certa extensão. Especialmente a es-

tabilidade à ressonância dos materiais de reforço pode ser selecionada pelos componentes do material do perfil oco contendo gelatina.

Os materiais de reforço mostram já com frações de 5 % em peso um notável aperfeiçoamento das propriedades mecânicas do perfil oco. As
5 frações em peso refere-se então à massa seca total na solução segundo a), isto é, todos os componentes da solução com exceção de água.

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

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

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

Por outro lado, materiais de reforço moleculares são igualmente apropriados para aperfeiçoar as propriedades mecânicas e, caso desejado,
20 também a estabilidade em ressonância do perfil oco.

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

25 O objetivo da invenção consiste ainda em disponibilizar um implante ressonável em forma de um perfil oco, que pode ser multiplamente empregado e cujas propriedades podem ser adaptadas aos respectivos requisitos.

O objetivo é alcançado, de acordo com a invenção, por um im-
30 plante em forma de um perfil oco, que é produzido à base de um material reticulado, contendo gelatina, sendo que o perfil oco apresenta uma seção transversal poligonal e abrange uma parede, que envolve um lúmen.

Uma pluralidade de possíveis modificações desse corpo oco para adaptação de suas propriedades aos requisitos específicos de uma aplicação já foram descritos mais acima em conexão com o processo de acordo com a invenção.

5 Um processo de produção preferido para os implantes de acordo com a invenção é o acima descrito.

As vantagens especiais, que podem ser obtidas pelo emprego de um material reticulado, contendo gelatina, já foram igualmente descrita com relação ao processo de acordo com a invenção.

10 Uma forma de execução preferida do implante de acordo com a invenção refere-se a um stent para esôfago. Esses stents são empregados quando de um estreitamento do esôfago (estenose do esôfago), que tanto pode ser congênito como também adquirido (por exemplo por cauterização). Na estenose de esôfago congênita, que ocorre sobretudo em crianças, há
15 uma má-formação da musculatura do esôfago, de modo que o mesmo deve ser mantido aberto por meio de um stent.

Com emprego de stents de esôfago convencionais, por exemplo de aço inoxidável, os mesmos devem ser novamente removidos depois de um determinado tempo, o que representa uma carga adicional para o pa-
20 ciente e encobre o risco de lesões. Frente a isso, proporcional os stents res-sorvíveis de acordo com a invenção a vantagem de que, depois de um certo tempo predeterminado são decompostos pelo corpo, quando não mais são necessários ou quando um novo stent deve ser empregado. Esta última situação é o caso por exemplo em crianças, devido ao crescimento.

25 Graças ao grau de reticulação predeterminável do material contendo gelatina, como descrito acima, o tempo de decomposição do stent pode ser de tal maneira ajustado, como seja necessário para a respectiva situação de tratamento. Tipicamente, o tempo de decomposição do stent se situa em torno de uma a duas semanas.

30 Um outro campo de aplicação preferido dos implantes de acordo com a invenção refere-se a stents para os intestinos. Estes são empregados especialmente em intervenções cirúrgicas no respectivo segmento do intes-

tino, para impedir o escapamento do conteúdo do intestino com a ocorrência de uma não-estanqueidade. Simultaneamente, por exemplo, uma sutura (ou local inflamado ou lesado) é protegida e pode sarar no lado externo do stent. Também aqui se comprova como especial vantagem o tempo de decomposição predeterminável do stent.

Um outro campo de aplicação possível do implante de acordo com a invenção é um stent para traquéia.

Os stents acima descritos apresentam, de preferência, um diâmetro interno de 5 a 30 mm, sendo que são especialmente preferidos diâmetros internos de 8 a 20 mm para a maioria dos casos de aplicação.

