



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 197**

51 Int. Cl.:
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01)
A61L 15/28 (2006.01)
A61L 27/20 (2006.01)
A61L 27/26 (2006.01)
C08L 5/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05106820 .3**
96 Fecha de presentación : **16.06.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1609493**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.12.2005**

54 Título: **Utilización de prótesis tridimensionales que contienen derivados del ácido hialurónico.**

30 Prioridad: **17.06.1998 IT PD98A0149**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.05.2011

73 Titular/es: **FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS S.R.L.**
Via Ponte della Fabbrica 3/B
35031 Abano Terme, Padova, IT

72 Inventor/es: **Pastorello, Andrea;**
Radice, Marco y
Callegaro, Lanfranco

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 358 197 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

Utilización de prótesis tridimensionales que contienen derivados del ácido hialurónico

5 **Objeto de la invención**

La presente invención describe prótesis tridimensionales que contienen, como mínimo, un derivado de ácido hialurónico, a utilizar en si mismo o como soporte para cultivos celulares, en la reparación o reconstrucción de tejidos dañados en el cuerpo humano o en el cuerpo de animales

10

Sector técnico al que pertenece la invención

Las prótesis diseñadas para ser implantadas se fabrican habitualmente de materiales sintéticos o de materiales naturales tratados.

15

Los defectos de las paredes corporales, como por ejemplo las paredes abdominales, que no pueden repararse mediante tejidos autógenos debido a la extensión de la lesión, pueden tratarse, por ejemplo, con mallas sintéticas.

20

De hecho, los materiales utilizados habitualmente en las prótesis utilizadas para reforzar la pared abdominal lesionada son la gasa de tantalio, las mallas de acero inoxidable, los tejidos de polipropileno, el e-PTFE microporoso, la poliglactina 910, el poliéster, el ácido poliglicólico, y el pericardio bovino reticulado.

25

Sin embargo, no ha sido posible hasta la fecha obtener una recuperación satisfactoria del tejido dañado o de los órganos deteriorados mediante la implantación de prótesis artificiales tales como las prótesis cardíacas u óseas fabricadas de polímeros sintéticos o metales.

30

De hecho, estos tipos de prótesis tienden a provocar reacciones inflamatorias en el huésped, raramente se integran con facilidad en el microambiente circundante, provocan la formación de fibrosis y están sometidas a desgaste mecánico, requiriendo por tanto controles periódicos.

35

Una alternativa es transplantar tejidos u órganos autólogos, o más frecuentemente trasplantes alogénicos o xenógenos. Esta solución presenta diversas desventajas, tales como las reacciones inmunológicas, las infecciones y la escasez de donantes.

40

Recientemente, ha ido implantándose una nueva práctica biomédica conocida como ingeniería de tejidos. Mediante esta técnica, pueden obtenerse tejidos similares a los del organismo mediante la obtención de células mediante pequeñas biopsias, expandiéndolas en cultivo y cultivándolas en soportes biodegradables. Dichos tejidos, por ejemplo piel, cartílago y hueso, se crean in vitro y a continuación se implantan en el paciente (EP 0462426, WO 97/18842).

45

Otros tejidos en los cuales se está progresando para mejorar las técnicas de reconstrucción son los de partes visibles o apéndices del cuerpo humano tales como orejas, nariz, pezones, labios y mamas.

Hasta la fecha ha sido particularmente dificultoso reconstruir el pabellón auditivo debido a las dificultades asociadas con la ubicación anatómica de la oreja, en la cual cualquier asimetría de tamaño, forma o posición son evidentes de forma inmediata. Además, es difícil reproducir la forma compleja de un cartílago de perfil irregular recubierto de piel.

Se utilizan diferentes técnicas para reconstruir la oreja, de acuerdo con la gravedad de la lesión.

