

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 030**

51 Int. Cl.:
A61L 27/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02742366 .4**
96 Fecha de presentación: **28.06.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1411861**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2004**

54 Título: **Implantes inyectables biodegradables y procedimientos relacionados con su fabricación y uso**

30 Prioridad:
29.06.2001 MX PA01006732
05.12.2001 US 2283

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.07.2012

73 Titular/es:
MEDGRAFT MICROTECH, INC.
1330 POST OAK BOULEVARD, SUITE 1600
HOUSTON, TX 77056, US

72 Inventor/es:
CASERES, Crisofo Peralta y
D'LAGARDE, Danel Leon

74 Agente/Representante:
Ponti Sales, Adelaida

ES 2 385 030 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

Implantes inyectables biodegradables y procedimientos relacionados con su fabricación y uso.

5 **Campo de la invención**

[0001] Esta invención se refiere en general al campo de los implantes médicos, y más específicamente a implantes inyectables biodegradables y a sus procedimientos de fabricación y uso.

10 **Antecedentes de la invención**

[0002] Al cumplir años y/o como consecuencia de algunas enfermedades, los tejidos blandos del cuerpo, que incluyen el colágeno, el músculo y la grasa, pueden disminuir, afectando a la apariencia y/o disminuyendo la función. Con la edad, la piel facial comienza a mostrar los efectos de la gravedad, la exposición al sol y los años de movimiento de los músculos faciales, tales como la sonrisa, la masticación y el fruncido del ceño. Los tejidos subyacentes que mantienen el aspecto juvenil y relleno de la piel comienzan a descolgarse, dejando a menudo arrugas producidas al reír, sonreír, patas de gallo o arrugas faciales sobre las zonas en las que se produce el movimiento del músculo. Las zonas que rodean los ojos, las sienes y las mejillas pueden llegar a tener un aspecto hundido y hueco. Internamente, los músculos del tipo esfínter que controlan muchas de las funciones autónomas del cuerpo tales como el control de la función de la vejiga y el reflujo gástrico disminuyen con la edad o la enfermedad. Se han desarrollado numerosos productos médicos de relleno y técnicas en un esfuerzo de corregir estos déficits del tejido blando y restaurar la forma y la función.

[0003] Los rellenos de tejidos blandos, más comúnmente colágeno inyectable o grasa autóloga, pueden ayudar a rellenar en déficits de tejidos, restaurando temporalmente una apariencia más juvenil y más tersa de la piel. Cuando se inyectan intradérmicamente, estos rellenos engordan y rellenan zonas arrugadas y hundidas de la cara. El colágeno inyectado y la grasa de la cara se usan principalmente para mejorar la apariencia de la textura de la piel. Pueden ayudar a rellenar arrugas faciales profundas, pliegues y surcos, mejillas "hundidas" depresiones de la piel y algunos tipos de cicatrices. Se usan también para añadir a los labios un aspecto más juvenil y lleno.

[0004] Los pliegues profundos en la cara o frente producidos por músculos sobreactivados o por un aflojamiento de la piel pueden tratarse más eficazmente con cirugía cosmética, tal como estiramiento facial o estiramiento de la frente. Se utilizan algunas veces inyectables junto con procedimientos de cirugía facial, ya que los inyectables solos no pueden cambiar normalmente los contornos faciales como puede la cirugía.

[0005] El colágeno bovino inyectable ha recibido la aprobación del organismo estadounidense de fármacos y alimentos en 1981 y fue el primer producto de relleno inyectable que se comercializó en los Estados Unidos. La reacción alérgica es el riesgo principal de las inyecciones de colágeno bovino. Las inyecciones de colágeno deben usarse con precaución en cualquier persona con antecedentes de alergia, y deben llevarse a cabo pruebas en la piel un mes antes del procedimiento para ayudar a determinar si el paciente es alérgico a la sustancia. El colágeno se inyecta usando una aguja fina insertada en varios puntos a lo largo del borde del sitio de tratamiento. Debido a que parte de la sustancia es solución salina que se absorberá por el cuerpo en unos pocos días, el médico llenará ligeramente en exceso la zona. Los riesgos no relacionados necesariamente con las alergias incluyen infección, abscesos, llagas abiertas, descamación de la piel, cicatrización y bultos, que pueden persistir sobre la zona tratada.

[0006] La longevidad del colágeno depende del estilo de vida y de las características físicas del paciente así como de la parte del cuerpo tratada. En general, el material inyectado es probable que desaparezca más rápidamente en zonas que están más afectadas por el movimiento muscular. Las inyecciones pueden necesitar repetirse a intervalos de seis meses o más para mantener el máximo efecto cosmético.

[0007] Las inyecciones de colágeno se utilizan también como tratamiento para la incontinencia urinaria por estrés resultado de un mecanismo incompetente del esfínter. Cuando se implantan en el cuello de la vejiga, este relleno actúa como un material blando de relleno que aumenta la función natural del mecanismo del esfínter, ayudando de esta manera a restaurar la continencia urinaria. Sin embargo, los pacientes pueden requerir la repetición del tratamiento para mantener la continencia.

[0008] El procedimiento de inyección de grasa, conocido como trasplante autólogo de grasa o microlipoinyección, implica extraer adipocitos del abdomen, muslos, nalgas o de otro lugar del paciente, y reinyectarlos bajo la piel facial. La grasa se utiliza a menudo para rellenar mejillas "hundidas" o las arrugas producidas al reír entre la nariz y la boca, depresiones correctas de la piel o indentaciones, minimizar las arrugas de la frente y aumentar los labios.

[0009] Las inyecciones de grasa ofrecen dos ventajas sobre el colágeno bovino. Los adipocitos son células vivas que se trasplantan desde una zona del cuerpo al sitio en el que se inyectan. Una vez que las células se implantan, continúan vivas y no se descomponen tan rápida o drásticamente de la misma manera que la proteína del colágeno. También, ya que la grasa se toma del propio cuerpo del paciente, no existe posibilidad de reacción

alérgica a la inyección. Adicionalmente, se puede trasplantar un volumen relativamente más grande (50-100 cc) de adipocitos, para aumentar las zonas hundidas de la cara, incluyendo las sienes y las mejillas.

[0010] La desventaja de la inyección de grasa radica en el proceso de trasplante. Los adipocitos retirados de una zona y trasplantados a otra sufren daños en el tránsito, y pueden no encontrar aporte adecuado de sangre en el nuevo sitio para sobrevivir. Se estima que de la mitad a dos tercios de los adipocitos trasplantados al nuevo sitio mueren y se absorben por el cuerpo. Por tanto, no solo se necesita inyectar de dos a tres veces la cantidad de material en el nuevo sitio (con el fin de asegurar que un tercio de la cantidad requerida se implante adecuadamente), sino que el procedimiento debe repetirse de dos a tres veces a fin de llevar la cantidad correcta al sitio. Aunque las inyecciones de grasa ofrecen resultados más duraderos que el colágeno bovino, el procedimiento de acumulación tarda más tiempo. Además, la perturbación producida en la zona tratada (debido a que se están inyectando cantidades mayores de material) puede producir hinchazón, irregularidades y decoloración en los tres a cinco días siguientes a cada tratamiento.

[0011] Se pueden preparar también productos inyectables a partir del propio colágeno y/o de los fibroblastos del paciente, o de la dermis donada de un cadáver. Estos materiales funcionan de manera similar a los productos bovinos pero evitan el riesgo de reacciones alérgicas. Los donantes de tejido se seleccionan normalmente para la ausencia de enfermedades transmisibles; sin embargo, existen todavía algunos riesgos de transmitir enfermedades víricas, incluyendo el virus de la inmunodeficiencia humana, con estos productos.

[0012] Se han desarrollado otros numerosos materiales de relleno biológico a fines de rejuvenecimiento facial. Estos incluyen un compuesto de polvo de gelatina de porcino que se mezcla con la propia sangre del paciente y se inyecta para hinchar la piel (de manera similar al colágeno inyectable) y ácido hialurónico no derivado de animal (una sustancia que se encuentra en todos los organismos vivos). Las preparaciones de porcino tienen resultados ambiguos, elevada antigenicidad debida a la utilización de componentes de origen animal, y riesgo de infección mediante aplicación a la sangre. En contraste, los productos del ácido hialurónico no producen reacciones alérgicas, pero solo en los últimos tres a seis meses.

[0013] Se han desarrollado numerosos productos sintéticos para superar los riesgos biológicos inherentes. Los productos sintéticos pueden incluir componentes no biodegradables, tales como politetrafluoroetileno expandido ("ePTFE"), polimetacrilato de metilo ("PMMA"), polidimetilsiloxano ("PDMS"), y poliacrilamida. Estos materiales no se descomponen fácilmente en el cuerpo, y son por tanto permanentes. El cuerpo desencadena una respuesta corporal extraña a estos polímeros y forma una cápsula fibrosa apretada alrededor del material. Los riesgos incluyen el potencial de estos materiales de migrar lejos del sitio de la inyección o de formar un quiste de inclusión en el sitio de la encapsulación. La FDA ha prohibido el uso de silicona líquida en los EE.UU. como material de relleno, debido a los riesgos de migración y al potencial de estimular trastornos autoinmunes. Los inyectables no biodegradables han sido problemáticos en el tratamiento de la incontinencia urinaria debido a la migración de las partículas.

[0014] Otro enfoque para proporcionar un material de relleno sintético muy biocompatible que no migrará o encapsulará es utilizar polímeros biodegradables. La biodegradación se ha llevado a cabo sintetizando polímeros que tienen enlaces hidrolíticamente inestables en el esqueleto. Los grupos funcionales químicos habituales con estas características son ésteres, anhídridos, ortoésteres, y amidas. A partir de 1960, se ha desarrollado una amplia gama de polímeros sintéticos que incluyen numerosos polímeros derivados de fuentes naturales tales como polisacáridos modificados (celulosa, quitina, y dextrano) o proteínas modificadas (fibrina y caseína).

[0015] Algunos dispositivos biodegradables comercialmente disponibles son poliésteres compuestos de homopolímeros o copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico. Se han desarrollado copolímeros de ácido glicólico con ácidos D y L-láctico, L-láctico para aplicaciones tanto en dispositivos y como de administración de fármacos. Se han utilizado dispositivos médicos constituidos por estos polímeros en el cierre de heridas (suturas, grapas); tornillos para tejidos; dispositivos ortopédicos de fijación, (clavijas, varillas, tornillos, tachuelas, ligamentos); aplicaciones dentales (regeneración guiada de tejidos, tales como productos para encías y regeneración del hueso del maxilar), aplicaciones cardiovasculares (prótesis endovasculares, injertos); aplicaciones intestinales (anillos de anastomosis); y sistemas de aplicaciones para reparar menisco y cartilago. Se han utilizado también algunos polímeros biodegradables para parches cosméticos para arrugas. Un dispositivo ampliamente usado es un copolímero de ácido glicólico al 90% y 1-ácido láctico al 10%, desarrollado por Ethicon como un material de sutura absorbible con el nombre comercial Vicryl™. Éste se absorbe en tres a cuatro meses pero tiene un tiempo de resistencia-retención ligeramente más largo.

[0016] Uno de los primeros polímeros degradables bioactivos aprobado por la FDA fue el ácido poliláctido-co-glicólico. El implante basado en este polímero es un dispositivo inyectable que se disuelve lentamente para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. Este dispositivo utiliza una mezcla biodegradable de ácido poliglicólico (25%) y ácido poliláctico (75%) en la forma de microesferas que liberan gradualmente un acetato durante periodos de hasta 4 meses, evitando por tanto la necesidad de inyecciones diarias.

[0017] Se han aprobado también otros productos tales como Prolease® y Medisorb®, dispositivos médicos para la creación de productos inyectables que se disuelven lentamente (desde unos pocos días a algunos meses). Ambas

tecnologías consisten en productos de inyección comprendidos por moléculas bioactivas integradas en una matriz de poli-d,l-láctido-co-glicólido.

5 **[0018]** El uso de homopolímeros biodegradables y copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico como implantes volumétricos inyectables se da a conocer también en la patente australiana nº 744.366 (documento WO-A-98/56431). Esta patente da a conocer el supuesto uso de microesferas poliméricas de ácido láctico, que tienen un diámetro medio que varía de 5 μ a 150 μ , suspendidas en un gel. De acuerdo con esta invención, se pueden incorporar unidades de repetición de ácido glicólico en un polímero de ácido láctico co-glicólico, para afectar las velocidades de degradación.

10

[0019] Sin embargo, un obstáculo principal para el uso de los polímeros biodegradables anteriormente mencionados tales como un agente volumétrico inyectable o implante es que, debido aparentemente a las características de carga superficial, las partículas poliméricas tienden a agregarse antes de y/o durante la aplicación clínica. Esta agregación hace que los productos sean difíciles de mezclar tras la reconstitución – mezcla que requiere a menudo un dispositivo de laboratorio auxiliar, tal como un mezclador Vortex, para suspender adecuadamente las micropartículas. Además, a pesar de la mezcla agresiva, las partículas poliméricas se agregarán frecuentemente y obstruirán y provocarán un coágulo en la jeringuilla y la aguja, que da como resultado el desperdicio del producto y/o una inyección del producto subóptima. Si se inyectan en forma agregada, los polímeros pueden no infiltrarse en los espacios intersticiales del cuerpo o asimilarse y degradarse por tanto de una manera 20 óptima. En vez de estos, las partículas agregadas pueden formar nódulos insolubles duros en el sitio de la inyección, produciendo edema e hinchazón, y requiriendo intervención médica correctiva. Además, los productos, basados en ácido poliláctico, que se pretende que reemplacen la pérdida de grasa en las senes y/o las mejillas son caros para este fin, ya que el procedimiento requiere varias intervenciones – de tres a seis, con 25 a 30 días de separación.