Em função da respectiva aplicação, no implante de acordo com a invenção, o material contendo gelatina apresenta em uma região da parede interior, vizinha ao lúmen, um grau de reticulação diferente daquele em uma região exterior. No caso de stents para o intestino ou esôfago pode ser preferido, por exemplo, que o grau de reticulação na região exterior seja um pouco menor. Assim, o perfil oco pode ser flexibilizado de fora em uma certa extensão e, assim, aderir ao esôfago ou ao intestino. A partir de dentro, pelo contrário, o stent permanece tão firme quanto possível e proporciona, assim, boas propriedades de deslizamento.

Os implantes de acordo com a invenção podem, ao lado dos campos já tratados, ser empregados também como stents para outros órgãos ou tecidos, especialmente para vasos sanguíneos, ureteres, uretras, trompas e ductos biliares.

Em muitos desses casos, o implante ou stent pode também servir como um substitutivo temporário do tecido e/ou como matriz para uma regeneração do tecido. Com essa aplicação, as extremidades de um vaso sanguíneo seccionado (ou de um outro tecido acima mencionado) são introduzidas por ambos os lados no implante e assim unidas. O tubo oco pode então atuar como matriz, que promove um crescimento e uma regeneração do tecido. Simultaneamente, o implante representa uma barreira lateral para células estranhas, que eventualmente perturbariam a cura. O tempo de decomposição do implante pode, novamente, ser ajustado ao requerido tempo

de regeneração do tecido.

Um campo de aplicação especial de estruturas condutoras de acordo com a invenção representam trilhos condutores de nervos, que são empregados para a regeneração de fibras nervosas seccionadas (axônios).

- 5 Para tanto, os perfis ocos devem apresentar um diâmetro interno muito pequeno, de preferência na faixa de 800 a 1.200 μm .

- Uma outra forma de execução do implante de acordo com a invenção refere-se, finalmente, a um dreno. Tais drenos são empregados, inclusive, para possibilitar o escoamento de líquido (por exemplo sangue ou
10 líquido de tecidos) de uma região inflamada ou lesada. Os diâmetros e tempos de decomposição dos implantes de acordo com a invenção, flexivelmente selecionáveis, possibilitam um emprego como dreno nas mais diversas regiões do corpo.

- O implante de acordo com a invenção pode ser empregado, especialmente, também como dreno para o olho. Essas drenagens, em que se
15 trata de canais muito finos, são empregadas para descarga de humor aquoso do globo ocular no caso de pressão ocular excessiva (glaucoma).

O dreno de acordo com a invenção para o olho apresenta um diâmetro interno de 50 a 200 μm .

- 20 Implantes de acordo com a invenção com pequenos diâmetros, como são necessários por exemplo para trilhos condutores de nervos e drenagens para o olho, podem ser produzidos especialmente com ajuda do processo de acordo com a invenção, na medida em que os tubos ocos são estirados como acima descrito.

- 25 Essas e outras vantagens da invenção serão detalhadamente explicadas a seguir com auxílio dos seguintes exemplos com referência às figuras. Mostram, em detalhe:

figura 1: representação fotográfica de implantes de acordo com a invenção; e

- 30 figura 2: fotografia microscópica luminosa de um implante de acordo com a invenção em seção transversal.

Exemplo 1: produção de um implante de acordo com a invenção

Esse exemplo refere-se à produção de um implante em forma de um perfil oco com um diâmetro interno de 1 cm por meio do processo de acordo com a invenção.

Para tanto, inicialmente 130 g de gelatina de pele de porco ("Bloom-Stärke" 300 g) são dissolvidos em uma mistura de 468 g de água e 52 g de glicerina como plastificante a 60 °C e a solução é desgaseificada por meio de ultra-som. Isso corresponde a uma fração de plastificante no material de cerca de 29 % em peso, com relação à massa de gelatina e glicerina.