50

El documento US5736372 describe matrices artificiales basadas en fibras biodegradables, biocompatibles, que sirven como armazón para cultivos de células. Las matrices pueden ser moldeadas o adaptadas a la forma deseada, de manera que en base individual se pueden formar orejas y narices. Además, las matrices se pueden utilizar también para la sustitución de estructuras de cartílago y reparar grandes defectos de huesos. Las matrices están realizadas a partir de polímeros sintéticos y también a partir de colágeno y glicosaminoglicanos reticulados siendo este último parte de la molécula del ácido hialurónico. El documento US5681353 se refiere a dispositivos protésicos implantables, particularmente con un dispositivo de aumento del menisco que está compuesto por fibras bioreabsorbibles. Las fibras están realizadas a base de materiales polímeros naturales que pueden contener células y que están dispersadas con moléculas de glicosaminoglicanos derivadas del ácido hialurónico.

60

La prótesis es fabricada colocando las fibras en un molde que definen la forma del implante, liofilizando las fibras y estableciendo contacto de las mismas con un agente reticulante.

El documento US5624463 da a conocer un cartílago articular reabsorbible protésico implantado en una articulación, que comprende polímero natural fibroso dispersado con polisacárido, tal como HA.

El documento US4772419 se refiere a artículos conformados basados en HA derivatizado, reticulado comprendiendo una malla de tela de nylon. Los artículos pueden ser utilizados como implantes reabsorbibles en operaciones abdominales, cirugía de nervios, operaciones de articulaciones y operaciones oftalmológicas.

5 En los casos en los que solamente una parte de la oreja ha sido cortada, se utilizan piezas de la misma oreja o de tejidos circundantes para reconstruir la parte dañada o partes de cartílago intercostal se injertan en su lugar y se cubren con tiras de piel adyacente, de manera que el implante se puede vascularizar.

10 Cuando el pabellón auditivo ha sido amputado casi de forma completa, pueden utilizarse prótesis auriculares sintéticas. Éstas presentan, sin embargo, diversos inconvenientes, tales como la necesidad de un cuidado diario, la lesión de la piel circundante tanto debido al contacto directo con la prótesis como a los potentes adhesivos necesarios para fijarla en posición. Sin embargo, algunas prótesis se implantan directamente en el hueso. Otro método de reconstrucción consiste en incrementar el volumen de tejido todavía disponible mediante expansores.

15 Finalmente, en ocasiones se utiliza una técnica quirúrgica muy compleja realizada en varias etapas en tiempos diferentes, que da resultados aceptables solamente después de meses de tratamiento.

20 Brevemente, esta técnica consiste en tomar una parte de cartílago intercostal del paciente y darle una forma similar al oído externo. Habitualmente el cartílago se implanta en primer lugar a nivel subcutáneo en el antebrazo o la espalda para que se vascularice, y se extrae en diversas ocasiones para volver a darle forma.

Cuando el implante alcanza un nivel satisfactorio de madurez, se implanta en el lugar de la oreja y se cubre con una tira de piel adyacente.

25 Finalmente, el paciente tiene que ser sometido a intervenciones adicionales para mejorar la calidad estética del implante.

30 Aparte del inconveniente que supone tener que realizar al paciente tantas intervenciones diferentes, esta técnica supone la utilización de cartílago intercostal que posee características diferentes al de la oreja, como por ejemplo su menor elasticidad.

35 Desafortunadamente, estas prótesis con frecuencia no se enraízan y degeneran hasta el punto de producirse una necrosis generalizada y el fracaso del transplante, o, más raramente, el cartílago puede transformarse en tejido óseo (calcificación).

40 El material ideal para dichas prótesis es, por tanto, un material químicamente inerte, no carcinogénico, capaz de resistir la tensión mecánica y capaz de ser moldeado en la forma deseada, esterilizable, no tendente a la modificación física por los fluidos corporales, no debe inducir reacciones inflamatorias, inmunológicas, alérgicas o de hipersensibilidad y no debe promover las adhesiones viscerales (Jenkins S. D. y otros Surgery 94 (2); 392-398, 1983).

Resumen de la invención

45 El objetivo de la presente invención ha sido conseguido utilizando, como mínimo, una matriz tridimensional que tiene una estructura fibrosa y que consiste, como mínimo, en un derivado del ácido hialurónico seleccionado entre el grupo que consiste en:

50 - ésteres de ácido hialurónico en los que una parte o la totalidad de las funciones carboxi están esterificadas con alcoholes de las series alifática, aromática, arilalifática, cicloalifática o heterocíclica,

- ésteres reticulados de ácido hialurónico en el que una parte o la totalidad de los grupos carboxi están esterificados con las funciones alcohol de la misma o diferente cadena de polisacáridos u otras cadenas.