25 **[0020]** El monómero de ácido glicólico (GA), en disolución, está presente en un amplio número de productos cosméticos y se ha sugerido su uso como biomaterial para patologías relacionadas con un aumento en la cohesión de los corneocitos. Se ha usado el GA para la prevención y el tratamiento del acné, como un componente de disoluciones tópicas e inyectables. Se cree que el GA reduce la inflamación y optimiza la humectación (se encuentra documentado que el ácido glicólico produce un aumento del 300% en la humedad de la piel). A pesar de sus 30 propiedades hidratantes e intracelulares difusivas beneficiosas, hasta la fecha, no se han preparado implantes inyectables que contengan GA, solo o en combinación con un relleno polimérico.

[0021] En resumen, los productos inyectables se caracterizan en la técnica por periodos de duración muy cortos y/o reacciones alérgicas. Además, algunos de sus componentes son peligrosos e incluso letales. Los implantes 35 poliméricos biodegradables que superan algunos de estos inconvenientes presentan complicaciones adicionales de aplicación tales como formación de coágulos en las agujas y formación de nódulos.

[0022] De esta manera, sería deseable diseñar un implante que se degrade muy lentamente en el tiempo; que no produzca reacción alérgica, rechazo, o infección; que no requiera cirugía para eliminar los restos o nódulos dañados; 40 y que no migre a los pulmones, riñones, hígado, u otras partes del cuerpo humano con resultados perjudiciales. Para aplicaciones inyectables, se desea también un implante que tenga superiores propiedades de flujo que evite la agregación, la coagulación en la aguja y la formación de nódulos.

Resumen de la invención

45

[0023] La presente invención resuelve muchos de los problemas inherentes en la técnica proporcionando un agente volumétrico inyectable, biocompatible, biodegradable o implante que se degrade lentamente en condiciones biológicas, sea hipoalérgico, no migratorio, relativamente barato y sencillo de aplicar.

50 **[0024]** Los aspectos de la presente invención abarcan un agente o implante volumétrico inyectable biodegradable (denominado también en la presente memoria descriptiva como un “inyectable”) que se pretende para uso en cirugía reconstructiva para restaurar la forma y la función de tejidos blandos alterados por la edad, trauma, enfermedad, u otros defectos que comprenden una disolución que contiene un monómero de ácido glicólico (denominado en la presente memoria descriptiva como “GA”) y una suspensión de partículas o emulsión de partículas de un polímero 55 que contiene o comprende unidades de repetición de ácido láctico (denominadas también en la presente memoria descriptiva como “PLA”) así como inyectables en forma sólida preactivada y procedimientos relacionados de producción y uso.

[0025] Los inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva resuelven muchos problemas 60 inherentes en la técnica. Por ejemplo, los inyectables de la presente invención tienen propiedades de flujo superiores a las disponibles en la técnica. Se cree que el bajo peso molecular y la hidrofiliidad de GA (GA es muy soluble en agua) inhibe la agregación y facilita el flujo de las PLA más denso (peso molecular más alto y que tiene superficie hidrófoba), evitando por tanto la coagulación de la aguja y la formación de nódulos en el cuerpo. De esta manera, cuando se añaden a una suspensión de micropartículas hidrófobas, las propiedades hidrófobas del GA en disolución 65 superan aparentemente la tendencia de las partículas hidrófobas a agregarse.

5 **[0026]** Además, tras la inyección, el GA fluye hacia e hidrata las capas superiores de la dermis, renovando su elasticidad y promoviendo una piel más sana, potenciando por tanto la apariencia física y mejorando el efecto de las micropartículas de PLA. Más específicamente, a medida que las PLA se degradan, el cuerpo inicia una respuesta fibrótica, dando como resultado un aumento de la deposición de colágeno en la zona tratada. La zona rellena reacciona también con la mejora de la elasticidad promovida por la acción del GA. Esta característica permite a las PLA trabajar independientemente pero de manera complementaria con el GA.

10 **[0027]** Los implantes inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva son preferiblemente biodegradables y biocompatibles. Los componentes de las PLA y del GA son sustancialmente, si no de manera completa, degradados por el cuerpo. Los polímeros de ácido láctico pueden no hidrolizarse enzimáticamente in vivo. A continuación los productos de la hidrólisis se pueden metabolizar (por ejemplo, el ácido láctico u otras unidades de repetición se metabolizan normalmente) y se excretan o excretan completamente o parcialmente intactos. Aunque no se desea quedar vinculado por ninguna teoría, se cree que las PLA se degrada mediante difusión del agua seguida por hidrólisis, fragmentación e hidrólisis extendida adicional acompañada con fagocitosis, difusión, y
15 **[0027]** metabolización. Este proceso de degradación puede tardar normalmente hasta 12 meses y está regulado por variables en la formulación y en la fabricación de los inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva, incluyendo las características de los polímeros, excipientes, y el procedimiento de producción. Los subproductos de la degradación pueden expelerse principalmente mediante la respiración y la excreción normales.

20 **[0028]** De esta manera, un aspecto de la presente invención se refiere a un agente o implante volumétrico inyectable biodegradable que comprende ácido glicólico y una partícula polimérica biocompatible/bioabsorbible que tenga un tamaño que sea suficientemente pequeño para inyectarse a través de una aguja pero suficientemente grande para evitar la fagocitosis de los macrófagos.

25 **[0029]** Los implantes inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva se administran normalmente en forma de una suspensión de partículas poliméricas en un vehículo farmacéuticamente aceptable estando presente el ácido glicólico en la fase de disolución. Sin embargo, se piensa que puede ser deseable almacenar los inyectables divulgados en una variedad de formas físicas para aumentar su vida en almacenamiento (por ejemplo, la forma criocongelada que tiene una vida en almacenamiento de más de 12 meses), y para ayudar en el envío del
30 producto a los clientes, etc. De esta manera, los aspectos de la presente invención incluyen inyectables que están en su forma activada (es decir, listos para la administración) así como en la forma preactivada (es decir, que requieren manipulación adicional o procesamiento antes de la administración). De esta manera, las realizaciones de la presente invención abarcan, pero no se limitan a, polvos deshidratados, esterilizados, normalmente criocongelados, emulsiones, suspensiones, emulsiones acuosas, y similares.

35 **[0030]** Los agentes volumétricos/inyectables de la presente invención incluyen ácido glicólico (GA). La concentración del GA variará dependiendo de la aplicación concreta y de la forma del implante. Normalmente, una persona experta en la técnica se preocupa por la concentración del GA que se administrará al paciente. Por ejemplo, si el implante inyectable está en la forma de una suspensión de partículas en un vehículo farmacéuticamente
40 aceptable (por ejemplo, una forma activada), el GA puede normalmente estar presente en una concentración de entre 1,8 µg a 18,2 µg de GA por 100 ml de vehículo farmacéuticamente aceptable (o de 0,0018% a 0,00002% en peso) y preferiblemente de 12 µg a 13 µg por 100 ml del vehículo farmacéuticamente aceptable, o aproximadamente 12,7 µg por 100 ml del vehículo farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, cuando el implante está en una forma sólida preactivada, el GA puede comprender normalmente de 0,002% a 0,02% en peso, preferiblemente
45 aproximadamente 0,014% en peso.

[0031] El tamaño y la forma de las partículas poliméricas puede variar dependiendo de la aplicación prevista. Sin embargo, las partículas poliméricas incluidas en los inyectables tienen normalmente un diámetro de 20 µm a 120 µm, preferiblemente de 40 µm a 80 µm, y más preferiblemente tienen un diámetro medio de entre 50 µm a 70 µm o
50 de 55 a 65 µm o aproximadamente 60 µm. Aunque la forma de las partículas puede variar ampliamente dependiendo de la aplicación prevista y de diversos parámetros de producción, una forma preferida es sustancialmente esférica (denominada a menudo en la técnica de los inyectables como una microesfera). Las partículas poliméricas que tienen la forma y el tamaño deseados se preparan preferiblemente pulverizando el polímero hasta un polvo; y micronizando en frío el polvo hasta una forma y tamaño deseados.

55 **[0032]** Las partículas poliméricas comprenden un polímero que contiene una cantidad sustancial de unidades de repetición de ácido láctico (normalmente de 10 a 100% de unidades de repetición de ácido láctico en peso, preferiblemente de 50%, 60%, 70%, 80% o 90% hasta aproximadamente 100%. De esta manera, las realizaciones de la presente invención abarcan implantes en los que el polímero comprende homopolímeros de ácido láctico, tales
60 como ácido poli-l-láctico o ácido poli-d,l-láctico, y copolímeros de ácido láctico.

[0033] Los copolímeros abarcados en la presente invención pueden tener composiciones variantes dependiendo de la aplicación prevista y de los parámetros de producción. Se pueden emplear, por ejemplo, copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico. Además se pueden emplear homo y copolímeros de ácido láctico que incorporen diferentes
65 unidades de repetición (tales como lactonas) que tengan una funcionalidad deseada. De esta manera, se pueden emplear polímeros que contengan unidades de repetición que permitan la reticulación o que aumenten o disminuyan

la velocidad de degradación del polímero o afecten el metabolismo de los productos de la hidrólisis producidos por la degradación o que se unan preferentemente a fármacos u otros compuestos bioactivos que se pueden administrar en el sitio de la inyección del implante. Además, se pueden funcionalizar homo y copolímeros de ácido láctico o modificarse después de su síntesis y/o antes, durante o después de su procesamiento en partículas discretas que
5 incorporen grupos, restos o funcionalidades químicas o para modificar la superficie u otras propiedades del polímero o de sus partículas.

[0034] El polímero está sustancialmente exento de impurezas, y se emplea preferiblemente en una forma muy purificada.

10

[0035] Las propiedades del polímero empleado con los inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva varían ampliamente dependiendo de la aplicación y la composición previstas y normalmente no son críticas siempre que un experto en la técnica pueda formar con las mismas partículas biodegradables, biocompatibles hidrófobas. De esta manera, para aplicaciones inyectables, las partículas poliméricas deben ser
15 adecuadas para la inyección mediante una jeringuilla de tamaño adecuado. Normalmente, los polímeros empleados en la presente memoria descriptiva presentan una viscosidad intrínseca de entre 3,0 a 4,5 dl/g, más normalmente de entre 3,5 a 3,8 dl/g o de 3,60 a 3,75 dUg. Los polímeros empleados en la presente memoria descriptiva pueden tener también una densidad de entre 1,0 a 1,5 kg/l, preferiblemente aproximadamente 1,24 kg/l y un punto de fusión que varía de 170° a 200°C.

20

[0036] El peso molecular determinado a partir de la viscosidad del polímero estará normalmente en el intervalo de entre 100.000 a 250.000 Daltons, preferiblemente de 150.000 a 200.000 o 220.000 Daltons, y más preferiblemente de 165.000 a 180.000 Daltons o aproximadamente 172.000 Daltons.

[0037] Los implantes dados a conocer en la presente memoria descriptiva pueden incluir cantidades variantes de partículas poliméricas y pueden incluir normalmente en la forma activada de 30 mg a 40 mg de polímero por 100 ml del vehículo farmacéuticamente aceptable, preferiblemente de 36 mg a 37 mg de polímero por 100 ml del vehículo farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, cuando el implante está en forma sólida preactivada, las partículas poliméricas pueden comprender normalmente de 36% a 45% en peso del sólido, preferiblemente de 40 a 41% en
30 peso.

[0038] Una realización de la presente invención abarca también un implante que comprende además un agente gelificante. El agente gelificante puede comprender normalmente un derivado de celulosa, tal como hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o un ácido o éster farmacéuticamente aceptable. Los agentes
35 gelificantes de ácido o éster farmacéuticamente aceptables a modo de ejemplo incluyen ácidos hialurónicos sintéticos, ésteres de ácido láctico, carmelosa de sodio, y ésteres de ácido caproico. El agente gelificante, si está presente, está normalmente presente en el implante activado en una concentración de entre aproximadamente 0-10% en peso, más normalmente de 1% a 5% en peso, prefiriéndose de 2% a 3% en peso. La forma de polvo liofilizado preactivado para el inyectable puede comprender, si acaso, entre aproximadamente 0-40%,
40 preferiblemente entre 20 y 30%, o entre 22 y 26%, en peso de agente gelificante.

[0039] Los inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva pueden contener también un tensoactivo, tal como polioxietilensorbitán, un polisorbato o ácido plurónico, con monooleato de polioxietilensorbitán, trioleato de polioxietilensorbitán, monoestearato de polioxietilensorbitán, tristearato de polioxietilensorbitán,
45 monopalmitato de polioxietilensorbitán, y prefiriéndose monolaurato de polioxietilensorbitán.

[0040] Otras realizaciones abarcan inyectables que comprenden además un agente crioprotector. Los agentes crioprotectores adecuados incluyen azúcares y carbohidratos, por ejemplo, d-manitol, lactosa, sacarosa, fructosa, y dextrano.

50

[0041] En otras realizaciones, la inclusión de estabilizantes en los inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva (tales como agentes tamponantes – por ejemplo, fosfatos y citratos dibásicos y monobásicos) permite la preservación segura durante 30 a 45 días una vez que el producto inyectable se reconstituye, o activa, con agua u otro vehículo farmacéuticamente aceptable (un producto similar, una vez activado, tiene una vida de no
55 más de 72 horas).

[0042] De esta manera, los implantes de esta invención pueden incluir también un agente o sistema tamponante. El(los) agente(s) tamponante(s) puede ser cualquier tampón farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a tampones fosfato y citrato. El agente tamponante, si está presente, puede normalmente estar presente en
60 la forma activada en una concentración de entre aproximadamente 0-0,1 mg por 100 ml del vehículo farmacéuticamente aceptable, o de 0,08 mg a 0,1 mg por 100 ml del vehículo farmacéuticamente aceptable, prefiriéndose aproximadamente 0,09 mg por 100 ml de suspensión. La forma de polvo liofilizado para el inyectable puede comprender, normalmente, si acaso, entre 0-0,2% en peso, o entre aproximadamente 0,09% a aproximadamente 0,11% en peso de agente tamponante.