Após adição de 6,5 g de uma solução aquosa de formaldeído a 2,0 % em peso (1000 ppm de reticulador com relação à gelatina), a solução foi homogeneizada, novamente desgaseificada e a superfície liberada de espuma. Um mandril de aço inoxidável como elemento de molde com um diâmetro de 1 cm, que tinha sido previamente borrifado com uma cera de separação, foi imerso em um comprimento de cerca de 10 cm rapidamente na solução. Depois da extração do mandril da solução, o mesmo foi girado, de modo que a solução aderente formou uma camada tão uniforme quanto possível.

Após uma secagem por aproximadamente um dia a 25 °C e uma umidade relativa do ar de 30 %, o perfil oco formado foi extraído do mandril. O implante assim produzido com um diâmetro interno de 1 cm pode ser empregado por exemplo como stent para o esôfago.

Para prolongar o tempo de decomposição fisiológico do implante, a gelatina aí contida foi submetida a uma ulterior reticulação. Para tanto, o implante foi exposto em um dessecador por 17 horas à pressão de vapor de equilíbrio de uma solução de formaldeído aquosa a 17 % em peso à temperatura ambiente.

Um implante com um grau de reticulação maior na região interior pode ser obtido nesse caso, por exemplo, pelo fato de que o vapor de formaldeído é conduzido exclusivamente pelo lúmen do perfil oco. Alternativamente, distintos graus de reticulação também podem ser realizados de tal maneira que o mandril seja imerso sucessivamente em soluções com diferentes concentrações de agente de reticulação.

É evidente que as propriedades do implante aqui descrito podem ser modificadas de múltiplas maneiras, na medida em que especialmente o tamanho e a forma do mandril ou do elemento de molde, as frações de gelatina, plastificante e agente de reticulação na solução, o número de passos de
5 imersão e a intensidade da nova reticulação podem ser adaptados aos respectivos requisitos.

Exemplo 2: produção de outros implantes de acordo com a invenção

Esse exemplo refere-se à produção de implantes em forma de
10 perfis ocos com pequenos diâmetros internos de cerca de 2.000 μm , 1.100 μm ou 150 μm por meio do processo de acordo com a invenção.

Foi preparada uma solução de 100 g de gelatina de pele de porco ("Bloom-Stärke" 300 g) em uma mistura de 260 g de água e 40 g de glicerina como plastificante, como descrita no exemplo 1. Isso corresponde a
15 uma fração de plastificante no material de cerca de 29 % em peso, com relação à massa de gelatina e glicerina.

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

Após secagem por aproximadamente um dia a 25 °C e uma umidade relativa do ar de 30 %, os perfis ocos formados (tubinhos) foram extraídos dos pinos de aço inoxidável. Eles apresentavam um diâmetro interno de 2.000 μm e uma espessura de parede média de cerca de 300 μm , que foi
30 determinada por microscopia luminosa.

Para produzir perfis ocos com diâmetros internos ainda menores, os tubinhos foram armazenados por cinco dias a 23 °C e a uma umida-

de relativa do ar de 45 % e em seguida estirados.

Para o estiramento, os tubinhos foram fixados em ambas as extremidades e amolecidos sob ação de vapor de água quente. Nesse estado termoplástico, foram alongados com uma relação de estiramento de cerca de 1,4, fixados nesse estado e secos durante 16 horas a 23 °C e a uma umidade relativa do ar de 45 %.

Para prolongar o tempo de decomposição fisiológica dos tubinhos, depois do estiramento, como descrito no exemplo 1, os mesmos podem ser submetidos a uma segunda reticulação na fase gasosa. As extremidades dos tubinhos podem então ser fechadas, de modo que a reticulação decorre apenas de fora.

Na figura 1 estão representados alguns dos tubinhos produzidos dessa maneira, com um comprimento de cerca de 3 cm em um recipiente de vidro.

A figura 2 mostra uma fotografia microscópica luminosa por um dos tubinhos estirados. Este apresenta um diâmetro interno de cerca de 1.100 μm e uma espessura de parede de cerca de 200 μm . Tanto a forma de seção transversal como também a espessura de parede do tubinho são extremamente regulares.

