



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 068**

51 Int. Cl.:  
**A61L 27/22** (2006.01)  
**A61F 2/06** (2006.01)  
**A61F 2/04** (2006.01)  
**A61F 2/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06805713 .2**  
96 Fecha de presentación : **14.09.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1957125**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2008**

54 Título: **Procedimiento para producir un perfil hueco en base a un material gelatinoso entrelazado e implantes en forma de perfiles huecos.**

30 Prioridad: **17.11.2005 DE 10 2005 054 943**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.10.2011**

73 Titular/es: **GELITA AG.**  
**Uferstrasse 7**  
**69412 Eberbach, DE**

72 Inventor/es: **Ahlers, Michael**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 367 068 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir un perfil hueco basado en un material que contiene gelatina reticulado e implantes en forma de perfiles huecos.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para producir un perfil hueco basado en un material que contiene gelatina reticulado.

La invención también se refiere además a implantes en forma de perfiles huecos.

10 Los implantes en forma de perfiles huecos, es decir, en particular implantes tubulares, encuentran uso en diversas áreas de la medicina. Un campo de uso importante a este respecto es la inserción de implantes de este tipo para mantener abierto el lumen de órganos o tejidos tubulares y para impedir que se colapsen las paredes de los vasos. Los implantes de este tipo también se designan también como stents y se usan, por ejemplo, en vasos sanguíneos, los intestinos y el esófago.

En otros casos, los perfiles huecos se implantan para satisfacer una función de drenaje, es decir, para conducir, por ejemplo, fluido tisular de una región inflamada.

15 Los implantes descritos anteriormente están hechos en parte de un material durable, tal como por ejemplo acero inoxidable, y por lo tanto deben ser removidos nuevamente cuando ya no son requeridos para satisfacer su función. A fin de ahorrarle al paciente esta intervención adicional (en parte operativa), una alternativa importante son por lo tanto los implantes de biopolímeros reabsorbibles, tales como por ejemplo gelatina, colágeno o quitosán, que son degradados por el cuerpo después de cierto tiempo.

20 En la publicación para información de solicitud DE 29 38 438 A1 se da a conocer una sonda flexible para el entubillado interior de órganos huecos, como por ejemplo, los intestinos. La sonda puede reabsorberse en el órgano hueco y está hecha de gelatina reticulada y/o colágeno reticulado con un reticulante y un plastificante inocuo fisiológicamente.

25 La patente americana US 5,716,660 describe un procedimiento para la producción de una prótesis de PTFE que contiene un biomaterial. En este caso las cavidades de un sustrato de PTFE expandido se llenan con un líquido que contiene un material soluble biocompatible y que puede solidificarse en particular por una reticulación. EL material biocompatible y biodegradable es seleccionado a partir de colágeno, gelatina así como derivados y mezclas de éstos.

En el artículo "An in vivo evaluation of biodegradable genipin-cross-linked gelatin peripheral nerve guide conduit material" de Chen y otros (Biomaterials 26 (2005) 3911 – 3918) se describe una guía de nervio biodegradable que está hecha de una gelatina reticulada con genipina. La producción se realiza partiendo de una solución de gelatina que se seca en un mandril. A continuación se reticula la guía de nervio por acción de una solución acuosa de genipina.

30 El objetivo de la presente invención ha consistido en proponer un procedimiento para la producción de perfiles huecos reabsorbibles que se pueda llevar a cabo de una manera simple y por medio del cual las propiedades del perfil hueco producido puedan ser controladas en un amplio intervalo.

35 Este objetivo se resuelve según la invención por un procedimiento para producir un implante en forma de un perfil hueco basado en un material que contiene gelatina reticulada, en el que el perfil hueco tiene una sección transversal poligonal y comprende una pared que rodea a un lumen, que comprende:

a) preparar una solución acuosa de un material que contiene gelatina;

b) reticular parcialmente el material que contiene gelatina disuelto;

c) aplicar la solución a la superficie de un elemento configurado que define el lumen;

40 d) dejar que la solución se seque por lo menos parcialmente sobre el elemento configurado, formando un perfil hueco basado en el material que contiene gelatina reticulado; y

e) reticular el material contenido en el perfil hueco.

45 Por una sección transversal poligonal se debe entender en el contexto de la presente invención, cada sección transversal del perfil hueco que tiene un número finito o infinito de esquinas, es decir, en particular también secciones transversales ovaladas, elípticas o redondas. Los perfiles huecos con una sección transversal redonda, es decir, perfiles huecos cilíndricos, representan, dentro del alcance de la presente invención, el caso más simple y de hecho la forma que es más comúnmente requerida.