65

[0043] Un aspecto de la presente invención abarca también implantes inyectables que comprenden un

medicamento. Este medicamento puede ser una composición, agente farmacéutico, fármaco o compuesto bioactivo que se desee administrar al sitio de la inyección del implante. Por ejemplo, el medicamento puede comprender un anestésico para disminuir el dolor o la incomodidad asociados con la inyección del implante o una composición que facilite la integración del polímero o disminuya el trauma en el sitio de la inyección. Los anestésicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a lidocaína, xilocaína, novocaína, benzocaína, prilocaína, ripivacaína, y propofol. Normalmente, el anestésico se usará con una base acuosa y de esta manera se mezclará con el vehículo farmacéuticamente aceptable y se añadirá a la forma inactiva del inyectable antes de la administración.

[0044] Otros medicamentos que se pueden emplear en los inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva incluyen péptidos, un agente de regeneración tisular, un antibiótico, un esteroide, fibronectina, una citocina, un factor de crecimiento, un analgésico, un antiséptico, alfa, beta, o gamma interferón, eritropoyetina, glucagones, calcitonina, heparina, interleucina-1, interleucina-2, filgrastima, ADNc, ADN, proteínas, péptidos, HGH, hormona luteneizante, factor natriurético atrial, Factor VIII, Factor IX, y hormona estimuladora del folículo.

[0045] Una realización abarca también el implante en la forma de una suspensión de partículas poliméricas en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a agua, solución salina, almidón, hidrogel, polivinilpirrolidona, polisacáridos, éster de ácido hialurónico, y plasma, prefiriéndose agua.

[0046] Otras realizaciones abarcan los inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva en una jeringuilla estéril precargada; en un vial en la forma de una suspensión estéril; en la forma de un polvo liofilizado; y en una jeringuilla precargada de doble compartimento, en el que un compartimento contiene un polvo, preferiblemente criocongelado, y el otro compartimento contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0047] Los implantes dados a conocer en la presente memoria descriptiva se pueden esterilizar opcionalmente mediante irradiación gamma o de haces de electrones o exposición a óxido de etileno gas.

[0048] Otra realización abarca un implante inyectable biodegradable que comprende ácido glicólico y partículas comprendidas de ácido poliláctico (incluyendo, pero sin limitarse a ácido poli-L-láctico o ácido poli-D,L-láctico copolímero poliláctido-poliglicólido), en el que las partículas tienen un diámetro medio de entre 40 μm a 80 μm .

[0049] Una realización adicional abarca un implante inyectable biodegradable que comprende:

- a) ácido glicólico;
- b) partículas de ácido poliláctico, en el que las partículas tienen un diámetro medio de entre 40 μm a 80 μm ;
- c) un agente gelificante;
- d) un tensioactivo;
- e) un agente crioprotector; y
- f) un agente tamponante.

[0050] Los procedimientos para producir los implantes inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva representan también un avance significativo sobre la técnica. Más específicamente, la separación dada a conocer, las técnicas de lavado y secado dadas a conocer en la presente memoria descriptiva evitan algunas etapas de transferencia y contaminación empleadas en la técnica, facilitando por tanto un procedimiento aséptico – un problema que se ha convertido en una plaga en la fabricación y suministro de productos análogos. Los procedimientos de la presente invención también ahorran tiempo, lo que disminuye considerablemente los costes de producción.

[0051] De esta manera, un aspecto de la presente invención abarca un procedimiento de preparación de un implante inyectable biodegradable que comprende:

- a) pulverizar un polímero que comprende unidades de repetición de ácido láctico en un primer polvo;
- b) micronizar en frío el primer polvo para formar partículas que tengan un diámetro medio de entre 20 μm y 120 μm preferiblemente entre 40 μm y 80 μm ;
- c) formar una emulsión o suspensión que comprenda las partículas;
- d) obtener una disolución que comprenda ácido glicólico;
- e) mezclar la emulsión y la disolución durante el calentamiento para obtener una suspensión acuosa;
- f) secar la suspensión acuosa, normalmente al vacío y en una corriente de aire seco, para obtener un segundo polvo; y
- g) liofilizar el segundo polvo.

[0052] Los inyectables preparados de esta manera pueden incluir opcionalmente agentes gelificantes, tensioactivos, agentes crioprotectores, y agentes tamponantes.

[0053] Un aspecto de la invención abarca también la etapa adicional de comprender la formación de una suspensión del segundo polvo en un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua, solución salina, almidón,

hidrogel, polivinilpirrolidona, polisacáridos, éster de ácido hialurónico, o plasma.

5 **[0054]** Un aspecto adicional de la presente invención abarca un procedimiento para usar los agentes e implantes volumétricos inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva para sustituir la pérdida de grasa facial (lipoatrofia), por ejemplo, para proporcionar volumen en zonas de los tejidos blandos del paciente que padecen de pérdida de grasa, colágeno o músculo por motivos de vejez o enfermedad.

10 **[0055]** Un aspecto de la invención abarca un procedimiento de usar los agentes e implantes volumétricos inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva para el tratamiento de una deficiencia de esfínter, tal como una deficiencia del esfínter urinario o pilórico o esofágico inferior, o para el tratamiento de la disfunción eréctil. Por ejemplo, en casos de incontinencia, se puede inyectar el agente volumétrico endoscópicamente en el esfínter que controla la vejiga, mientras que para tratar el reflujo ácido, se puede inyectar endoscópicamente el agente volumétrico en el esfínter duodenal.

15 **[0056]** Los implantes inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva se pueden usar para tratar arrugas y cicatrices mediante la inyección en el sitio de la arruga o cicatriz para tratar algunas dolencias de las cuerdas vocales o para sujetar tendones mediante la inyección en aquellos sitios.

20 **[0057]** De esta manera, un aspecto de la invención abarca un procedimiento para aumentar el tejido blando que comprende inyectar a un mamífero, tal como un ser humano en un sitio de inyección que necesita dicho aumento de tejido blando un agente volumétrico que comprende ácido glicólico y partículas poliméricas que comprenden unidades de repetición de ácido láctico, en el que las partículas tienen un diámetro medio de entre 20 a 120 μm , preferiblemente de 46 μm a 80 μm .

25 **[0058]** El sitio de la inyección puede ser una anomalía congénita, una cicatriz, tal como una cicatriz de varicela o acné, o una arruga. Además, el agente volumétrico se puede usar para aumentar la pérdida de grasa facial en el ser humano o para tratar una deficiencia de un esfínter. Cuando se usa para tratar una deficiencia de un esfínter, el sitio de la inyección puede ser el tejido de la uretra o periuretral o el tejido en o próximo al esfínter pilórico o esofágico inferior. El sitio de la inyección puede ser también el tejido que define una cuerda vocal.

30 **[0059]** Si los inyectables usados incluyen un medicamento u otro componente en volumen suficiente y/o éste se absorbe fácilmente en el cuerpo, puede ser deseable llenar en exceso el sitio de la inyección con el agente/implante volumétrico, proporcionando de esta manera suficiente relleno en este sitio después que el medicamento u otro componente se absorba o se integre de otra manera en o se disperse en el sitio y el tejido que lo rodea.

35 **[0060]** Se ha encontrado de forma sorprendente que la inyección de GA solo tiene un notable efecto rehidratante de la piel. Por tanto, un aspecto de la presente invención abarca un procedimiento para mejorar la apariencia de una arruga en un ser humano que comprende inyectar ácido glicólico en el ser humano en la arruga.

Breve descripción de los dibujos

40 **[0061]** Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y se han incluido para mostrar adicionalmente algunos aspectos de la presente invención. La invención se puede comprender mejor por referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de las realizaciones específicas presentadas en la presente memoria descriptiva.

45 La FIGURA 1 ilustra los sitios de inyección típicos en la dermis en los procedimientos cosméticos y de lipodistrofia.

Las FIGURAS 2A y 2B ilustran los sitios de inyección típicos en el tratamiento de la deficiencia del esfínter uretral.

50 La FIGURA 3 ilustra el sitio de inyección típico en el tratamiento de la deficiencia del esfínter esofágico inferior.

La FIGURA 4 ilustra el sitio de inyección típico en el tratamiento de la disfunción eréctil.

Descripción detallada

55 1 Agentes e implantes volumétricos inyectables biodegradables

60 **[0062]** Los implantes inyectables biodegradables y los agentes volumétricos dados a conocer en la presente memoria descriptiva comprenden moléculas bioactivas de ácido glicólico (GA) y polímeros que contienen unidades de repetición de ácido láctico (denominadas también en la presente memoria descriptiva como PLA). Las PLA forman preferiblemente una matriz hidrófila en un sistema de liberación basado en microesferas, diseñado para asegurar la estabilidad de las moléculas de GA y PLA y el perfil deseado de un implante seguro. Ambas composiciones de GA y PLA preferidas se ha probado científicamente que son componentes médicos inocuos, biodegradables, biocompatibles y bioabsorbibles, desprovistos de efectos secundarios o reacciones alérgicas.

65 **[0063]** Se cree que la interacción entre las microesferas está controlada por la difusión de la molécula bioactiva a

través de la microesfera, y por la biodegradación del polímero. El procedimiento está modulado mediante numerosas variables de formulación y fabricación, que incluyen al ácido glicólico, la adición de gelificante, agentes crioprotectores y tensioactivos y un estabilizante del pH.

5 **[0064]** Los inyectables se envasan normalmente en viales como polvo criocongelado de flujo libre. Una vez activados con agua destilada inyectable u otro vehículo farmacéuticamente aceptable, el fluido gelatinoso (suspensión) puede implantarse mediante inyección subcutánea.

10 **[0065]** Por tanto, un aspecto de la presente invención abarca agentes e implantes volumétricos inyectables biodegradables (denominados en la presente memoria descriptiva como “inyectables”) comprenden un monómero de ácido glicólico (“GA”) y partículas de polímeros biodegradables biocompatibles que comprenden ácido láctico (“PLA”). Los inyectables comprenden normalmente partículas de PLA, preferiblemente microesferas, que tienen un diámetro que varía principalmente de 20 μm a 120 μm , normalmente de 40 μm a 80 μm , preferiblemente con un diámetro medio de aproximadamente 60 μm . Se prefiere emplear microesferas que tengan diámetros más grandes
15 de aproximadamente 40 μm para minimizar la fagocitosis inmediata por los macrófagos y la difusión intracapilar. Se prefieren los diámetros más pequeños de 80 μm para minimizar la textura granular del inyectable y facilitar el flujo libre del inyectable a través de las agujas intradérmicas (normalmente de calibre 26-28).

20 **[0066]** En algunas realizaciones, los inyectables pueden comprender también agentes gelificantes, tales como derivados de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (“HPMC”), o carboximetilcelulosa (“CMC”); tensioactivos o agentes tensioactivos, tales como monooleato de polioxietilensorbitán (Tween 80TM) o ácido plurónico; agentes crioprotectores, tales como manitol apirógeno (d-manitol), dextrano, y otros agentes conocidos por las personas normalmente expertas en la técnica, y agentes tamponantes para estabilizar el pH, tales como tampones de fosfato y citrato sódico. Los inyectables pueden incluir también un medicamento, tal como un anestésico local para
25 minimizar el escozor y el ardor durante el procedimiento de inyección.

[0067] La interacción entre las partículas está afectada por variables precisas de fabricación/formulación – que incluyen características de los polímeros y excipientes (sustancias inertes).

30 **[0068]** Los implantes inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva se administran normalmente como una suspensión de las partículas poliméricas estando presente el GA en la fase de disolución. Sin embargo, puede ser deseable almacenar los inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva en una variedad de formas físicas, que incluyen la forma activada (es decir, lista para la administración) y la forma preactivada (es decir, que requiere manipulación o procesamiento adicional antes de la administración).
35

[0069] La forma activada es normalmente una suspensión de las partículas poliméricas en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a agua, solución salina, almidón, hidrogel, polivinilpirrolidona, polisacáridos, éster de ácido hialurónico, o plasma, prefiriéndose el agua. La forma preactivada es normalmente un polvo seco que carece del vehículo
40 farmacéuticamente aceptable y/o uno o más de otros ingredientes que son solubles en el vehículo farmacéuticamente aceptable (tal como el ácido glicólico, agente(s) tamponante(s), un agente crioprotector, un agente gelificante, un tensioactivo, un medicamento, un anestésico, etc.).

[0070] El inyectable de la presente invención puede proporcionarse normalmente en una jeringuilla estéril
45 precargada lista para el uso, o en un vial en la forma de una suspensión estéril. En las realizaciones preferidas, el inyectable puede estar en la forma de un polvo liofilizado para facilitar la esterilización y el almacenamiento. En estas realizaciones, el usuario final añade agua u otro vehículo farmacéuticamente aceptable y/o componentes adicionales antes de la inyección. Se puede proporcionar también el inyectable en una jeringuilla precargada de doble compartimento, conteniendo uno el polvo criocongelado y conteniendo el otro compartimento agua u otro vehículo
50 farmacéuticamente aceptable. Si se reconstituye extemporáneamente, por ejemplo, mediante agua bidestilada, para preparaciones inyectables, se puede aplicar a continuación el fluido de tipo gel (suspensión) mediante inyección intradérmica o subcutánea. La viscosidad de la suspensión es inversamente proporcional a la temperatura.

[0071] Los polímeros biodegradables usados deben tener propiedades mecánicas adecuadas para cumplir con el
55 objeto médico de la aplicación concreta. No deben producir hinchazón significativa o tener efectos tóxicos y se metabolizan sustancialmente de manera preferible tras la degradación.