Implantes com essas dimensões podem ser apropriados especialmente bem para emprego como trilhos condutores de nervos. Também uma reticulação mais intensa dos tubinhos pelo lado externo é vantajosa para essa aplicação, pois assim o implante pode ser decomposto a partir de dentro no decorrer do crescimento da célula nervosa.

Mediante aumento da relação de estiramento podem também ser produzidos implantes de acordo com a invenção com um diâmetro interno ainda menor, que podem ser vantajosos para outras aplicações. Especialmente é possível com emprego do processo de acordo com a invenção produzir tubinhos extremamente finos com um diâmetro interno na faixa de 150 μm , que podem ser empregados como dreno para o olho.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de produção de um perfil oco à base de um material reticulado, contendo gelatina, sendo que o perfil oco apresenta uma seção transversal poligonal e abrange uma parede, que envolve um lúmen, incluindo:

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

b) reticulação parcial do material dissolvido, contendo gelatina;

c) aplicação da solução sobre a superfície de um elemento de molde definindo o lúmen; e

10 d) deixar secar ao menos parcialmente a solução sobre o elemento de molde com formação de um perfil oco à base de material reticulado, contendo gelatina.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o perfil oco apresenta uma seção transversal redonda.

15 3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que c) ocorre por meio de imersão do elemento de molde na solução.

20 4. Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que c) e d) são repetidos uma ou várias vezes em seguida a d).

5. Processo de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a gelatina apresenta um teor de endotoxina de 1.200 I.E./g ou menos, especialmente de 200 I.E./g ou menos.

25 6. Processo de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o material é formado de gelatina em frações preponderantes.

7. Processo de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o material abrange um plastificante.

30 8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o plastificante é selecionado de glicerina, oligoglicerina, oligoglicóis e sorbitol.

9. Processo de acordo com reivindicação 7 ou 8, caracterizado

pelo fato de que a fração de plastificante no material importa em 12 a 40 % em peso.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a fração de plastificante no material importa em 16 a 25 % em peso.

11. Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o material é formado essencialmente totalmente de gelatina.

12. Processo de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a concentração de gelatina na solução importa em 5 a 45 % em peso, de preferência 10 a 30 % em peso.

13. Processo de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que segundo b) a gelatina é parcialmente reticulada.

14. Processo de acordo com uma das reivindicações precedentes, abrangendo ainda: e) reticulação do material contido no perfil oco.

15. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que segundo e) a gelatina é reticulada.

16. Processo de acordo com reivindicação 14 ou 15, caracterizado pelo fato de que a reticulação segundo e) é realizada pela atuação de um agente de reticulação na fase gasosa.

17. Processo de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a reticulação segundo b) e/ou eventualmente e) é executada quimicamente.

18. Processo de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a reticulação segundo b) e/ou eventualmente e) é executada enzimaticamente.

19. Processo de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o perfil oco é estirado em direção longitudinal em seguida a d).

20. Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o perfil oco é convertido em um estado termoplástico imedi-

atadamente antes do estiramento mediante um aumento da temperatura e/ou do teor de água.

21. Processo de acordo com reivindicação 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que o estiramento é executado com uma relação de estiramento de 1,4 a 8.

22. Processo de acordo com reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o estiramento é executado com uma relação de estiramento de até 4.

23. Processo de acordo com uma das reivindicações 19 a 22, caracterizado pelo fato de que o perfil oco é armazenado antes do estiramento até quatro semanas.

24. Processo de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o perfil oco é armazenado antes do estiramento por três a sete dias.

25. Processo de acordo com uma das reivindicações 19 a 24, caracterizado pelo fato de que é realizada uma segunda reticulação (e) da gelatina após o estiramento do perfil oco.

26. Processo de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que à solução segundo a) é adicionado um material de reforço.

27. Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o material de reforço apresenta uma fração de massa seca de 5% em peso ou mais.