La producción según la invención del perfil hueco con la ayuda de un elemento configurado que define el lumen tiene ventaja clara comparada con otros métodos de fabricación. Se puede realizar con poca complejidad técnica,

pudiéndose variar fácilmente las dimensiones del perfil hueco y su forma de sección transversal por la elección del elemento configurado y pudiéndose especificar al mismo tiempo con un alto nivel de exactitud.

5 Una extrusión del perfil hueco estaría asociada con gasto significativamente mayor. Además, aquí existe el problema de que en el caso de uso según la invención de gelatina como el material de partida, cuyas ventajas se mencionarán más adelante, la extrusión sólo se puede llevar a cabo bajo condiciones de temperatura tales que conducen a degradación térmica parcial de la gelatina.

10 Una posibilidad adicional para producir perfiles huecos sería el enrollamiento de un material plano, tal como por ejemplo una película. Esto, sin embargo, inevitablemente conduce a propiedades de material no homogéneas para el perfil hueco, por lo menos a lo largo de una costura; además de que estos métodos no se pueden usar realmente para diámetros muy pequeños del perfil hueco.

15 La aplicación de la solución a la superficie del elemento configurado se efectúa en el caso de una forma de realización preferida de la invención sumergiendo el elemento configurado en la solución. De esta manera, se asegura una aplicación muy uniforme de la solución al elemento configurado, conduciendo esto a un perfil hueco con una pared de espesor sustancialmente uniforme. Después de que el perfil hueco se ha dejado secar por lo menos parcialmente, puede ser removido del elemento configurado.

Alternativamente, existe la posibilidad de rociar la solución del material que contiene gelatina sobre el elemento configurado. Sin embargo, en este caso, no es posible lograr una aplicación tan uniforme sin precauciones especiales.

20 El elemento configurado preferiblemente se formaría de un material inerte con una superficie lisa, tal como por ejemplo acero inoxidable. Para facilitar la subsecuente extracción del perfil hueco, el elemento configurado se puede tratar con un agente de separación (por ejemplo, cera) antes de aplicar la solución.

Aunque las dimensiones del lumen, es decir, en particular el diámetro interno del perfil hueco, puede ser predeterminado por el elemento configurado que define el lumen, el espesor de la pared depende de la cantidad de solución aplicada. Esta cantidad a su vez puede ser controlada principalmente por la viscosidad de la solución, en particular en el caso de inmersión del elemento configurado.

25 El espesor de la pared del perfil hueco se puede incrementar más si los pasos c) y d) se repiten una o más veces después del paso d). En particular, esto se refiere a múltiples inmersiones del elemento configurado en la solución, siendo aplicado cada vez un revestimiento uniforme de material.

30 Ahora que la aplicación de la solución del material que contiene gelatina al elemento configurado antes que nada se ha descrito, ahora se abordarán con detalle la composición del material y la reticulación, debiendo efectuarse la reticulación, según la invención, antes de la aplicación de la solución al elemento configurado.

35 Para la producción de perfiles huecos que sean insolubles bajo condiciones fisiológicas pero reabsorbibles, el uso según la invención de gelatina es extremadamente ventajoso, ya que ésta puede ser reabsorbida por el cuerpo sin dejar ningún rastro. A diferencia del colágeno, material que está relacionado con la gelatina, puede obtenerse gelatina de alta pureza y composición reproducible y está libre de telopéptidos inmunogénicos, que pueden causar reacciones defensivas del cuerpo.

40 Para asegurar biocompatibilidad óptima en uso médico del perfil hueco producido, el material preferiblemente contiene una gelatina con un contenido especialmente bajo de endotoxinas. Las endotoxinas son productos metabólicos o fragmentos de microorganismos que están presentes en material de partida de origen animal. El contenido de endotoxinas de la gelatina se especifica en unidades internacionales por gramo (U.I./g) y se determina por la prueba de LAL, cuya realización se describe en la cuarta edición de la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 4).

A fin de mantener el contenido de endotoxinas tan bajo como sea posible, es ventajoso que los microorganismos sean aniquilados tan temprano como sea posible en el curso de la preparación de la gelatina. Además, se deben observar las normas de higiene adecuadas en el procedimiento de preparación.

45 Por consiguiente, el contenido de endotoxinas de la gelatina se puede reducir drásticamente por medidas específicas durante el procedimiento de preparación. Entre estas medidas, está principalmente el uso de materiales de partida frescos (por ejemplo, piel de cerdo) evitando tiempos de almacenamiento, limpieza meticulosa de toda la instalación de producción inmediatamente antes de empezar la preparación de la gelatina, y reemplazo eventual de intercambiadores de iones y sistemas de filtro en la instalación de producción.