[0072] La relación entre la composición polimérica y las propiedades mecánicas y de degradación de los materiales puede ser importante para el dispositivo o la actividad de liberación del fármaco. Generalmente, las
60 propiedades mecánicas y el tiempo de degradación deben corresponder a las necesidades de la aplicación. El polímero preferido para una aplicación concreta debe configurarse de tal manera que éste:

- Tenga unas propiedades mecánicas que correspondan a la aplicación, permaneciendo suficientemente fuerte hasta que el tejido que lo rodea ha cicatrizado;

- No active una respuesta inflamatoria o tóxica;
- Se metabolice en el cuerpo tras cumplir su objetivo, sin dejar trazas;
- Se procese fácilmente en la forma de producto final;
- Demuestre una vida en almacenamiento aceptable; y

5 ▪ Se esterilice fácilmente

[0073] Los factores que afectan el comportamiento mecánico de los polímeros biodegradables incluyen la selección del monómero, la selección del iniciador, las condiciones del proceso, y la presencia de aditivos. Estos factores influyen a la vez, la hidrofobia del polímero, la cristalinidad, las temperaturas de transición al fundido y vítrea, el peso molecular, la distribución de pesos moleculares, los grupos terminales, la distribución de la secuencia (aleatoria frente a en bloque), y la presencia de un monómero residual o aditivos.

[0074] Una vez implantado, un agente o implante volumétrico biodegradable debe mantener sus propiedades mecánicas hasta que no se necesite más y a continuación absorberse y excretarse por el cuerpo, dejando pocas o ninguna traza. La hidrólisis química sencilla del esqueleto hidrolíticamente inestable es el mecanismo imperante para la degradación de los polímeros empleados en la presente memoria descriptiva. Esto se produce en dos fases. En la primera fase, el agua penetra el volumen de la partícula de PLA, atacando preferentemente los enlaces químicos en la fase amorfa y convirtiendo cadenas poliméricas largas en fragmentos solubles en agua más cortos. Debido a que esto se produce en la fase amorfa inicialmente, existe una reducción en el peso molecular sin una pérdida en las propiedades físicas, debido a que la matriz polimérica se mantiene todavía junta por las regiones cristalinas. La reducción en el peso molecular va seguida rápidamente por una reducción en las propiedades físicas, a medida que el agua fragmenta la partícula. En la segunda fase, se produce el ataque enzimático y la metabolización de los fragmentos, dando como resultado una rápida pérdida de la masa polimérica. Este tipo de degradación cuando la velocidad a la cual el agua penetra en la partícula excede a la cual el polímero se convierte en materiales solubles en agua (dando como resultado en el dispositivo) se denomina erosión volumétrica. Los dispositivos y suturas comercialmente disponibles se degradan por la erosión volumétrica.

[0075] Un segundo tipo de biodegradación, conocido como erosión superficial, se produce cuando la velocidad a la cual el agua penetra las partículas es más lenta que la velocidad de conversión del polímero –en materiales solubles en agua. La erosión superficial da como resultado el adelgazamiento del dispositivo en el tiempo manteniendo a la vez su integridad volumétrica. Los polianhídridos y poliolefinas son ejemplos de materiales que experimentan este tipo de erosión, que se produce normalmente cuando el polímero es hidrófobo, pero los enlaces químicos son muy susceptibles de hidrólisis. En general, este proceso se denomina en la bibliografía como bioerosión. El mecanismo de degradación-absorción es el resultado de muchos factores interrelacionados, entre los que se incluyen:

- La estabilidad química del esqueleto polimérico;
- La presencia de catalizadores, aditivos, impurezas, o plastificantes; y
- La geometría del dispositivo

40 **[0076]** Los factores que aceleran la degradación polimérica incluyen:

- Esqueleto más hidrófilo;
- Grupos terminales más hidrófilos
- 45 ▪ Grupos hidrolíticos más reactivos en el esqueleto;
- Menos cristalinidad;
- Más porosidad; y
- Tamaño del dispositivo más pequeño

50 **[0077]** Las partículas que incorporan ácido láctico polimérico biodegradable preferiblemente no se someten a autoclavado, y opcionalmente se esterilizan mediante irradiación gamma y de haces de electrones o mediante exposición a óxido de etileno (EtO) gaseoso. Existen algunas desventajas, sin embargo, tanto para las irradiaciones

como para la esterilización mediante EtO. La irradiación, particularmente a dosis superiores a 2 Mrd, puede inducir una degradación significativa de la cadena polimérica, dando como resultado un peso molecular reducido así como unas propiedades que afectan la mecánica final y los tiempos de degradación. Debido a que el EtO puede presentar un riesgo para la seguridad, se debe tener gran cuidado en asegurar que se elimina todo el gas del dispositivo antes del envasado final. Deben de considerarse también las condiciones de temperatura y humedad cuando se someten los dispositivos a la esterilización. Las temperaturas deben mantenerse por debajo de la temperatura de transición vítrea del polímero para evitar que la geometría de la pieza cambie durante la esterilización. Si es necesario, las piezas se pueden mantener a 0°C o menos durante el procedimiento de irradiación.

10 2 Componentes químicos de los inyectables

2.1 Ácido glicólico ("GA")

[0078] Los inyectables de la presente invención comprenden ácido glicólico (HOCH₂COOH). El ácido glicólico es un ácido orgánico moderadamente fuerte y es el primer miembro de la serie de alfa-hidroxiácidos. GA es muy soluble en agua, metanol, etanol, acetona, ácido acético, y acetato de etilo, pero poco soluble en dietil éter, y muy poco soluble en disolventes de hidrocarburos. A elevadas concentraciones, existe ácido glicólico libre en equilibrio con oligómeros de poliéster de bajo peso molecular. Tras la dilución neutralización, etc., estos componentes revierten al ácido glicólico libre.

[0079] El GA para el uso en la presente invención se puede obtener comercialmente o producirse mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Preferiblemente, se emplea GA purificado adecuado para el uso en aplicaciones biomédicas.

[0080] Sin pretender quedar vinculado a teoría alguna, se cree que el ácido glicólico sirve a muchos fines en los inyectables de la presente invención. En primer lugar, se cree que promueve la facilidad de flujo de las micropartículas de PLA hidrófobas a través de las agujas intradérmicas finas empleadas, evitando por tanto la coagulación – un significativo problema con los implantes inyectables de ácido poliláctico conocidos. Presumiblemente, el GA que es muy hidrófilo, se disuelve en la fase fluida (que es normalmente acuosa). En segundo lugar, el ácido glicólico puede facilitar la rápida difusión de las micropartículas del implante en el sitio de la inyección, evitando la formación de nódulos – otra complicación con los inyectables de ácido poliláctico conocidos.

[0081] El ácido glicólico puede facilitar también la infiltración del implante y la hidratación de la zona inyectada reduciendo también por tanto la inflamación (como resultado del trauma tisular producido por el necesario procedimiento de inyección). A este respecto, el ácido glicólico hidrófilo se difunde fácilmente a través de la fase acuosa intracelular sin la necesidad de proteínas plasmáticas retinoides. El GA puede servir también como regulador de la queratina, inhibiendo la cohesión de los corneocitos que crecen en los mantos de la capa córnea. De esta manera, el GA promueve también un aumento de la flexibilidad, la hidratación, y la turgidez de las capas externas de la piel. La degradación del GA en el sitio de la inyección se produce presumiblemente en unas pocas semanas.

[0082] Todos estos factores facilitan la infiltración del implante de micropartículas, la asimilación y la degradación en último extremo y promueve una epidermis más sana en apoyo del objetivo de relleno/contorneado del tejido del inyectable.

[0083] Para las realizaciones de la presente invención en las que los inyectables están en la forma de una suspensión de partículas de PLA, el GA puede disolverse normalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, preferiblemente agua.

[0084] La concentración del GA en el inyectable variará dependiendo de la aplicación prevista, particulares relacionadas con la composición de las PLA y las partículas, y, si acaso, la identidad de los otros componentes del inyectable. Normalmente, un experto en la técnica se basa en la concentración del GA que se administrará al paciente, esto es, la concentración de GA en el implante inyectable está en su forma activada. De esta manera, el implante inyectable está en la forma de una suspensión de partículas en un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, una forma activada), el GA puede normalmente estar presente en una concentración de entre 1,8 µg a 18,2 µg de GA por 100 ml del vehículo farmacéuticamente aceptable (o entre 0,0018% a 0,0002% en peso), y preferiblemente entre 12 µg a 13 µg por 100 ml del vehículo farmacéuticamente aceptable, o aproximadamente 12,7 µg por 100 ml del vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0085] Sin embargo, se contempla que se puede desear preparar, almacenar, y transportar los implantes inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva en una forma sólida preactivada. Cuando el implante está en una forma sólida preactivada, el GA puede comprender normalmente entre 0,002% y 0,02% en peso, preferiblemente, aproximadamente 0,014% en peso

2.2 Ácido poliláctico ("PLA")

[0086] Los inyectables de la presente invención comprenden un polímero que contiene unidades de repetición de

ácido láctico, PLA. Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, se cree que las PLA sirven a muchos fines en los inyectables de la presente invención. En primer lugar, las PLA sirven como agente volumétrico o de contorneado del tejido. Las PLA facilitan también un proceso enzimático a la vez que las PLA se degradan o asimilan en el cuerpo del paciente. Durante la asimilación del polímero, se produce una respuesta tisular limitada que es la reacción del cuerpo a la presencia de un cuerpo extraño. Esto desencadena la fibrosis (un proceso de neocolagénesis) para sustituir la pérdida de masa tisular y/o el volumen de las zonas en las que el producto se infiltra de esta manera. La biocompatibilidad de las PLA convierte a éstas en un apoyo superior para el crecimiento celular y la regeneración del tejido.

10 2.2.1 Composición y propiedades de las PLA

[0087] Las PLA pueden comprender cualquier polímero de ácido láctico, esto es, un polímero que contiene más de un número nominal de unidades de repetición de ácido láctico. De esta manera, las PLA empleadas en los inyectables dados a conocer pueden contener normalmente una cantidad sustancial de unidades de repetición de ácido láctico (normalmente entre 10 y 100% de unidades de repetición de ácido láctico en peso, y preferiblemente entre 50%, 60%, 70%, 80% o 90% hasta aproximadamente 100%).

[0088] Los polímeros son moléculas de elevado peso molecular constituidas por unidades de repetición de bajo peso molecular denominadas monómeros. El proceso de unir monómeros para producir polímeros se denomina polimerización.

[0089] El ácido poliláctico es un poli- α -hidroxiácido que contiene unidades de repetición derivadas del ácido láctico (HOCH(CH₃)COOH). El ácido poliláctico puede estar presente como uno de sus diferentes isómeros o mezclas ópticas, tales como los isómeros L, D, meso, y racémico (50% de L y 50% de D). Una gama típica de propiedades para L-PLA y L,D-PLA son como sigue:

	Masa molecular (Kda)	% de cristalinidad	Viscosidad N (dl/g)	Densidad P (g/cm ³)
L-PLA	5-756	15-74	0,61 – 8,2	1,25
LD-PLA	21-550	0 (amorfo)	0,25 -2,01	1,29

[0090] Diversas formas de ácido poliláctico están comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos de los expertos en la técnica, tales como la polimerización de dímeros de láctido (Kronenthal, 1975). De esta manera, en algunas realizaciones preferidas, el l-láctido se puede polimerizar a temperaturas elevadas usando octoato estannoso como catalizador/iniciador y alcohol laurílico (dodecanol) como coiniciador. Tras la polimerización y la purificación (para eliminar el monómero residual), el polímero se puede molturar en gránulos pequeños.

[0091] Poli(l-láctido) es un polímero sintético bioabsorbible, biodegradable, inmunológicamente inactivo, biocompatible que pertenece a la familia de poliésteres alifáticos. La degradación se produce naturalmente cuando entra en contacto con tejido vivo o un entorno acuoso mediante hidrólisis a ácido láctico que se puede biodegradar adicionalmente.

[0092] La degradación comienza por la difusión de agua (inicialmente en las zonas más amorfas) seguido por la hidrólisis, la fragmentación del material y, finalmente, una hidrólisis más extensa junto con la fagocitosis, difusión, y la metabolización. Los subproductos de la degradación se eliminan, esencialmente, a través del tracto respiratorio.

[0093] Las PLA se degradan por hidrólisis no específica. La degradación puede ser más lenta que la cristalinidad, aumentan el contenido de L-PLA o el peso molecular o se incorporan como unidades de repetición que son menos susceptibles a la hidrólisis o permiten la formación de reticulaciones. De esta manera, se puede ajustar el tiempo de reabsorción cambiando estas propiedades.

[0094] Las propiedades mecánicas y farmacéuticas de asimilación dependen también de la preparación química del polímero y de su peso molecular. Por ejemplo, una formación cristalina (preparada la mayoría de veces de L-láctido) y un elevado peso molecular (>100.000 Dalton) pueden permitir una asimilación extendida (ligeramente durante un año). Diferentes fórmulas permiten la regulación de la velocidad de asimilación (radicales añadidos a las cadenas).

[0095] De esta manera, las realizaciones de la presente invención abarcan implantes en los que el polímero comprende homopolímeros de ácido láctico, tales como ácido poli-l-láctico o ácido poli-d,l-láctico, y copolímeros de ácido láctico.

[0096] Los copolímeros comprendidos en la presente invención pueden tener composiciones variantes que dependen de la aplicación prevista y de los parámetros de producción. Por ejemplo, se pueden emplear copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico. Además, se pueden emplear homo y copolímeros de ácido láctico que han incorporado diferentes unidades de repetición (por ejemplo, lactonas) que tienen una funcionalidad deseada. De esta manera, por ejemplo, se pueden emplear unidades de repetición que permitan la reticulación o que sean más o

menos susceptibles al ataque hidrofílico o que se unan preferentemente a fármacos u otros compuestos que se pueden administrar en el sitio de la inyección o del implante.

5 **[0097]** El polímero está sustancialmente exento de impurezas, y se emplea preferiblemente en una forma muy purificada.