55 - compuestos reticulados de ácido hialurónico de los que una parte o la totalidad de los grupos carboxi están esterificados con polialcoholes de las series alifática, aromática, arilalifática, cicloalifática o heterocíclica, generando reticulación por medio de cadenas separadoras,

60 - los hemiésteres de ácido succínico o sales de metales pesados del hemiéster de ácido succínico con ésteres parciales o totales de ácido hialurónico.

- los ésteres parciales o totales de los derivados de ácido hialurónico O-sulfatado o N-sulfatado, estando adherida opcionalmente dicha matriz tridimensional a una matriz bidimensional perforada que consiste en un derivado de ácido hialurónico seleccionado entre el grupo que consiste en:

- ésteres de ácido hialurónico en los que una parte o la totalidad de las funciones carboxi están esterificadas con alcoholes de las series alifática, aromática, arilalifática, cicloalifática o heterocíclica,

5 - ésteres reticulados de ácido hialurónico en los que una parte o la totalidad de los grupos carboxi están esterificados con las funciones alcohol de la misma cadena o de una cadena de polisacáridos distinta u otras cadenas,

10 - compuestos reticulados de ácido hialurónico en los que una parte o la totalidad de los grupos carboxi están esterificados con polialcoholes de las series alifática, aromática, arilalifática, cicloalifática o heterocíclica, generando reticulación por medio de cadenas separadoras,

- los hemiésteres de ácido succínico o de sales de metales pesados del semiestér de ácido succínico con ésteres parciales o totales de ácido hialurónico, y

15 - los ésteres parciales o totales de ácido hialurónico O-sulfatado o N-sulfatado,

para la preparación de una prótesis tridimensional en forma de una parte del cuerpo seleccionada entre el grupo que consiste en pabellón auditivo, nariz, tabique nasal, faringe, laringe, tráquea, articulaciones, estructuras óseas, cavidad ocular, válvulas cardíacas, vasos sanguíneos, pezones, ombligos, órganos internos y sus partes y órganos sexuales secundarios.

20 **Descripción detallada de la invención**

25 La presente invención describe la preparación y utilización de prótesis tridimensionales, biocompatibles, que contienen, como mínimo, un derivado de ácido hialurónico a utilizar como tal o como armazón para cultivos celulares para la reconstrucción de partes del cuerpo humano o animal que han sido dañadas o que faltan después de acciones traumáticas o como resultado de defectos congénitos.

30 Dichas prótesis poseen la ventaja de ser fácilmente fabricables con cualquier forma, por compleja que sea, y además, según la estructura química del derivado del ácido hialurónico utilizado y según el grado de esterificación poseen la ventaja de poseer una resistencia a la fractura y tiempos de degradación que pueden ajustarse según los requisitos del área a reconstruir.

35 Dado que las prótesis, de acuerdo con la presente invención, están formadas por derivados del ácido hialurónico, son capaces de estimular la regeneración tisular y el crecimiento celular en sus superficies.

Estas prótesis, ciertamente, pueden ser utilizadas como tales o en el caso de lesión más extensa, pueden actuar como armazones para cultivos celulares para evitar la pérdida irreversible de sustancias biológicas.

40 En el primer caso, las células endógenas colonizan la prótesis in vivo, mientras que en el segundo caso se cultivan células autólogas sobre la prótesis antes de la implantación.

En el caso de la reconstrucción de una parte del cuerpo humano con una forma compleja como, por ejemplo, el pabellón auditivo, el producto debe cumplir los requisitos siguientes:

45 Debe tener la misma forma anatómica que la parte a reconstruir, y tener el tamaño correcto para el paciente;

Debe poseer una superficie en la cual puedan multiplicarse las células adaptándose a la forma de la prótesis;

50 Deben ser biodegradables y al mismo tiempo garantizar que no se altera la estructura del soporte por más tiempo que se requiera para que se forme el nuevo tejido.