50 La gelatina usada dentro del alcance de la presente invención preferiblemente tiene un contenido de endotoxinas de 1.200 U.I./g o menor, muy preferiblemente aún, de 200 U.I./g o menor. De manera óptima, el contenido de endotoxinas es de 50 U.I./g o menor, en cada caso determinado según la prueba de LAL. En comparación con esto, muchas gelatinas comercialmente disponibles tienen contenidos de endotoxinas de más de 20.000 U.I./g.

- 5 El material que contiene gelatina usado para producir el perfil hueco se forma preferiblemente a un grado preponderante de gelatina. Esto incluye en particular fracciones de gelatina de 60% en peso o más, preferiblemente 75% en peso o más. Igual que la gelatina, el material puede contener por ejemplo biopolímeros adicionales tales como por ejemplo alginatos o ácido hialurónico, para adaptar el perfil de propiedad del perfil hueco de manera más específica a una aplicación particular.
- 10 En una forma de realización preferida de la invención, el material que contiene gelatina además comprende un plastificante. En virtud de un aditivo de este tipo, la flexibilidad del perfil hueco producido es significativamente incrementada en el estado seco. Esto puede ser ventajoso si se desea, por ejemplo, una alta elasticidad de doblez del cuerpo hueco durante la implantación. La glicerina, oligoglicerinas, oligoglicoles y sorbitan son, por ejemplo, adecuados como plastificantes, siendo la glicerina la más preferida.
- 15 La flexibilidad deseada del perfil hueco se puede controlar por medio de la cantidad de plastificante. Preferiblemente, la fracción de plastificante en el material es de 12 a 40% en peso. Especialmente ventajosas para esto son fracciones de 16 a 25% en peso. Los porcentajes en peso especificados se relacionan aquí con la masa total de todos esos constituyentes del material que contiene gelatina que están presentes tanto en la solución según el paso a) como también en el perfil hueco producido.
- En otra forma de realización del procedimiento según la invención, en particular cuando no se efectúa una adición de plastificante, el material está formado sustancialmente por completo de gelatina.
- 20 La concentración de gelatina en la solución acuosa según el paso a) es preferiblemente de 5 a 45% en peso, muy preferiblemente de 10 a 30% en peso. Las concentraciones en este intervalo son en particular adecuadas para la inmersión del elemento configurado en la solución.
- Según la invención, el material que contiene gelatina se reticula parcialmente según el paso b), reticulándose preferiblemente la gelatina misma. Puesto que la gelatina es intrínsecamente soluble en agua, esta reticulación es necesaria para inhibir la desintegración excesivamente rápida del perfil hueco y para asegurar una duración de vida suficiente bajo condiciones fisiológicas.
- 25 A este respecto, la gelatina ofrece la ventaja adicional de que la velocidad de reabsorción del material reticulado o el intervalo de tiempo hasta completar la reabsorción, se puede ajustar en un amplio intervalo por la elección del grado de reticulación.
- El procedimiento según la invención además comprende una reticulación (e) del material comprendido en el perfil hueco. Preferiblemente, en esta reticulación adicional, la gelatina en particular se reticula.
- 30 La ventaja de una reticulación de dos etapas de este tipo consiste básicamente en la capacidad para lograr un mayor grado de reticulación y como resultado, un largo tiempo para degradarse. Esto no se puede realizar al mismo grado en un procedimiento de una sola etapa aumentando la concentración del reticulante, ya que en virtud de una reticulación demasiado fuerte del material disuelto, el material ya no se puede procesar y aplicar a la superficie del elemento configurado.
- 35 Por otra parte, el uso de un material no reticulado y la reticulación del mismo exclusivamente después de la producción del perfil hueco tampoco es adecuado, ya que en este caso, las superficies accesibles del exterior están más fuertemente reticuladas que en las regiones internas del perfil hueco, lo que se refleja en un comportamiento de degradación no homogéneo.
- 40 La segunda reticulación según el paso e) se puede llevar a cabo mediante la acción de una solución acuosa de un reticulante, pero es preferiblemente la acción de un reticulante gaseoso.
- La reticulación se puede llevar a cabo ya sea químicamente o enzimáticamente.
- Los agentes reticulantes químicos preferidos son aldehídos, dialdehídos, isocianatos, carbodiimidas y dihalogenuros de alquilo. Especialmente preferido es el formaldehído, en particular para la segunda reticulación en la fase gaseosa, por lo que al mismo tiempo se produce una esterilización del perfil hueco.
- 45 Como reticulante enzimático se usa preferiblemente la enzima transglutaminasa, la cual efectúa el enlace de las cadenas laterales de glutamina y lisina de las proteínas, en particular también de gelatina.
- 50 Los perfiles huecos producidos según la invención pueden tener hasta cierto grado ciclos de vida remarcablemente largos bajo condiciones fisiológicas y es posible ajustar estos ciclos de vida muy específicamente por el grado de reticulación. La estabilidad de reabsorción bajo condiciones fisiológicas estándares ofrece una medida de esto. Por lo tanto, se pueden producir perfiles huecos que, bajo condiciones fisiológicas estándares, permanezcan estables por ejemplo por más de una semana, más de dos semanas, o más de cuatro semanas.