28. Processo de acordo com reivindicação 26 ou 27, caracterizado pelo fato de que o material de reforço apresenta uma fração de massa seca de até 60 % em peso.

29. Processo de acordo com uma das reivindicações 26 ou 28, caracterizado pelo fato de que o material de reforço é selecionado de materiais de reforço em partículas e moleculares.

30. Processo de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o material de reforço em partículas abrange fibras de reforço.

31. Processo de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que os materiais de reforço são selecionados de fibras de polissacarídeos e proteínas, especialmente fibras de colágeno, seda e fibras de algodão, bem como de fibras de polilactídeos e misturas dos mesmos.

5 32. Processo de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que o material de reforço molecular é selecionado de polímeros de polilactídeos e seus derivados, derivados de celulose e quitosana e seus derivados.

10 33. Implante ressorvível em forma de um perfil oco, produzido à base de um material reticulado, contendo gelatina, sendo que o perfil oco apresenta uma seção transversal poligonal e abrange uma parede, que envolve um lúmen.

15 34. Implante de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o material contendo gelatina apresenta um grau de reticulação predeterminado.

35. Implante de acordo com reivindicação 33 ou 34, caracterizado pelo fato de que o material contendo gelatina apresenta em uma região interior da parede, vizinha ao lúmen, um grau de reticulação diferente daquele em uma região exterior.

20 36. Implante de acordo com uma das reivindicações 33 a 35, caracterizado pelo fato de que o implante é um stent para o esôfago.

37. Implante de acordo com uma das reivindicações 33 a 35, caracterizado pelo fato de que o implante é um stent para a traquéia.

25 38. Implante de acordo com uma das reivindicações 33 a 35, caracterizado pelo fato de que o implante é um stent para os intestinos.

39. Implante de acordo com uma das reivindicações 36 a 38, caracterizado pelo fato de que o stent apresenta um diâmetro interno de 5 a 30 mm, especialmente de 8 a 20 mm.

30 40. Implante de acordo com uma das reivindicações 36 a 38, caracterizado pelo fato de que o stent apresenta uma espessura média de parede de 300 a 1.500 μm .

41. Implante de acordo com uma das reivindicações 33 a 35,

caracterizado pelo fato de que o implante é um stent para vasos sanguíneos.

42. Implante de acordo com uma das reivindicações 33 a 35, caracterizado pelo fato de que o implante é um stent para ureteres ou uretra.

43. Implante de acordo com uma das reivindicações 33 a 35, caracterizado pelo fato de que o implante é um stent para trompas.

44. Implante de acordo com uma das reivindicações 33 a 35, caracterizado pelo fato de que o implante é um stent para ductos biliares.

45. Implante de acordo com uma das reivindicações 33 a 35, caracterizado pelo fato de que o implante é um stent para trilhos condutores de nervos.

46. Implante de acordo com uma das reivindicações 33 a 35, caracterizado pelo fato de que o implante é um dreno.

47. Implante de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que o implante é um dreno para o olho.

48. Implante de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que o dreno apresenta um diâmetro interno de 50 a 200 μm .

49. Implante de acordo com uma das reivindicações 33 a 48, produzido segundo o processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 32.