10 **[0098]** Las propiedades del polímero empleado en el inyectable dado a conocer en la presente memoria descriptiva varían ampliamente dependiendo de la aplicación prevista y normalmente no son críticas siempre que un experto en la técnica pueda formar partículas hidrófobas con él. De esta manera, para las aplicaciones inyectables, las partículas poliméricas deben ser adecuadas para la inyección a través de una jeringuilla de tamaño adecuado. La viscosidad intrínseca de las PLA que puede ser importante para algunos aspectos de la presente invención es normalmente de 3,0 – 4,5 dl/g (medida en cloroformo a 25°C) preferiblemente de 3,2-4,2 dl/g, más preferiblemente de 3,5 o 3,6 a 3,8 dl/g, e incluso más preferiblemente de 3,62 – 3,75 dl/g o aproximadamente 3,7 dl/g. Las PLA empleadas pueden tener normalmente una densidad de entre 1,0 a 1,5 kg/l, y preferiblemente tienen una densidad de aproximadamente 1,24 kg/l.

20 **[0099]** El peso molecular tal como se determinó mediante la viscosidad del polímero estará normalmente en el intervalo de entre 100.000 y 250.000 Daltons, preferiblemente entre 150.000 y 200.000 o 220.000 Daltons, o entre 160.000 o 165.000 a 180.000 Daltons. El intervalo del punto de fusión está normalmente entre 170°-200°C (tal como se determinó mediante calorimetría de barrido diferencial (“DSC”), 10°C/min) y preferiblemente 175° -195°C:

25 **[0100]** Los implantes dados a conocer en la presente memoria descriptiva pueden incluir cantidades variantes de partículas poliméricas y pueden incluir normalmente en la suspensión activada entre 30 mg y 40 mg de polímero por 100 ml del vehículo farmacéuticamente aceptable, preferiblemente entre 36 mg y 37 mg de polímero por 100 ml del vehículo farmacéuticamente aceptable. Cuando el implante está en una forma sólida preactivada, las partículas poliméricas pueden comprender normalmente entre 36% a 45% en peso, preferiblemente entre 40 a 41% en peso.

30 **[0101]** En las realizaciones preferidas, se emplea poli-L-láctido, preferiblemente PURASORB® PL de PURAC y polímero poli (L-láctido), fabricado por Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, A1, EE.UU. Para las aplicaciones biomédicas, se prefiere ácido poliláctico purificado y/o muy purificado, de tal manera que el disolvente residual sea <0,01% y los monómeros residuales <0,1%.

2.2.2 Preparación de partículas de PLA

35 **[0102]** Las partículas de PLA que se pueden emplear en los inyectables de la presente invención se preparan normalmente procesando las partículas de PLA hasta un tamaño y/o forma apropiados. De esta manera, en algunas realizaciones, las PLA se pueden someter a un procedimiento de molienda en dos etapas. En la primera etapa, las PLA se pulverizan y en la segunda etapa el sólido se microniza en frío (por ejemplo, a -80°C) para obtener partículas que tengan un diámetro del tamaño adecuado, normalmente entre 20 µm y 120 µm o entre 40 µm y 80 µm, y que tengan preferiblemente un diámetro medio de entre 40 µm, 50 µm, o 55 µm, a 65 µm, 70 µm u 80 µm y/o que tengan un diámetro medio de aproximadamente 60 µm. Este proceso se prefiere particularmente para las realizaciones que emplean PLA cristalinas.

45 **[0103]** Aunque la forma de las partículas puede variar ampliamente dependiendo de la aplicación prevista y de diversos parámetros de producción, una forma preferida es sustancialmente esférica (referida a menudo en la técnica de los inyectables como una microsfera)

2.3 Agentes gelificantes

50 **[0104]** Para algunas realizaciones, los inyectables se pueden administrar como gel o como una suspensión relativamente homogénea de partículas de PLA. Los inyectables pueden comprender también un agente gelificante y agua u otro vehículo farmacéuticamente aceptable para facilitar la inyección. Se conocen bien en la técnica los agentes gelificantes y son ingredientes que ayudan a la formación del gel. Los agentes gelificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (“HPMC”) y carboximetilcelulosa (“CMC”), ácidos hialurónicos sintéticos, ésteres de ácido láctico, carmelosa de sodio, ésteres de ácido caproico, y similares, prefiriéndose la HPMC.

60 **[0105]** La concentración del agente gelificante en la forma activada variará dependiendo de la aplicación prevista, y las particulares en relación con las composición y las partículas de PLA, la identidad del agente gelificante, etc., pero, pueden variar normalmente entre 0-10% en peso, más normalmente entre 1% y 5% en peso, prefiriéndose entre 2% y 3% en peso. La forma del polvo preactivado para el inyectable puede comprender normalmente, si acaso, entre 0-40%, preferiblemente entre 20% a 30%, o entre 22% a 26%, en peso de agente gelificante. La cantidad de agente gelificante se selecciona normalmente para obtener una suspensión que tenga las propiedades de flujo deseadas, es decir, no demasiado espeso ni gelatinoso ni demasiado líquido.

2.4 Agente crioprotector

[0106] Para algunas realizaciones, los inyectables pueden contener también un agente crioprotector. Un agente crioprotector es un compuesto químico que inhibe o reduce la formación de cristales de hielo dañinos en tejidos biológicos durante el enfriamiento. Los agentes crioprotectores adecuados incluyen, pero no se limitan a azúcares y carbohidratos, tales como d-manitol, lactosa, sacarosa, fructosa, y dextrano, prefiriéndose d-manitol. La concentración del agente crioprotector en la suspensión activada que se va a inyectar variará dependiendo de la aplicación prevista, y las particulares en relación con la composición y las partículas de PLA, la identidad del agente crioprotector, pero variará entre 0-50 mg por 100 ml de suspensión, normalmente entre 27 a 35 mg por 100 ml del vehículo farmacéuticamente aceptable, prefiriéndose concentraciones en el intervalo de entre 29 a 32 mg por 100 ml. La forma de polvo liofilizado par el inyectable puede comprender normalmente, si acaso, 0-45% en peso, o de 30% a 40% o de 33% a 38% o 35% en peso, de agente crioprotector.

2.5 Tensioactivos o agentes tensioactivos

[0107] Para algunas realizaciones, los inyectables pueden contener también un tensioactivo o agente tensioactivo. Un tensioactivo es un compuesto químico que reduce la tensión superficial en una disolución, permitiendo la formación de pequeñas burbujas estables. Los tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, polisorbatos, tales como polioxietilensorbitanes, o ácido plurónico, preferiblemente monooleato de polioxietilensorbitán, trioleato de polioxietilensorbitán, monoestearato de polioxietilensorbitán, triestearato de polioxietilensorbitán, monoestearato de polioxietilensorbitán, o monolaurato de polioxietilensorbitán, prefiriéndose monooleato de polioxietilensorbitán (Tween 80TM), monoestearato de polioxietilensorbitán (Tween 60TM), y monolaurato de polioxietilensorbitán (Tween 20TM), y, prefiriéndose incluso más monooleato de polioxietilensorbitán (Tween 80TM).

[0108] En estas realizaciones, el tensioactivo está normalmente presente en la forma activada del implante en una concentración de entre 0-0,03% en peso, más normalmente de 0,019% a 0,024%, preferiblemente aproximadamente 0,021%. La forma de polvo liofilizado para el inyectable puede comprender, si acaso, entre 0-0,3%, preferiblemente de 0,22% a 0,27% o aproximadamente 0,24% en peso de tensioactivo.

2.6 Agentes tamponantes

[0109] Para algunas realizaciones, los inyectables pueden contener también un agente tamponante. Un agente tamponante es un compuesto o compuestos químicos que ayudan a la disolución a permitir que esta disolución resista los cambios del pH como resultado tanto de la dilución como de pequeñas adiciones de ácidos o bases. Los sistemas tamponantes eficaces emplean disoluciones que contienen concentraciones grandes y aproximadamente iguales de un par ácido-base conjugado (o agentes tamponantes). Los agentes tamponantes empleados en la presente memoria descriptiva pueden ser cualquiera del(de los) mencionado(s) compuesto(s) químico(s) que sea(n) farmacéuticamente aceptable(s), incluyendo, pero sin limitarse a sales (ácidos y/o bases conjugados) de fosfatos y citratos. La concentración del(de los) agente(s) tamponante(s) dependerá de su fuerza, de la composición del implante y de su fin previsto, pero puede variar normalmente en la forma activada entre 0-0,1mg por 100 ml del vehículo farmacéuticamente aceptable, o entre 0,08 mg a 0,1 mg por 100 ml del vehículo farmacéuticamente aceptable, prefiriéndose aproximadamente 0,09 mg por 100 ml de suspensión. La forma de polvo liofilizado para el inyectable puede comprender normalmente, si acaso, entre 0-0,2% en peso, o entre 0,09% a 0,11% en peso de agente tamponante.

2.7 Medicamentos

[0110] Los implantes inyectables pueden contener también un medicamento. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, un "medicamento" puede ser una composición, compuesto farmacéutico, fármaco o compuesto bioactivo que se desea administrar en el sitio de la inyección del implante. Por ejemplo, el medicamento puede comprender un anestésico para disminuir el dolor o la incomodidad asociados con la inyección del implante o una composición que facilite la integración del polímero o disminuya el trauma en el sitio de la inyección. Los anestésicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a lidocaína, xilocaína, novocaína, benzocaína, prilocaína, ripivacaína, y propofol.

[0111] Otros medicamentos que se pueden emplear en los inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva incluyen un medicamento que comprende un péptido, un agente de regeneración tisular, un antibiótico, un esteroide, fibronectina, una citocina, un factor de crecimiento, un analgésico, un antiséptico, alfa, beta, o gamma interferón, eritropoyetina, glucagones, calcitonina, heparina, interleucina-1, interleucina-2, filgrastima, ADNc, ADN, proteínas, péptidos, HGH, hormona luteneizante, factor natriurético atrial, Factor VIII, Factor IX, y hormona estimuladora del folículo. El medicamento se añade a menudo al inyectable justo antes de la inyección durante la mezcla de activación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3 Procedimientos de preparación de los inyectables

[0112] Los inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva se preparan normalmente combinando partículas que contienen un polímero que contiene unidades de repetición de ácido láctico que tienen el tamaño y la forma deseados con ácido glicólico y cualquier otro componente, tales como cualquier agente crioprotector, tamponante, gelificante o tensioactivo. El polímero se puede obtener comercialmente o sintetizarse y/o modificarse mediante técnicas y reacciones que son bien conocidas de los expertos en la técnica. Las partículas poliméricas que tienen la forma y el tamaño deseados se preparan a continuación preferiblemente pulverizando el polímero hasta un polvo; y micronizando en frío el polvo hasta la forma y el tamaño deseados.

10

[0113] En disoluciones que contienen realizaciones preferidas se obtienen los otros componentes y a continuación se mezclan con una suspensión de partículas poliméricas para formar una emulsión, que se lava, se filtra y se seca en último extremo para obtener un polvo. Este polvo se procesa a continuación adicionalmente (normalmente se liofiliza) para formar los implantes inyectables preactivados. Estos inyectables preactivados se reconstituyen, o se activan, en último extremo, para formar una suspensión activada de partículas poliméricas.

15

[0114] Una importante etapa en la preparación de los productos basados en micropartículas o microesferas es la recuperación del sólido de la suspensión y el secado del producto final. Esto supone una creciente dificultad a medida que el tamaño de las partículas disminuye. Los procedimientos normalizados tales como la centrifugación y la filtración, seguidos por el secado a vacío y la liofilización implican algunas etapas de transferencia que dan como resultado la pérdida del producto y el riesgo de contaminación, siendo la última bastante grave cuando se requiere un procedimiento aséptico, no aguantando los 3 a 4 días requeridos por los procedimientos normalizados conocidos.

20

[0115] El presente procedimiento representa un avance sobre los procedimientos conocidos ya que es capaz de separar microesferas de los medios de suspensión, lavándolas en la criba y secando las microesferas recuperadas. Las características originales de las microesferas se mantienen y el tiempo del proceso no es más de 7/8 horas.

25

4 Procedimientos de uso de los inyectables

[0116] Los inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva se pueden usar como agentes volumétricos para aumentar el tejido blando en mamíferos en una variedad de tratamientos, tales como el tratamiento cosmético de las cicatrices, arrugas y pérdida de la grasa facial, el tratamiento de deficiencia de los esfínteres urinario o pilórico, tales como las deficiencias que contribuyen a la incontinencia o al reflujo ácido, el tratamiento de la parálisis de la cuerdas vocales, y la corrección de anomalías congénitas. Los presentes inyectables se pueden usar también como vehículos de administración de fármacos para administrar un medicamento a un mamífero que lo necesita. Los mamíferos preferidos para el tratamiento son los seres humanos.

30

[0117] En estos procedimientos, los inyectables se introducen normalmente en el sitio del tejido que se va a tratar o medicar normalmente mediante inyección con jeringuilla intradérmica o subcutánea. Aunque se puede emplear cualquier jeringuilla, se prefiere una jeringuilla de tipo carpule.

35

4.1 Tratamiento cosmético de cicatrices, arrugas y pérdida de grasa facial

[0118] Los implantes inyectables de la presente invención se pueden usar para rellenar y suavizar defectos del tejido blando tales como marcas de viruela o cicatrices (tales como cicatrices de varicela o acné, anomalías congénitas (tales como labios leporinos) y arrugas. Los implantes se pueden usar también como agentes volumétricos para mejorar la pérdida de grasa facial en seres humanos.

40

[0119] La zona anatómica para el uso eficaz del implante inyectable o el sitio de inyección puede ser normalmente la piel de la región facial. Estructuralmente, la piel consta de dos partes principales: la epidermis **1**, que es la porción más delgada externa, que está compuesta de epitelio y unida al tejido conectivo interno, más grueso y a un tejido subcutáneo adiposo (grasa) **2**. En la FIGURA 1 se muestran los sitios de inyección típicos de diversos cosméticos y tratamientos de lipodistrofia e incluyen los sitios para tratar las cicatrices del acné y las líneas faciales finas **3**, sitios más profundos para tratar las arrugas, los pliegues y modelado del perfil facial **4** y sitios más profundos **5** para tratar la lipodistrofia.