El concepto de estabilidad se ha de entender para el efecto de que el perfil hueco sustancialmente conserva su forma original tanto durante el almacenamiento en el estado seco como también durante el periodo especificado bajo condiciones fisiológicas estándares (tampón PBS, pH 7.2, 37°C) y sólo subsecuentemente se degrada estructuralmente a un grado sustancial por acción hidrolítica. Las condiciones fisiológicas a las cuales los perfiles huecos se exponen durante su uso como implantes, están caracterizadas principalmente por temperatura, valor de pH y concentración de iones, y pueden ser simuladas in vitro por incubación bajo las condiciones estándares mencionadas.

De manera sorprendente, los perfiles huecos también se pueden producir con un alto grado de reticulación, que mediante la adición de un plastificante sin embargo puede conferir una flexibilidad relativamente alta, es decir, la duración de vida y flexibilidad pueden ser controladas en un cierto grado independientemente una de otra.

En otra forma de realización del procedimiento según la invención, el perfil hueco es estirado en la dirección longitudinal después del paso d). Un estiramiento de este tipo puede tener un efecto positivo en una variedad de aspectos. Por un lado, la alineación por lo menos parcial de las moléculas de gelatina a lo largo de una dirección preferida conduce a propiedades mecánicas mejoradas para el perfil hueco, es decir, para elevar la resistencia al desgarre y/o alargamiento de rotura, en particular en la dirección longitudinal. Esto puede ser una gran ventaja en ciertos campos de uso.

Además, el estiramiento facilita la producción de perfiles huecos con un diámetro interno muy pequeño, ya que el estiramiento longitudinal conduce a contracción radial del perfil hueco. Diámetros correspondientemente pequeños que no podrían ser realizados fácilmente sólo por medio de un elemento configurado que define el lumen, se requieren por ejemplo en perfiles huecos para guías de nervio para el sistema nervioso periférico.

El perfil hueco puede ser estirado de una manera especialmente efectiva si el material que contiene gelatina comprende un plastificante.

Preferiblemente, el perfil hueco se lleva a un estado termoplástico directamente antes del estiramiento, elevando la temperatura y/o contenido de agua. Esto por ejemplo se puede efectuar sometiendo el perfil hueco a vapor caliente. El estiramiento de perfil hueco se lleva a cabo ventajosamente con una relación de estiramiento de 1.4 a 8, siendo preferida una relación de estiramiento de hasta 4.

En otra forma de realización del procedimiento según la invención, el perfil hueco es almacenado, antes del estiramiento, hasta durante cuatro semanas, preferiblemente a temperatura ambiente. De esta manera, la resistencia al desgarre de los perfiles huecos producidos según la invención puede ser elevada adicionalmente. Efectos significativos se han de observar aquí incluso después de un tiempo de almacenamiento de únicamente aproximadamente tres días, mientras que a partir de un tiempo de almacenamiento de aproximadamente siete días, en general no se puede lograr un incremento significativo adicional.

La segunda reticulación (e) preferiblemente se efectúa preferiblemente después de un eventual estiramiento del perfil hueco. Por lo tanto, esto es ventajoso, debido a que las moléculas en el material parcialmente reticulado aún tienen suficiente libertad de movimiento y por lo tanto se pueden orientar por lo menos en parte a lo largo de una dirección preferida y permanecen en este estado orientado.

En otra forma de realización del procedimiento según la invención, se añade un material de refuerzo a la solución producida por el paso a). De esta manera, se pueden producir los perfiles huecos reforzados con una resistencia mecánica incrementada. En particular, el desprendimiento del perfil hueco durante la costura quirúrgica puede ser por lo tanto contrarrestado. Los materiales de refuerzo deben ser fisiológicamente compatibles y óptimamente también reabsorbibles.

Dependiendo de la elección del material de refuerzo, la estabilidad con respecto a los mecanismos de reabsorción puede ser afectada hasta cierto grado, junto con el efecto sobre propiedades mecánicas. En particular, la estabilidad de reabsorción de los materiales de refuerzo se puede seleccionar independientemente de los constituyentes del material que contiene gelatina para el perfil hueco.

Los materiales de refuerzo muestran, incluso para fracciones de 5% en peso, una mejora marcada en las propiedades mecánicas de perfil hueco. Las fracciones en peso aquí se refieren a la masa seca total en la solución según el paso a), es decir todos los constituyentes de la solución con la excepción de agua.