55 El, como mínimo, un derivado de ácido hialurónico a utilizar en la preparación de la prótesis, según la presente invención, seleccionado del grupo que consiste en ésteres de ácido hialurónico en los que una parte o la totalidad de las funciones carboxi están esterificadas con alcoholes de la serie alifática, aromática, arilalifática, cicloalifática, heterocíclica (EP 0216453 B1);

ésteres reticulados del ácido hialurónico en los que una parte o la totalidad de los grupos carboxi que están esterificados con las funciones alcohólicas de la misma cadena de polisacárido o de otras cadenas (EP 0341745 B1);

60 compuestos reticulados de ácido hialurónico en los que una parte o la totalidad de los grupos carboxi están esterificados con polialcoholes de las series alifática, aromática, arilalifática, cicloalifática, heterocíclica, generando reticulación por medio de cadenas separadoras (EP 0265116 B1);

hemiésteres de ácido succínico o sales de metales pesados del hemiéster de ácido succínico con ácido hialurónico o con esteres parciales o totales de ácido hialurónico (WO 96/357207);

5 derivados O-sulfatados (WO 95/25751) o derivados N-sulfatados (PCT/EP98/01973);

sales de amonio cuaternario tales como sales con tetrabutilamonio y feniltrimetilamonio de ácido hialurónico o sus derivados sulfatados, de los hemiésteres de ácido succínico o de hemiésteres de ácido succínico parcialmente salificado con metales pesados.

10 Dichas prótesis pueden contener también asociaciones de polímeros naturales, semisintéticos y sintéticos.

Los polímeros naturales que pueden ser utilizados incluyen, por ejemplo, colágeno, coprecipitados de colágeno y glicosaminoglicanos, celulosa, polisacáridos en forma de geles tales como quitina, quitosán, pectina o ácido péctico, agar, agarosa, xantano, gelan, ácido alginico o los alginatos, polimanán o poliglicanos, almidón, gomas naturales.

15 Los polímeros semisintéticos, por ejemplo, pueden ser escogidos entre el grupo que consiste en colágeno reticulado con agentes tales como aldehídos o precursores de los mismos, ácidos dicarboxílicos o sus haluros, diaminas, derivados de celulosa, ácido hialurónico, quitina, quitosán, gelan, xantano, pectina o ácido péctico, poliglicanos, polimanán, agar, agarosa, goma natural, glicosaminoglicanos. Finalmente, entre los ejemplos de polímeros sintéticos que pueden ser utilizados, se encuentran, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico o copolímeros de los mismos o sus derivados, polidioxanos, polifosfacenos, resinas polisulfónicas, poliuretanos, PTFE.

Las prótesis, según la presente invención, pueden contener también sustancias farmacéuticamente o biológicamente activas, tales como agentes antiinflamatorios, antibióticos, factores de crecimiento, antimicóticos, antimicrobianos y antivíricos.

25 Los productos, según la presente invención, pueden estar constituidos también por asociaciones entre varios tipos o formas de derivados de ácido hialurónico, tales como telas no tejidas, mallas, membranas continuas o perforadas.

30 Para producir a nivel industrial prótesis con una forma compleja constituidas por al menos un derivado del ácido hialurónico, que no se degraden rápidamente al entrar en contacto con los fluidos corporales o en soluciones celulares y que cumplan los requisitos previamente mencionados, ha sido necesario diseñar un proceso de trabajo innovador mediante el cual se establecen interacciones físico-químicas entre las moléculas del derivado del ácido hialurónico, de manera que la prótesis queda firmemente fijada en la forma deseada.

35 Este procedimiento consiste, brevemente, en la preparación de una solución que contiene, como mínimo, una sal de amonio cuaternario de ácido hialurónico o de un derivado del mismo que no ha sido todavía esterificado, tal como ácido hialurónico sulfatado (WO 95/25751) o ácido hialurónico N-sulfatado (PCT/EP98/01973), los hemiésteres de ácido hialurónico con ácido succínico y sus sales con metales pesados (WO96/357207).

40 Las sales de amonio cuaternario pueden ser, por ejemplo, sal de tetrabutilamonio de ácido hialurónico o sal de feniltrimetilamonio de ácido hialurónico.