50

55

4.2 Tratamiento de la deficiencia del esfínter (Urinario y pilórico)

[0120] Los inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva se pueden usar para tratar deficiencias de los esfínteres en casos de incontinencia urinaria, o después de una prostatectomía en un varón, es necesario comprimir la uretra para ayudar al músculo del esfínter a evitar pérdidas de orina desde la vejiga.

60

[0121] La incontinencia urinaria (pérdida del control de la vejiga), tiene varias clasificaciones:

65 Estrés debido a movimiento físico (tosar, estornudar, hacer ejercicio);

Ganas o pérdida de grandes cantidades en momentos imprevistos, incluyendo durante el sueño; y
Una mezcla de estos, estos es, una incidencia de estrés y ganas juntas

[0122] Todos los tipos de incontinencia se pueden tratar en relación con la edad del paciente. La continencia es dependiente de la conformidad del reservorio y de la eficacia del esfínter que tiene 2 componentes: (1) el músculo liso involuntario en el cuello de la vejiga **6**; y (2) el músculo esquelético voluntario **7** del esfínter externo

[0123] De esta manera, un aspecto de la presente invención abarca usar los agentes volumétricos/inyectables dados a conocer para añadir volumen y localizar la compresión en el músculo del esfínter o la uretra **8**, reduciendo por tanto el tamaño de la luz mediante una o más inyecciones del agente volumétrico y de esta manera reducir o eliminar sustancialmente la incontinencia por estrés urinario, véanse las FIGURA 2A y 2B. En estos casos, el implante se puede insertar mediante inyección en el tejido uretral o periuretral. Por tanto, un procedimiento típico implica inyectar el agente volumétrico con la ayuda de un cistoscopio en los tejidos alrededor del cuello de la vejiga **6** creando un aumento en el volumen del tejido, tal como se muestra en la inserciones fotográficas 9-11 en la FIGURA 2B y la posterior coaptación de la luz uretral. El implante añade volumen y ayuda a cerrar la uretra para reducir la incontinencia por estrés. La inyección puede repetirse normalmente anualmente para unos resultados óptimos. El producto se puede inyectar en aproximadamente una hora y media utilizando anestesia local.

[0124] En casos de reflujo ácido, se pueden usar los agentes volumétricos para tratar una deficiencia del esfínter pilórico. La enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD) implica la regurgitación de ácido gástrico del estómago **12** y otros contenidos en el esófago **13** o diafragma **14**. Un 70% de los episodios de reflujo se producen durante relajaciones espontáneas del esfínter esofágico inferior, o debido a una prolongada relajación después de la deglución. Un 30% se produce durante periodos de baja presión del esfínter. El síntoma principal es la acidez (30 a 60 minutos después de las comidas). Las manifestaciones atípicas del GERD incluyen: asma; tos crónica; laringitis; dolor de garganta; y dolor de pecho no relacionado con el corazón. GERD es una enfermedad duradera que requiere modificaciones en el estilo de vida así como intervención médica.

[0125] De esta manera, un aspecto de la presente invención abarca usar los agentes volumétricos/inyectables dados a conocer para añadir volumen y localizar la compresión en el esfínter esofágico inferior **15**. Por tanto, un procedimiento típico implica inyectar el agente volumétrico con la ayuda de un endoscopio en los tejidos alrededor del esfínter esofágico inferior **15** creando un volumen creciente de tejido, véase la FIGURA 3, y una posterior coaptación, normalizando la presión del esfínter. El implante añade volumen y ayuda a cerrar el esfínter para reducir el reflujo. La inyección se puede repetir anualmente para tener resultados óptimos. Se puede inyectar el producto en aproximadamente 45 minutos a una usando anestesia local.

4.3 Tratamiento de la disfunción eréctil

[0126] La disfunción eréctil (DE), o la incapacidad consistente de mantener una erección, se clasifica generalmente como: orgánica, psicógena, o ambas (orgánica y psicógena). La mayor parte de los casos en trastornos eréctiles en varones tienen un origen orgánico más que un origen psicógeno. La DE orgánica es el resultado de una dolencia fisiológica aguda o crónica, incluyendo etiologías endocrinológicas, neurológicas o vasculares. Aproximadamente, un 80% de los casos son secundarios a la enfermedad orgánica, un 70% de aquellos a anomalías arteriales o venosas. Además, la pérdida transitoria o la erección inadecuada afectan a varones de todas las edades.

[0127] De esta manera, un aspecto de la presente invención abarca el uso de los agentes volumétricos/inyectables dados a conocer para tratar la DE. Un procedimiento típico implica inyectar el agente volumétrico directamente en la fascia profunda **16** a lo largo de la longitud del *corpus cavernosum* **17** tal como se muestra en la FIGURA 4, que también muestra la uretra **18**, la vena dorsal superficial **19**, la vena dorsal profunda **20** y la arteria profunda **21**.

4.4 Tratamiento de las cuerdas vocales

[0128] Un aspecto de la presente invención abarca el uso de los implantes inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva como un agente volumétrico para inyecciones intracordales del generador de voz de la laringe cambiando la forma de esta masa de tejido blando.

4.5 Vehículos de administración de fármacos

[0129] La presente invención se refiere también a las composiciones y procedimientos para proporcionar la liberación controlada de agentes o medicamentos beneficiosos farmacéuticamente activos.

[0130] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva “uno” y “unos” significa uno o más

[0131] Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar las realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la técnica deben apreciar que los materiales y técnicas dados a conocer en los ejemplo que siguen representan las técnicas materiales descubiertas por los inventores que funcionan bien en la práctica de la

invención, y de esta manera se puede considerar que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deben, a la luz de la presente divulgación, apreciar que se pueden realizar muchos cambios en las realizaciones específicas que se dan a conocer y obtienen todavía un resultado del mismo tipo o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

5

Ejemplo 1: Materiales

[0132] Se emplearon en los Ejemplos los materiales descritos a continuación para ilustrar algunas realizaciones preferidas de la presente invención. Se pueden emplear también otros materiales similares.

10

[0133] Ácido glicólico. Glypure®, una forma muy purificada de ácido glicólico en la que las impurezas orgánicas e inorgánicas traza que se encuentra en la calidad técnica se han minimizado, se obtuvieron de Du Pont Chemical Solutions Enterprise. Glypure® es una disolución líquida transparente que contiene un 70% de ácido glicólico y un 30% de agua en el que la especificación total de la disolución de ácido es 70%-72% y el ácido libre típico es 64,1%-66,7%. Glypure® presenta un pH de 0,1 a 25°C (77°F) y una densidad de 1,25 g/cm³ a 26°C (79°F). En los ejemplos, Glypure® se diluye adicionalmente hasta 0,01%

15

[0134] Ácido poliláctico. PURASORB® PL, se obtuvo el ((3S-cis) 3,6-dimetil- 1,4-dioxano-2,5 diona del ácido poli l-láctico un homopolímero muy puro), de PURAC. PURASORB® PL es un sólido cristalino de color blanco, insoluble en agua, inodoro que tiene una densidad de 1,24 kg/l; un intervalo de viscosidad intrínseca de entre 3,5 – 4,5 dl/g en cloroformo a 25°C, final 3,62 dl/g un intervalo de peso molecular determinado por la viscosidad de entre 170.000 a 220.000 Dalton, final 172.000; una rotación óptica específica (en cloroformo a 20°C) de aproximadamente – 156,6°, un intervalo de punto de fusión de entre aproximadamente 170-200°C (determinado por la calorimetría de barrido diferencial (“DSC”), 10°C/min), final entre 178,0 – 190,1°C; y una entalpía de fusión (determinada mediante DSC, 10°C/min) de aproximadamente 86,5 J/g.

20

25

[0135] PURASORB® PL contiene <0,01% de disolvente residual (tolueno y acetato de etilo) tal como se determinó mediante cromatografía de gases head Space y <0,1% de monómero tal como se determinó mediante GC. Se determinó el contenido de agua mediante el procedimiento de Karl Fisher.

30

[0136] Hidroxipropilmetilcelulosa. La hidroxipropilmetilcelulosa (“HPMC”), un propilenglicol éter de metilcelulosa, está comercialmente disponible de numerosos vendedores. La HPMC obtenida de esta manera se secó normalmente durante aproximadamente 2 horas a 105°C.

35

[0137] D-Manitol. D-manitol, un polvo cristalino de color blanco, está comercialmente disponible de numerosos vendedores. El d-manitol empleado en los Ejemplos contenía una cantidad no inferior a 96,0% y no superior a 102,0% de C₆H₁₄O₆ calculado frente al producto químico seco. El D-manitol es fácilmente soluble en agua, soluble en disoluciones alcalinas, ligeramente soluble en piridina, muy soluble en etanol, y virtualmente insoluble en éter.

40

[0138] Fosfato sódico dibásico. El fosfato sódico dibásico puede ser en forma anhidra o hidratada (por ejemplo Na₂HPO₄ • 7H₂O y es una sal granular de color blanco o incolora. El Na₂HPO₄ empleado en los Ejemplos contenía una cantidad no inferior al 98% y no superior a 100,5% de fosfato sódico dibásico, calculada con referencia a un producto químico seco y era fácilmente soluble en agua y solo muy ligeramente soluble en etanol.

45

Ejemplo 2: Preparación de inyectables

[0139] Se usó el siguiente procedimiento general para preparar los inyectables descritos en los ejemplos.

50 Fase I: Preparación de las mezclas

[0140] Se pesaron PLA (1 kg) y se sometieron a un procedimiento de molienda en dos etapas. En primer lugar, las PLA (cristales gruesos de polímero de 1-PLA) se pulverizaron hasta un polvo de: ± 150/200 µm con una pérdida verificada de ± 5%, dando como resultado aproximadamente 950 g de polímero procesado utilizable. A continuación este polvo se micronizó en frío (a -80°C) en atmósfera de N₂ para obtener un polvo de microesferas con diámetros que variaban desde 40 µm a 80 µm y un diámetro medio de aproximadamente 60 µm mediante presión de N₂ gasificado filtrado en una relación de 0,20 µm observando una temperatura (crítica) de -80°C, aire SCFM a 70°F (21°C) y 100 PSIG (689,5 kPa), corriente (lb/h) a 700°F (382°C) y 200 PSIG (1379 kPa), con una pérdida verificada de ± 10%, que da como resultado aproximadamente 855 g de polímero procesado utilizable.

60

[0141] A continuación se prepararon las esferas con una técnica de alta emulsión para obtener las esferas de PLA hidrófobas. Las PLA molidas (± 855 g) se disolvieron en un recipiente de acero inoxidable (con el acabado interior en forma de espejo) en 10 l de CH₂Cl₂ (cloroformo). A esta mezcla, se añadieron 2,6 ml de NaCl 1,7 M y 2% de PVA (alcohol polivinílico) por 10 g de PLA (10% p/p de cloroformo/sodio) Esta se emulsificó sometiéndola a vortización vigorosamente durante cinco minutos para obtener las esferas hidrófobas. A continuación se sometió la mezcla producida en el vortizador a un sistema de sonido en sala acústica durante 10 minutos.

65

[0142] Se diluyeron 35 ml de ácido glicólico (0,1 ml) al 0,01% en 350 ml de agua desmineralizada biodestilada.

[0143] Se añadieron HPMC (414,750 g) y d-manitol (595 g) a 2 l de cloroformo y 5 l de agua (ppi) en atmósfera de N₂, se mezclaron y se emulsificaron vigorosamente en un vortizador, normalmente durante aproximadamente 15 minutos dependiendo del volumen, la altitud y las temperaturas.

[0144] El agente tensioactivo (monooleato de polioxoetilensorbitán (Tween 80) (22,5 g)) y estabilizantes de pH (agentes tamponantes – fosfato sódico dibásico (0,583 g), fosfato sódico monobásico (1,166 g) se combinaron en atmósfera de N₂ con 5 l de agua ppi y se mezclaron vigorosamente durante treinta minutos.

Fase II: Mezcla integral

[0145] Las anteriores cuatro disoluciones se vertieron en un tanque de calentamiento presurizado y se calentaron (en atmósfera de N₂) a 80°C para evaporar los disolventes. Se mantuvo una agitación vigorosa (700 rpm) durante 3 h a lo largo del procedimiento de calentamiento (aproximadamente un 95% del agua se evaporó y el residuo es una suspensión que se criocongeló durante la última etapa para eliminar sustancialmente toda el agua).

Fase III: Aislamiento del producto sólido

[0146] Se utilizó una unidad operativa PharmaSep® para las transferencia aseptica de todos los sólidos contenidos en la mezcla final y la eliminación de los medios fluidos de la mezcla, así como para el secado del producto sólido recogido mediante la aplicación de aire purgado/vacío para la recuperación de partículas secas. La unidad facilitó también el lavado de partículas y el enjuagado antes del secado. Tras la finalización del enjuagado, todas las microesferas capturadas se secaron mediante la aplicación simultánea de vacío y la introducción de aire seco. Las microesferas secas se retiraron a través de un tapón de descarga.

[0147] Específicamente, el residuo de microesfera/suspensión acuosa de la Fase II se introdujo a través de la entrada del puerto de alimentación a una velocidad óptima predeterminada (normalmente, aproximadamente 200 gramos por minuto) mientras que la unidad estaba vibrando. A fines de obtener un óptimo movimiento en el tamiz del producto, se ajustó el regulador de la unidad al punto máximo de peso del 100% y al punto mínimo de peso del 90% con el ángulo principal de control a 30 grados; con estos parámetros, la unidad obtiene una amplitud horizontal de 0,052 pulgadas (0,132 cm), una amplitud vertical de 0,104 pulgadas (0,264 cm), y un ángulo de fase de 34,7 grados en el tamiz del producto.