Por arriba de 60% en peso, en general ya no se puede lograr una mejora significativa y/o las propiedades de reabsorción deseadas o también la flexibilidad necesaria del perfil hueco se pueden lograr sólo con dificultad.

Los materiales de refuerzo se pueden seleccionar a partir de materiales de refuerzo en partículas y/o moleculares así como mezclas de éstos.

En el caso de materiales de refuerzo en partículas, el uso de fibras de refuerzo es particularmente recomendado. Las

fibras para esto se seleccionan preferiblemente de fibras de polisacárido y proteína, en particular fibras de colágeno, fibras de seda y algodón, y de fibras de poliactida y mezclas de cualquiera de las anteriores.

Por otra parte, los materiales de refuerzo moleculares también son adecuados para mejorar las propiedades mecánicas y, si se desea, también para mejorar la estabilidad de reabsorción del perfil hueco.

- 5 Los materiales de refuerzo moleculares preferidos son en particular polímeros de polilactida y sus derivados, derivados de celulosa, y quitosán y sus derivados. Los materiales de refuerzo moleculares también se pueden usar como mezclas.

Es objetivo de la invención además proporcionar un implante reabsorbible en forma de un perfil hueco, que se pueda usar de muchas maneras y cuyas propiedades se puedan adaptar a requerimientos particulares.

- 10 Este objetivo se consigue según la invención con un implante en forma de un perfil hueco, que es producido basado en un material que contiene gelatina reticulado, teniendo el perfil hueco una sección transversal poligonal y comprendiendo una pared que rodea a un lumen, produciéndose el perfil hueco según el procedimiento descrito anterior.

- 15 Una multiplicidad de posibles modificaciones de un cuerpo hueco de este tipo para adaptar sus propiedades a las demandas específicas de una aplicación ya se han descrito anteriormente en conexión con el procedimiento según la invención.

Ventajas particulares que se pueden lograr mediante el uso de un material que contiene gelatina reticulado ya se han descrito también anteriormente en conexión con el procedimiento según la invención.

- 20 Una forma de realización preferida del implante según la invención se refiere a un stent para el esófago. Los stents de este tipo se usan en el caso de un estrechamiento del esófago (estenosis del esófago), que puede ser congénito o adquirido (por ejemplo, por una quemadura química). En el caso de estenosis congénita del esófago, que ocurre principalmente en niños, se presenta una anomalía en el desarrollo del sistema muscular del esófago, por lo que éste requiere ser mantenido abierto por medio de un stent.

- 25 Cuando se usa un stent convencional para el esófago, por ejemplo de acero inoxidable, éste tiene que ser removido después de un tiempo específico, que representa una tensión adicional en el paciente e implica el riesgo de lesión. Por el contrario, el stent reabsorbible según la invención ofrece la ventaja de que es degradado por el cuerpo después de un tiempo prescrito específico, cuando ya no es necesario o cuando se ha de insertar un nuevo stent. Este último es por ejemplo el caso de los niños debido al crecimiento.

- 30 Mediante el grado de reticulación del material que contiene gelatina predeterminable, como se describió antes, el tiempo requerido para que el stent se degrade se puede ajustar según se requiera para la situación de tratamiento particular. Típicamente, el tiempo requerido para que el stent se degrade es de una a dos semanas.

- 35 Otro campo ventajoso de uso para implantes según la invención son stents para los intestinos. Estos se usan particularmente en el caso de intervenciones quirúrgicas en la sección del intestino en cuestión, a fin de prevenir el flujo saliente del contenido del intestino en el caso de que ocurra una fuga. Al mismo tiempo, por ejemplo, una costura (o un lugar inflamado o con enfermedad) puede ser protegida y la cicatrización puede ocurrir en el lado exterior del stent. Aquí también la capacidad para especificar el tiempo requerido para que se degrade el stent prueba ser especialmente ventajosa.

Un posible campo adicional de uso para el implante según la invención es un stent para la tráquea.

- 40 Los stents descritos anteriormente preferiblemente tienen un diámetro interno de 5 a 30 mm, diámetros internos de 8 a 20 mm siendo especialmente preferidos para la mayoría de los casos de uso, y un espesor de pared promedio de 300 a 1.500  $\mu\text{m}$ .

- 45 Dependiendo de la aplicación correspondiente, el material que contiene gelatina, en el caso del implante según la invención, puede tener un grado diferente de reticulación en una región interna de la pared adyacente al lumen, que en una región externa. En el caso de stents para los intestinos o el esófago, puede ser por ejemplo preferido que el grado de reticulación sea un poco menor en la región externa. Debido a esto, el perfil hueco puede gelificarse desde el exterior hasta cierto grado y de esta manera adherirse al esófago o intestino. Desde adentro hacia fuera, el stent permanece en contraste tan sólido como sea posible y de esta manera ofrece buenas cualidades de deslizamiento.