45 La solución es vertida en un molde que tiene la forma de la parte del cuerpo humano a reconstruir y a continuación se liofiliza. El material seco de esta forma adoptando la forma deseada puede ser sometido a procesos de reticulación con agentes reticulantes adecuados, a esterificación con haluros adecuados o reticulación con alcoholes polifuncionales. Después de varios lavados, el material es una vez más colocado en el molde y liofilizado nuevamente.

50 También es posible cultivar células maduras o de mesenquima que se puedan diferenciar en la línea celular deseada. También se pueden cultivar sistemas complejos de diferentes tipos celulares, de acuerdo con la parte del cuerpo a reconstruir.

Dichos productos, solos o conteniendo cultivos de células, pueden ser utilizados en cirugía y neurocirugía general, interna, otorrinolaringológica, plástica, estética, oncológica, ortopédica, cardiovascular, ginecológica y abdominal.

55 Las partes del cuerpo que pueden ser reconstruidas por medio de las prótesis son, por ejemplo, pabellón auditivo, nariz, tabique nasal, faringe, laringe, tráquea, articulaciones tales como nudillos, uniones temporomandibulares, estructuras óseas y, además, alojamientos oculares, válvulas cardíacas, vasos sanguíneos, pezones, ombligos, órganos internos y sus partes y órganos sexuales secundarios.

60 **Ejemplo 1**

Preparación de la sal de feniltrimetilamonio del ácido hialurónico. Se solubilizan sesenta y nueve gramos de hialuronato sódico en 4 L de agua y se pasan a través de una columna cargada previamente con Dowex Resin M15 en forma de tetrabutilamonio. Se liofiliza tras la obtención de 100 g de sal de tetrabutilamonio del ácido hialurónico.

65

Se solubilizan ciento cincuenta gramos de sal de tetrabutilamonio del ácido hialurónico (HA-TBA) y 225 g de cloruro de feniltrimetilamonio en una mezcla formada por 2 L de agua y 3 L de acetona (mezcla 40/60).

5 Se añaden quince litros de acetona y se obtiene un precipitado de sal de feniltrimetilamonio del ácido hialurónico.

Se lava el precipitado varias veces con acetona y se seca a una temperatura de aproximadamente 35°C durante 72 horas (rendimiento: 125 g).

10 **Ejemplo 2**

Preparación de una prótesis para la reconstrucción del pabellón auditivo constituida por el éster de bencilo total del ácido hialurónico (HYAFF®11)

15 Se prepara un molde hueco con la forma del pabellón auditivo, realizado con polímeros del tipo utilizado en odontología. La forma de la oreja que falta se reconstruye mediante un sistema informático que utiliza una imagen especular de la otra oreja.

20 Se reviste el molde con una capa de HYAFF®11 en forma de tejido no tejido, ajustándola detenidamente a la forma del molde.

Se impregna el tejido no tejido con 15 mL de una solución acuosa de sal de ácido hialurónico con feniltrimetilamonio a una concentración de 70 mg/mL y se liofiliza.

25 El producto intermedio sólido en forma de pabellón auditivo, constituido por la sal de ácido hialurónico con feniltrimetilamonio, que contiene el tejido HYAFF®11 no tejido, se retira del molde y se expone a una reacción de esterificación en la fase heterogénea.

30 Se coloca el material en 0,3 litros de acetona por gramo de producto intermedio, y a continuación se añaden 4 gramos de bromuro de tetrabutilamonio y 3 mL de bromuro de bencilo.

La mezcla se mantiene en el punto de ebullición durante 12 horas.

35 Se lava repetidamente el producto con una solución de etanol y agua en una relación 1:1 y que contiene un 3% de cloruro sódico, tras lo cual se lava con agua.