[0148] Se utilizó una criba superior, que tenía un tamiz de malla de 150 µm de material y una criba de 6 pulgadas (15,24 cm) para el producto que tenía un tamiz de malla de 25 µm de material. La velocidad del motor se fijó a 1.800 rpm. La vibración se mantuvo a lo largo de toda la etapa de secado.

[0149] Las microesferas sólidas se introdujeron en la unidad a través del orificio de alimentación a un ritmo óptimo predeterminado mientras que la máquina estaba vibrando. Las microesferas más grandes y agregados se recogieron en la malla superior y las microesferas con el tamaño que variaba de 40 µm a 80 µm se recogieron en la malla del producto. Las microesferas extrafinas, con tamaños menores de 40 µm se expulsaron junto con los medios a través del conducto de drenaje. Las microesferas recogidas en la malla del producto se enjuagaron 5 veces con 300 ml de agua bidestilada. Tras el enjuagado, las microesferas recogidas se secaron mediante la aplicación de vacío (22 pulgadas de mercurio; 74,5 kPa de mercurio) a la parte superior, y por debajo de la malla, en atmósfera de nitrógeno (100-299 ml/min)medidos mediante un caudalímetro)

[0150] El periodo de secado fue de 7-8 horas a temperatura ambiente. Se introdujo aire purgado seco (nitrógeno) para facilitar la expulsión de la humedad y del disolvente residual. Las microesferas extrafinas que pasaban a través de la malla del producto, durante la introducción de los sólidos y el periodo de secado, se recogieron mediante una membrana de filtración (tamaño del poro 0,45 µm), se secaron a vacío y se clasificaron. Se verificó la pérdida en entre 6-8%.

[0151] **Control del proceso:** para verificar el efecto del procedimiento de secado sobre las microesferas, se repartieron aproximadamente 1,6 litros de sólidos en 3 fracciones idénticas (3 lotes secundarios)

[0152] Análisis de las microesferas: cada lote secundario de microesferas se evaluó para establecer el comportamiento, el contenido de humedad, el tamaño de partículas, la morfología superficial, la densidad de la masa y el área superficial específica.

[0153] Se calculó el contenido de humedad usando un analizador de la humedad.

[0154] Se calculó la distribución del tamaño medio de las microesferas usando el calibrador láser.

[0155] Se calculó la superficie específica usando un Analizador BET.

[0156] Se comprobó la morfología superficial mediante el Microscopio Electrónico de Barrido

Fase IV: Embotellado, criocongelación y preparación del producto final

5

[0157] Se rellenaron viales (de vidrio de 7 mm/ diámetro 22) con 475, 74 mg del polvo seco a partir del Vibro Filter Dryer® y se cerraron con tapones de caucho especial las partes superiores, para productos inyectables (bromobutilo). A continuación se criocongeló el polvo durante 36 horas a -28°C, con una presión de vacío de 50 microbares, ajuste del eutéctico a 10°C. Dio como resultado un residuo seco uniforme de color blanco, que cubría aproximadamente el tercio inferior del vial. El lote de viales aprobado que contenía los inyectables liofilizados secos se selló con plástico (PVC) y un anillo de seguridad de aluminio, y a continuación se esterilizó con rayos gamma (λ).

Ejemplo 3: Formulaciones a modo de ejemplo

15 [0158] Un frasco liofilizado contenía:

COMPONENTES	Masa (mg)	%
Ácido glicólico (GA)	0,07	0,01
Ácido poliláctico (PLA)	200,00	40,81
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	118,33	24,14
D-manitol apirógeno	170,00	34,69
Estabilizante del pH (tampón fosfato sódico dibásico)	0,50	0,10
Tensioactivo (Tween 80)	1,20	00,24
Total	490,10	99,99

[0159] Se activó éste extemporáneamente con 5,5 ml de agua bidestilada para preparaciones inyectables para producir el siguiente inyectable

20

COMPONENTES	Masa (mg)	%
Ácido glicólico (GA)	0,07	0,0012
Ácido poliláctico (PLA)	200,00	3,34
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	118,33	1,98
D-manitol apirógeno	170,00	2,84
Estabilizante del pH (tampón fosfato sódico dibásico)	0,50	0,0083
Tensioactivo (Tween 80)	1,20	0,02
Agua bidestilada	5.500	91,82
Total	5.990,10	100,00

Ejemplo 4: Estudios clínicos y en animales

[0160] Se utilizaron los implantes inyectables y los agentes volumétricos en estudios con animales y en ensayos clínicos para determinar su eficacia y seguridad.

[0161] Se utilizó el siguiente procedimiento general para los estudios clínicos evaluando la lipodistrofia y los procedimientos cosméticos utilizando los agentes volumétricos inyectables y los implantes dados a conocer en la presente memoria descriptiva. Antes de la aplicación, se lleva a cabo una limpieza aséptica vigorosa de la zona que se va a tratar con jabón quirúrgico y yodo y se marca la zona que se va a tratar. Se emplean jeringuillas de 3 ml (por ejemplo, de tipo insulina) con agujas de calibre 26 (destruyéndose las agujas después del uso). Dependiendo del tipo de tratamiento, se puede aplicar un anestésico local o zonal. Por ejemplo, se puede usar anestesia local o bloquear la rama nerviosa (infiltrada por mucosa cutánea u oral) con lidocaína al 2% en agua para aliviar el dolor. El implante inyectable se inyecta con la aguja a un ángulo de entre 45° a 55° en los cuadrantes faciales designados. Se lleva a cabo un reflujo para corroborar que no se ha efectuado punción en los vasos sanguíneos. Los cuadrantes faciales se infiltran usando técnicas de "tunelización" (esto es, en el mismo momento en el que se está inyectando, se sustrae la aguja lentamente, creando un túnel en el que permanece el producto y "rejilla" (esto es, tunelización de manera entrecruzada. Se va a llevar a cabo una sobrecorrección táctil de aproximadamente el 10% al 20% con un masaje suave de la zona para difundir el producto regularmente. Inmediatamente después de la inyección, se aplica una bolsa de hielo durante 5 a 10 minutos para evitar la equimosis y/o un edema en la zona infectada.

Ensayos clínicos en animales

[0162] Se llevó a cabo un estudio en animales entre octubre de 2000 y febrero de 2001. Los animales utilizados fueron ratones de laboratorio (48), repartidos en 6 grupos de 8 ratones cada uno. Cada uno de los 8 ratones en los 6 grupos se inyectó en 4 zonas diferentes del cuerpo con una dosis de 0,2 cc de la fórmula constituida de los ácidos glicólico y poliláctico del Ejemplo 3. Posteriormente, cada grupo se dividió en 4 subgrupos con 2 ratones en cada grupo.

[0163] Se llevaron a cabo controles 3 días después del inicio del programa, y 15, 45 y 90 días más tarde. En cada periodo de control, se llevaron a cabo 8 biopsias en cada tejido. El objeto fue detectar reacciones tales como inflamación, fibrosis, encapsulación y absorción.

5

[0164] Las partes corporales designadas a tratar fueron la dermis; mucosa; pericondrio y cartílago (administración subpericóndrica y biopsia de ambas); tejido celular subcutáneo; músculo; periostio y hueso (administración en el subperiostio y estudios de ambas).

[0165] Todos los ratones se marcaron y etiquetaron de acuerdo con los estándares internacionales (BPC).

10

[0166] La respuesta tisular a la absorción del producto en la dermis, el tejido celular subcutáneo, la mucosa y el músculo fue mínima durante los primeros días, ya que el material corporal extraño se encontró en forma extracelular.

[0167] En un lapso más largo de tiempo la absorción se incrementó gradualmente, determinada por la forma intracelular del cuerpo extraño.

15

[0168] A medida que transcurría la reacción en el pericondrio y el cartílago, se encontraron datos positivos de la fagocitosis en el pericondrio y los tejidos adyacentes blandos. El cartílago estaba intacto en todos los cortes y no se registró absorción en ninguna de las células del cartílago.

20

[0169] En el periostio y el hueso, se observó que el cuerpo extraño (PLA), tardó más tiempo en presentar por sí mismo una forma intracelular en el periostio y los tejidos blandos. No se encontró material en la espícula ósea.

[0170] Como resultado de estas respuestas tisulares, se concluyó que la formulación de GA y PLA es una combinación bioabsorbible. La absorción tiene lugar lentamente debido a que el material extraño extracelular se encontró al final del periodo de 90 días. Se determinó la velocidad de absorción por la aparición del producto en la forma intracelular. Se encontró una concentración más elevada del producto durante un largo plazo, principalmente en los tejidos blandos (dermis, tejido celular subcutáneo, mucosa y músculo). En el pericondrio y periostio, la absorción tuvo lugar en un menor grado. No hubo absorción en el cartílago o el hueso.

25

[0171] La fórmula condiciona en primer lugar una respuesta inflamatoria aguda, y a largo plazo, se manifiesta en sí misma con una reacción crónica y de granulomatosis a gran escala.

Resultados de los ensayos clínicos con ácido glicólico en cobayas

35

[0172] En el ensayo preliminar, se utilizaron 39 cobayas para definir la concentración del producto para inyecciones intradérmicas. Todos los animales eran adultos y no se consideró el sexo. Se repartieron en 4 jaulas diferentes, conteniendo cada una 9, 10, 10 y 10 animales. Se disolvió el ácido glicólico en una disolución acuosa de propil glicólico qsp. Se llevaron a cabo evaluaciones después del 3º y 7º día.

40

[0173] A una dosificación de 0,1 ml al 0,1%, hubo necrosis tisular en el 3^{er} día y úlcera en el 7º día.

[0174] A una dosificación de 0,1 ml al 0,3% fue evidente un edema por hiperemia en el 3^{er} día, y epidermólisis y edema en el 7º día.

45

[0175] A una dosificación de 0,1 ml al 0,2%, hubo una moderada hiperemia y edema en el 3^{er} día, y tejido normal (regular) en el 7º día.

[0176] A una dosificación de 0,1 ml al 0,01%, el 405 de los animales mostró edema e hiperemia mínimos sin edema y sin hiperaemia en el 60% restante de animales.

50

[0177] En los resultados de los ensayos clínicos se concluyó que la dosificación aceptable de ácido glicólico varió entre 0,02% y 0,01%, siendo la última la dosis ideal.

55 Resultados de los ensayos clínicos con ácido glicólico en seres humanos:

[0178] Un grupo de 35 pacientes humanos recibió una aplicación intradérmica de 5 ml de ácido glicólico al 0,01% y no se registraron reacciones adversas en tejidos con respecto a sufrir hiperemia, edema o equimosis discreta. En comparación con los retinoides, que tienen una acción más intensa en cuanto a la síntesis de colágeno, y los efectos inmunoreguladores en los tejidos, el ácido glicólico presenta baja toxicidad local, no tiene efecto sistémico o acción comedogénica. (Personelli)

60

Resultado del tratamiento de la lipodistrofia facial en seres humanos:

[0179] Se llevaron a cabo también ensayos clínicos en seres humanos para establecer que los implantes inyectables dados a conocer en la presente memoria descriptiva son inocuos, seguros, bioabsorbibles, y se asimilan

65

fácilmente por el receptor (por ejemplo, pacientes con lipodistrofia facial) con resultados satisfactorios y duraderos.

[0180] Dosificación: Cada paciente recibió una dosis equivalente de 1 o 2 viales. Cada vial contenía 490,1 mg de producto criocongelado constituido con 5,5 ml de inyectable (agua desmineralizada y destilada) para un total por vial de 5.990,1 mg. Las zonas y dosificaciones aplicadas fueron las siguientes:

5

Lipodistrofia	Zona afectada	% de pérdida de grasa	Nº de sesiones	Dosis por lado	Zona inyectada
5 pacientes leves	Malar	10-20%	2	3-4 cc	Superficie intradérmica
12 pacientes moderados	Líneas profundas de la sonrisa, zona de Bichat	20-30%	3	4-5 cc	Superficial e intradérmica profunda
10 pacientes graves	Zona de Bichat, líneas profundas de la sonrisa, mandíbula interna, frontal temporal, malar temporal	30-50%	4	5-8 cc	Superficial e intradérmica profunda y subcutánea
5 pacientes muy graves	Zona de Bichat, líneas profundas de la sonrisa, mandíbula interna, frontal temporal, malar temporal, zigomática	50%	5	6-10 cc	Superficial e intradérmica profunda y subcutánea

[0181] Respaldo: Antecedentes clínicos completos del paciente, altura, peso, edad, estudio fotográfico frontal y lateral (antes y después de las sesiones de tratamiento), Doppler y biopsias.

10 **[0182]** Todos los procedimientos conformes con las BPC de la convención de Helsinki.

Resultados:

15 **[0183]** Después de la primera sesión, 26 pacientes presentaron un edema leve que duró menos de 12 horas, debido principalmente al efecto del anestésico (Lidocaína) así como a una respuesta a la presencia del cuerpo extraño y a la agresión mecánica a los tejidos debida a la aguja. Sólo 1 paciente presentó una equimosis unilateral leve.

20 **[0184]** Después de la segunda sesión, 11 pacientes presentaron un edema idiopático o artificial que no tuvo reacciones adversas, alergias o cualquier otro tipo de complicaciones.

[0185] Después de la tercera sesión, un edema idiopático estuvo presente en 8 pacientes, 1 paciente tuvo un edema moderado que se absorbió en 48 horas, 1 paciente presentó una equimosis leve.