- 50 Además de en los campos anteriormente mencionados, los implantes según la invención también se pueden usar como stents para otros órganos o tejidos, en particular para vasos sanguíneos, los uréteres, la uretra, oviductos y el conducto cístico.

En muchos de estos casos, el implante del stent también puede servir como un reemplazo temporal para tejido y/o

5 como una matriz para la regeneración de tejido. En una aplicación de este tipo, los extremos de un vaso sanguíneo que han sido cortados (u otro tejido anteriormente mencionado) se introducen desde ambos lados en el implante y por lo tanto se conectan. El tubo hueco entonces puede funcionar como una matriz, que promueve el crecimiento y regeneración del tejido. Al mismo tiempo, el implante provee una barrera lateral contra células extrañas, que posiblemente pudieran interferir con la cicatrización. El tiempo requerido para que el implante se degrade una vez más se puede adaptar al tiempo requerido para la regeneración del tejido.

Un campo especial de aplicación para estructuras de guía según la invención lo representan las guías de nervio, que se usan para la regeneración de fibras nerviosas (axones) cortadas. Para esto, los perfiles huecos tienen que tener un diámetro interno muy pequeño, preferiblemente en el intervalo de 800 a 1.200  $\mu\text{m}$ .

10 Finalmente, otra forma de realización del implante según la invención se refiere a un dren. Los drenes de este tipo se usan entre otras cosas para facilitar el flujo saliente de fluido (por ejemplo, sangre o fluido tisular) de una región inflamada o lesionada. El hecho de que el diámetro de los implantes según la invención se pueda seleccionar de manera personalizada, como lo puede requerir el tiempo para degradarse, permite el uso como un dren en regiones muy diferentes del cuerpo.

15 El implante según la invención también se puede usar en particular como dren para los ojos. Los drenes de este tipo, que son un túbulo muy delgado, se usan para extraer fluido intraocular del globo ocular en el caso de glaucoma.

El dren según la invención para los ojos preferiblemente tiene un diámetro interno de 50 a 200  $\mu\text{m}$ .

20 Los implantes según la invención que tienen diámetros pequeños, según se requiera por ejemplo para guías de nervio y drenes para los ojos, se pueden producir en particular por medio del procedimiento según la invención, siendo los tubos huecos estirados como se describió antes.

Estas y otras ventajas adicionales de la invención se explican con más detalle sobre la base de los ejemplos anexos con referencia a las figuras. En particular:

la figura 1 muestra una ilustración fotográfica de implantes según la invención; y

25 la figura 2 es una imagen que muestra un implante según la invención en sección transversal, tomada usando un microscopio óptico.

### **Ejemplo 1: Producción de un implante según la invención**

Este ejemplo se refiere a la producción, por medio del procedimiento según la invención, de un implante en forma de un perfil hueco que tiene un diámetro interno de 1 cm.

30 Para esto, 130 g de gelatina de piel de cerdo (resistencia a la expansión, 300 g) se disolvió inicialmente a 60°C en una mezcla de 468 g de agua y 52 g de glicerina como plastificante y la solución se desgasificó por medio de ultrasonido. Esto corresponde a una fracción de plastificante en el material de aproximadamente 29% en peso, referido al peso de gelatina y glicerina.

35 Después de la adición de 6,5 g de una solución de formaldehído acuosa de 2,0% en peso (1000 ppm de reticulante referido a la gelatina), la solución se homogeneizó, se desgasificó nuevamente y la superficie se liberó de espuma. Un mandril de acero inoxidable que servía como un elemento configurado y que tenía un diámetro de 1 cm, que había sido rociado previamente con una cera de separación, se sumergió brevemente en la solución en una longitud de aproximadamente 10 cm. Después de que el mandril se sacó de la solución, se hizo girar, de modo que la solución adherente formara una capa tan uniforme como fuera posible.

40 Después de secarse durante aproximadamente un día a 25°C y humedad relativa de 30%, el perfil hueco formado se removió del mandril. El implante producido de esta manera, que tiene un diámetro interno de 1 cm, se puede usar por ejemplo como un stent para el esófago.

A fin de prolongar el tiempo para la degradación fisiológica del implante, la gelatina contenida en la misma se sometió a reticulación adicional. Para esto, el implante se expuso, en un desecador, durante 17 horas a la presión de vapor de equilibrio de una solución de formaldehído acuosa de 17% en peso, a temperatura ambiente.