Finalmente, el producto de vuelve a poner en el molde y se liofiliza.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de, como mínimo, una matriz tridimensional que tiene estructura fibrosa y que consiste, como mínimo, de un derivado de ácido hialurónico, seleccionado del grupo que consiste en:
- esteres de ácido hialurónico en los que una parte o la totalidad de las funciones carboxi están esterificadas con alcoholes de las series alifática, aromática, arilalifática, cicloalifática o heterocíclica,
 - 10 - esteres reticulados de ácido hialurónico en el que una parte o la totalidad de los grupos carboxi están esterificados con las funciones alcohol de la misma o diferente cadena de polisacáridos u otras cadenas.
 - compuestos reticulados de ácido hialurónico de los que una parte o la totalidad de los grupos carboxi están esterificados con polialcoholes de las series alifática, aromática, arilalifática, cicloalifática o heterocíclica, generando reticulación por medio de cadenas separadoras,
 - 15 - los hemiésteres de ácido succínico o sales de metales pesados del hemiéster de ácido succínico con esteres parciales o totales de ácido hialurónico.
 - los esteres parciales o totales de los derivados de ácido hialurónico O-sulfatado o N-sulfatado, estando adherida opcionalmente dicha matriz tridimensional a una matriz bidimensional perforada que consiste en un derivado de ácido hialurónico seleccionado entre el grupo que consiste en:
 - 20 - esteres de ácido hialurónico en los que una parte o la totalidad de las funciones carboxi están esterificadas con alcoholes de las series alifática, aromática, arilalifática, cicloalifática o heterocíclica,
 - 25 - esteres reticulados de ácido hialurónico en los que una parte o la totalidad de los grupos carboxi están esterificados con las funciones alcohol de la misma cadena o de una cadena de polisacáridos distinta u otras cadenas.
 - compuestos reticulados de ácido hialurónico en los que una parte o la totalidad de los grupos carboxi están esterificados con polialcoholes de las series alifática, aromática, arilalifática, cicloalifática o heterocíclica, generando reticulación por medio de cadenas separadoras,
 - 30 - los hemiésteres de ácido succínico o de sales de metales pesados del hemiéster de ácido succínico con esteres parciales o totales de ácido hialurónico, y
 - 35 - los esteres parciales o totales de ácido hialurónico O-sulfatado o N-sulfatado,
- para la preparación de una prótesis tridimensional en forma de una parte del cuerpo seleccionada entre el grupo que consiste en pabellón auditivo, nariz, tabique nasal, faringe, laringe, tráquea, articulaciones, estructuras óseas, cavidad ocular, válvulas cardíacas, vasos sanguíneos, pezones, ombligos, órganos internos y sus partes y órganos sexuales secundarios.
- 40 2. Utilización, según la reivindicación 1, en la que dicha prótesis comprende además células escogidas del grupo que consiste en células autólogas o endógenas maduras o de mesenquima o sistemas complejos de tipos de células de mesenquima y diferentes tipos de células maduras.
- 45 3. Utilización, según la reivindicación 1, en la que dicha matriz tridimensional que tiene estructura fibrosa es seleccionada entre el grupo que consiste en telas tejidas y no tejidas.
- 50 4. Utilización, según la reivindicación 1, en la que dicha matriz bidimensional perforada es utilizada perforando una membrana bidimensional que tiene estructura continua.
- 55 5. Utilización, según la reivindicación 1, en la que dicho éster de ácido hialurónico es el bencil éster del ácido hialurónico.
- 60 6. Utilización, según la reivindicación 1, en el que dicho derivado de ácido hialurónico es una sal amónica cuaternaria de ácido hialurónico o un derivado de ácido hialurónico seleccionado entre el grupo que consiste en ácido hialurónico N-sulfatado, ácido hialurónico O-sulfatado, los hemiésteres de ácido succínico con ácido hialurónico y opcionalmente parcialmente salificados con metales pesados.
7. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha prótesis está asociada con sustancias farmacéuticamente o biológicamente activas.

8. Utilización, según la reivindicación 7, en la que las sustancias farmacéuticamente o biológicamente activas son seleccionadas entre el grupo que consiste en agentes antiinflamatorios, antibióticos, factores de crecimiento, antimicóticos, antimicrobianos y antivíricos.
- 5 9. Utilización, según la reivindicación 1, en la que dicha parte del cuerpo es el pabellón auditivo.
10. Utilización, según la reivindicación 1, en la que dicha parte del cuerpo son los nudillos o articulación temporomandibular.
- 10 11. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que dicha prótesis es adecuada para su utilización en cirugía y neurocirugía general, interna, otorrinolaringológica, plástica, estética, oncológica, ortopédica, cardiovascular, ginecológica y abdominal.