FIG.1

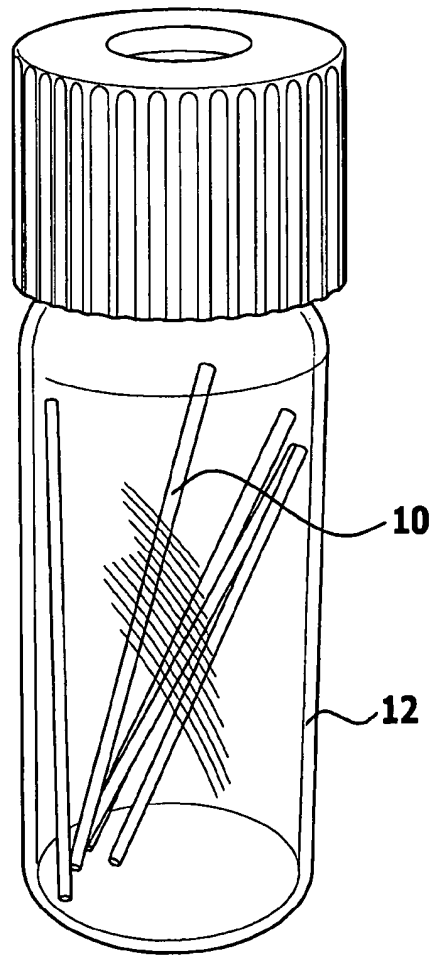
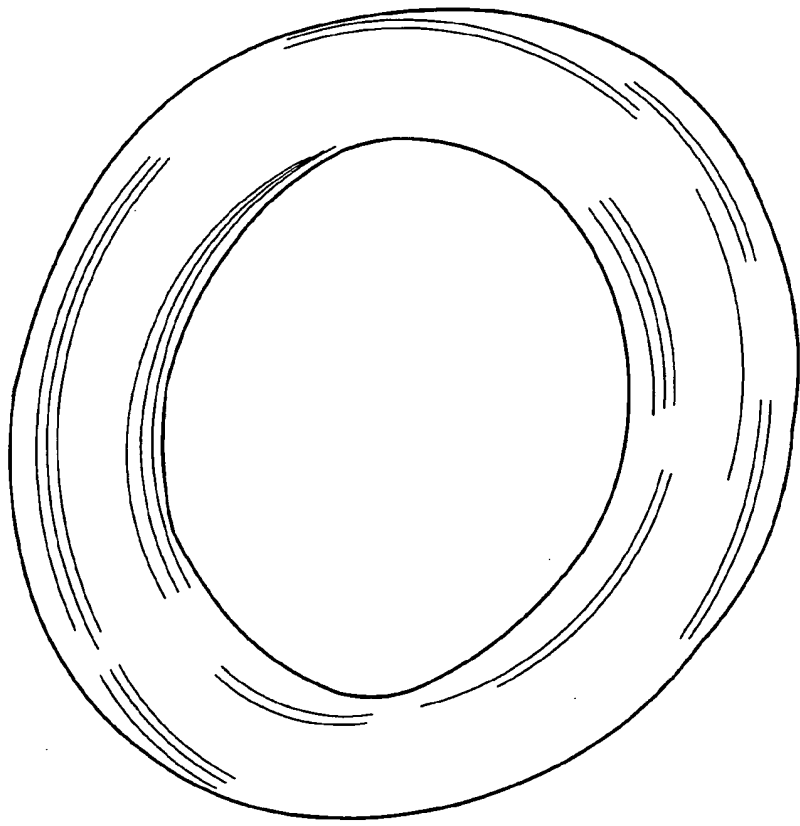


FIG.2



RESUMO

Patente de Invenção: "PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE UM PERFIL OCO À BASE DE UM MATERIAL RETICULADO, CONTENDO GELATINA, BEM COMO IMPLANTES EM FORMA DE PERFIS OCOS".

- 5 A presente invenção efere-se a um processo de produção para perfis ocos ressorvíveis, que seja de fácil execução e em que possam ser amplamente influenciadas as propriedades do perfil oco produzido, propõe-se que a execução de um processo para produção de um perfil oco à base de um material reticulado, contendo gelatina, sendo que o perfil oco apre-
- 10 senta uma seção transversal poligonal e abrange uma parede, que envolve um lúmen, incluindo: a) produção de uma solução aquosa de um material contendo gelatina; b) reticulação parcial do material dissolvido, contendo gelatina; c) aplicação da solução sobre a superfície de um elemento de molde definindo o lúmen; e d) deixar secar ao menos parcialmente a solução
- 15 sobre o elemento de molde com formação de um perfil oco à base de material reticulado, contendo gelatina.