45 Un implante con un grado de reticulación más alto en la región interna en este caso también se puede obtener, por ejemplo mediante el vapor de formaldehído que es conducido exclusivamente a través del lumen del perfil hueco. Alternativamente, diferentes grados de reticulación también pueden ser realizados por el mandril que es sumergido sucesivamente en soluciones con diferentes concentraciones de reticulante.

50 Se entiende que las propiedades del implante descritas aquí pueden ser modificadas de muchas maneras muy diferentes, en las cuales en particular el tamaño y forma del mandril o elemento configurado, las fracciones de gelatina,

plastificante y reticulante en la solución, el número de pasos de inmersión y la intensidad de la reticulación subsecuente se pueden adaptar a los requerimientos particulares.

### **Ejemplo 2: Producción de implantes adicionales según la invención**

5 Este ejemplo se refiere a la producción, por medio del procedimiento según la invención, de implantes en forma de perfiles huecos que tienen diámetros internos de aproximadamente 2,000  $\mu\text{m}$ , 1,100  $\mu\text{m}$  y 150  $\mu\text{m}$ .

Una solución de 100 g de gelatina de piel de cerdo (resistencia a la expansión, 300 g) en una mezcla de 260 g de agua y 40 g de glicerina como plastificante se preparó como se describe en el ejemplo 1. Esto corresponde a una fracción de plastificante en el material de aproximadamente 29% en peso, referido al peso de gelatina y glicerina.

10 Después de la adición de 4 g de una solución de formaldehído acuosa de 2,0% en peso (800 ppm de reticulante referido a la gelatina), la solución se homogeneizó, se desgasificó nuevamente y la superficie se liberó de espuma. Una serie de pasadores de acero inoxidable con un diámetro de 2 mm, que previamente habían sido rociados con una cera de separación, se sumergieron brevemente en la solución en una longitud de aproximadamente 3 cm. Después de que los pasadores se extrajeron de la solución, se mantuvieron verticales, de modo que la solución adherente formara una capa tan uniforme como fuera posible.

15 Después de secarse durante aproximadamente un día a 25°C y una humedad relativa de 30%, fue posible re mover los perfiles huecos formados (túbulos) de los pasadores de acero inoxidable. Tienen un diámetro interno de 2.000  $\mu\text{m}$  y un espesor de pared promedio de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , siendo establecido esto por microscopio óptico.

A fin de producir perfiles huecos con diámetros internos aún más pequeños, los túbulos se almacenaron durante cinco días a 23°C y una humedad relativa de 45% y después se estiraron.

20 Para el estiramiento, los túbulos se sujetaron en ambos extremos y se suavizaron mediante la acción de vapor caliente. En esta condición termoplástica, fueron alargados con una relación de estiramiento de aproximadamente 1,4, fijados en esta condición, y secados durante un periodo de 16 horas a 23°C y una humedad relativa de 45%.

25 A fin de prolongar el tiempo para degradación fisiológica de los túbulos, se pueden someter, después de estiramiento, a una reticulación adicional en la fase gaseosa, como se describe en el ejemplo 1. Para esto, los extremos de los túbulos pueden ser cerrados, de modo que la reticulación se efectúa sólo desde el exterior.

En la figura 1, algunos túbulos 10 producidos de esta manera y que tienen una longitud de aproximadamente 3 cm, se muestran en un contenedor de vidrio 12.

30 La figura 2 muestra una imagen tomada usando un microscopio óptico de la sección transversal a través de uno de los túbulos estirados. Estos tienen un diámetro interno de aproximadamente 1.100  $\mu\text{m}$  y un espesor de pared de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ : tanto la forma de sección transversal como el espesor de pared del túbulo son extremadamente regulares.

35 Implantes con estas dimensiones pueden ser especialmente bien adecuados para usarse como guías de nervio. También, una fuerte reticulación de los túbulos empezando desde el lado exterior es ventajoso para este uso, ya que de esta manera, el implante se puede degradar empezando desde el interior a medida que crecen las células nerviosas.

Aumentando la relación de estiramiento también se pueden producir implantes según la invención con un diámetro interno aún más pequeño, lo que puede ser ventajoso para otros usos. En particular, es posible usar el procedimiento según la invención para producir túbulos extremadamente delgados que tengan un diámetro interno en la región de 150  $\mu\text{m}$ , que se pueden usar como un dren para los ojos

40

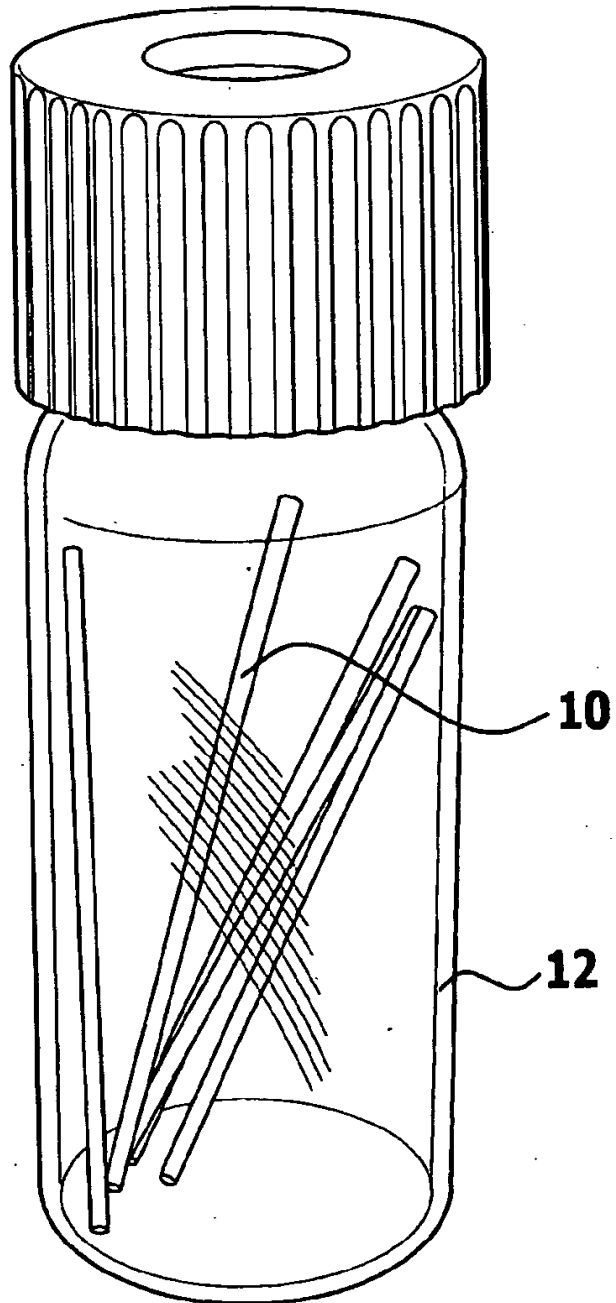


**REIVINDICACIONES**

- 1.- Procedimiento para producir un implante en forma de un perfil hueco basado en un material que contiene gelatina reticulada, en el que el perfil hueco tiene una sección transversal poligonal y comprende una pared que rodea a un lumen, que comprende:
- 5 a) preparar una solución acuosa de un material que contiene gelatina;
- b) reticular parcialmente el material que contiene gelatina disuelto;
- c) aplicar la solución a la superficie de un elemento configurado que define el lumen;
- d) dejar que la solución se seque por lo menos parcialmente sobre el elemento configurado, formando un perfil hueco basado en el material que contiene gelatina reticulada; y
- 10 e) reticular el material contenido en el perfil hueco.
- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el perfil hueco tiene una sección transversal redonda.
- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el paso c) se efectúa mediante la inmersión del elemento configurado en la solución.
- 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los pasos c) y d) se repiten una o más veces después del paso d).
- 15 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el material comprende un plastificante.
- 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la concentración de gelatina en la solución es de 5 a 45% en peso, preferiblemente de 10 a 30% en peso.
- 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la reticulación de acuerdo con el paso e) se lleva a cabo por la acción de un reticulante en fase gaseosa.
- 20 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el perfil hueco se estira en la dirección longitudinal después del paso d).
- 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el perfil hueco es llevado a un estado termoplástico inmediatamente antes del estiramiento, elevando la temperatura y/o contenido de agua.
- 25 10.- Procedimiento según la reivindicación 8 ó 9, en el que el estiramiento se lleva a cabo con una relación de estiramiento de 1,4 a 8.
- 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el perfil hueco antes del estiramiento se almacena durante tres a siete días.
- 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 8 a 11, en el que la segunda reticulación (e) del material que contiene gelatina se lleva a cabo después del estiramiento del perfil hueco.
- 30 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que a la solución preparada en el paso a) se le añade un material de refuerzo.
- 14.- Implante en forma de un perfil hueco con un diámetro interno de 5 a 30 mm, producido conforme al procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, siendo el implante un stent para el esófago, para la tráquea o para los intestinos.
- 35 15.- Implante según la reivindicación 14, en el que el material que contiene gelatina tiene un grado diferente de reticulación en una región interna de la pared adyacente al lumen que en una región externa.
- 16.- Implante según la reivindicación 14 a 15, en el que el stent tiene un espesor de pared promedio de 300 a 1.500  $\mu\text{m}$ .

40

# FIG.1



**FIG.2**