Periodo después de la última sesión	Corrección del contorno facial	Reacciones adversas	Absorción %
30 días	75%	0	0
90 días	85%	0	2%
120 días	100%	0	3%
180 días	80%	0	10%

25

[0186] Como ejemplo, la recuperación del volumen mostró los siguientes resultados en un paciente:

Fecha anterior	Zona	Zona malar izquierda (mejilla)	Zona malar derecha (mejilla)
1 ^{er} tratamiento 14 de mayo de 2001	Epidermis	0,07 cm	0,05 cm
	Dermis	0,29 cm	0,22 cm
Fecha después del 3 ^o 02 de julio de 2001	Epidermis	0,08 cm (+0,01 cm)	0,07 cm (+0,02 cm)
	Dermis	0,33 cm (+0,04 cm)	0,30 cm (+0,08 cm)

30 **[0187]** Aunque se ha descrito la presente invención en términos de las realizaciones específicas, debe entenderse que los expertos en la técnica realizarán variaciones y modificaciones. De acuerdo con esto, únicamente deben colocarse en la invención las mencionadas limitaciones como aparecen en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un implante inyectable biodegradable que comprende un monómero de ácido glicólico y partículas que comprenden un polímero de ácido poliláctico, u otro polímero que comprende unidades de repetición de ácido
5 láctico, en el que las partículas tienen un diámetro de entre 20 μm a 120 μm .
2. Un implante de la reivindicación 1, en el que las partículas tienen un diámetro de entre 40 μm a 80 μm .
3. Un implante de la reivindicación 1 o 2, en el que el implante comprende una suspensión de las
10 partículas en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. Un implante de la reivindicación 3, en el que el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende agua, solución salina, almidón, hidrogel, polivinilpirrolidona, polisacáridos, éster de ácido hialurónico, o plasma.
- 15 5. Un implante de la reivindicación 3 o 4, en el que el polímero está presente en una concentración de entre 30 mg a 40 mg de polímero por 100 ml del vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Un implante de la reivindicación 3, 4 o 5, en el que el ácido glicólico (GA) está presente en una concentración de entre 1,8 μg a 18,2 μg de GA por 100 ml del vehículo farmacéuticamente aceptable.
20
7. Un implante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende un agente gelificante.
8. Un implante de la reivindicación 7, en el que el agente gelificante comprende un derivado de celulosa o un ácido o éster farmacéuticamente aceptable.
25
9. Un implante de la reivindicación 8, en el que el agente gelificante comprende hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, ácido hialurónico sintético, éster de ácido láctico, carmelosa de sodio o éster de ácido caproico.
- 30 10. Un implante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende un tensioactivo.
11. Un implante de la reivindicación 10, en el que el tensioactivo comprende un polioxietilensorbitán, un polisorbato o ácido plurónico.
- 35 12. Un implante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que dicho polímero comprende un homopolímero de ácido láctico, tal como un ácido poli-L-láctico o un ácido poli-D,L-láctico
13. Un implante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el que dicho polímero comprende un copolímero de ácido láctico, tal como un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico, y opcionalmente comprende
40 unidades de repetición capaces de formar reticulaciones.
14. Un implante de la reivindicación 13 en el que el copolímero comprende al menos una unidad de repetición de lactona.
- 45 15. Un implante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que dicho polímero tiene una viscosidad intrínseca de entre 3,5 a 3,8 dl/g.
16. Un implante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que dicho polímero tiene un peso molecular de entre 150.000 a 220.000 Daltons.
50
17. Un implante de la reivindicación 16 en el que dicho polímero tiene un punto de fusión en el intervalo de 170 a 200°C.
18. Un implante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende un agente crioprotector.
55
19. Un implante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende un agente tamponante.
20. Un implante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la forma de:
 - 60 (i) una jeringuilla estéril precargada lista para el uso
 - (ii) una suspensión estéril en un vial, o
 - (iii) un polvo liofilizado
21. Un implante de la reivindicación 20 en la forma de dicho polvo liofilizado que comprende entre 0,002%
65 y 0,02% de ácido glicólico en peso, y/o comprende entre 36% y 45% de polímero en peso.

22. Un implante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que se proporciona el implante en una jeringuilla precargada de doble compartimento, en la que un compartimento contiene un polvo criocongelado del implante y el otro compartimento contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 23. Un implante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además un medicamento.

24. Un implante de la reivindicación 23 en el que el medicamento comprende un péptido, un agente de regeneración tisular, un anestésico, un antibiótico, un esteroide, fibronectina, una citocina, un factor de crecimiento, 10 un analgésico, un antiséptico, alfa, beta, o gamma interferón, eritropoyetina, glucagones, calcitonina, heparina, interleucina-1, interleucina-2, filgrastima, ADNc, ADN, proteínas, péptidos, HGH, hormona luteneizante, factor natriurético atrial, Factor VIII, Factor IX, u hormona estimuladora del folículo.

25. Un implante de la reivindicación 24 en el que el medicamento comprende un anestésico seleccionado 15 entre lidocaína, xilocaína, novocaína, benzocaína, prilocaína, ripivacaína y propofol.

26. Un procedimiento para preparar un implante inyectable biodegradable que comprende:

- a) pulverizar un polímero que comprende unidades de repetición de ácido láctico en un primer polvo;
- 20 b) micronizar en frío el primer polvo para formar partículas que tengan un diámetro medio de entre 40 µm a 80 µm;
- c) formar una emulsión que comprenda las partículas;
- d) obtener una disolución que comprende ácido glicólico;
- e) mezclar dicha emulsión y disolución durante el calentamiento para obtener una suspensión acuosa;
- f) secar la suspensión acuosa para obtener un segundo polvo; y
- 25 g) liofilizar el segundo polvo.

27. Un procedimiento de la reivindicación 26 en el que el implante tiene las características de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 25.

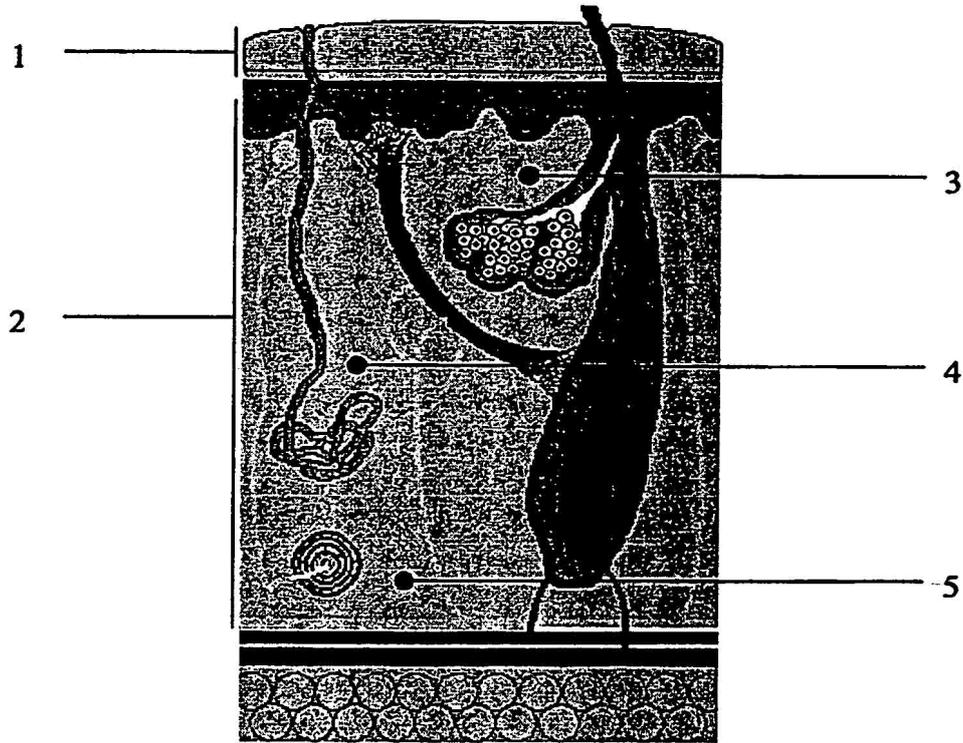


FIG. 1

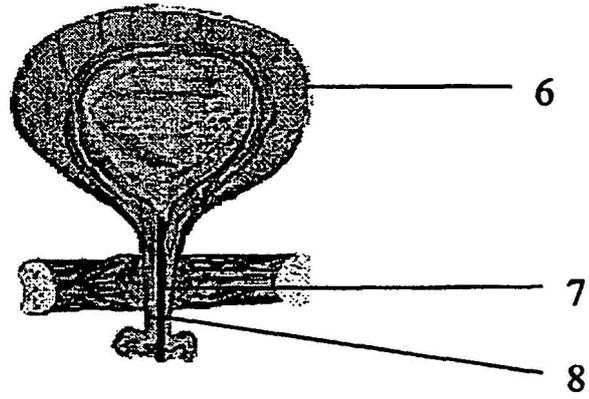


FIG. 2A

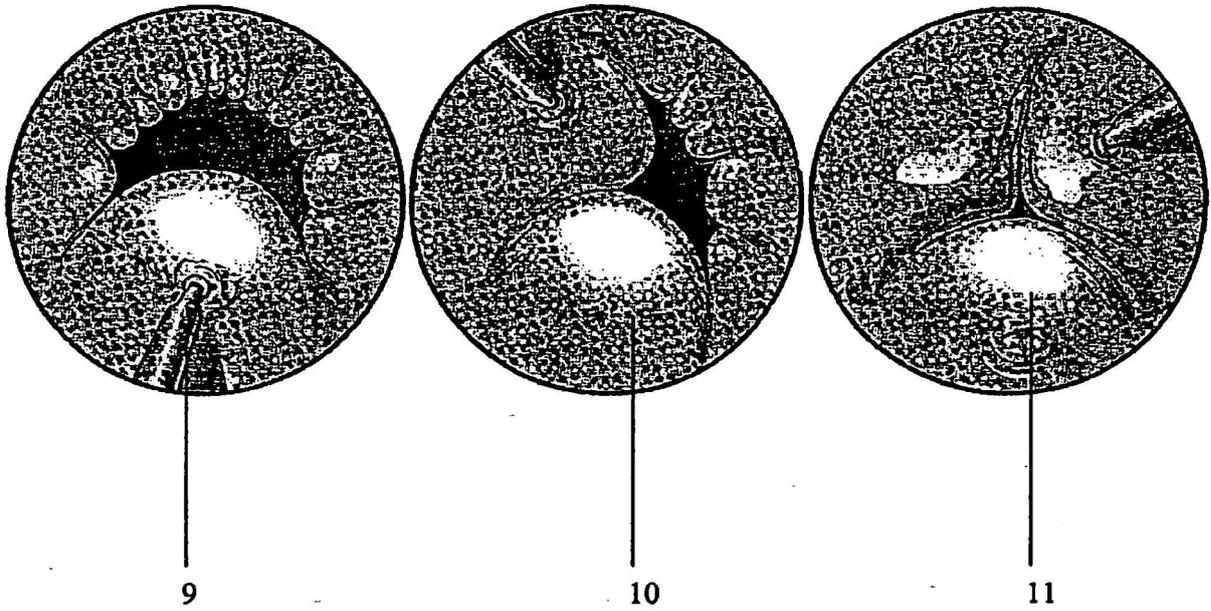


FIG. 2B

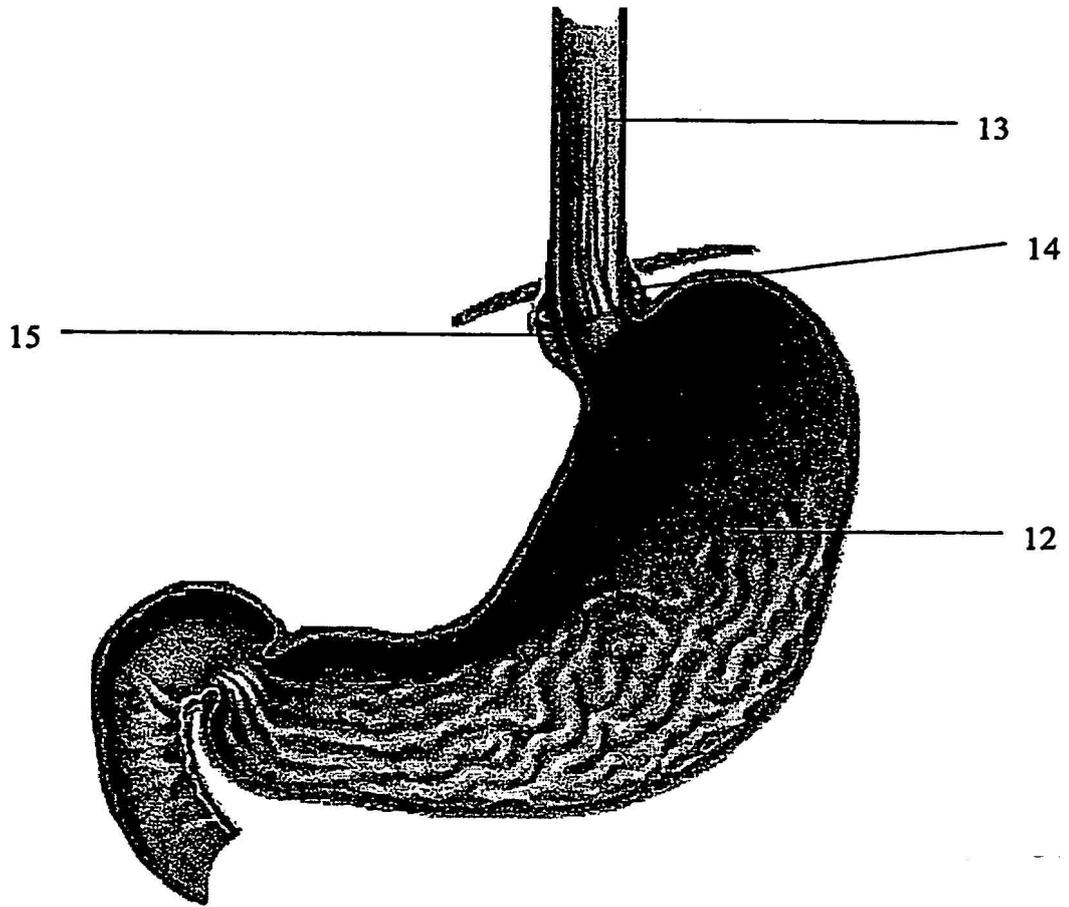


FIG. 3

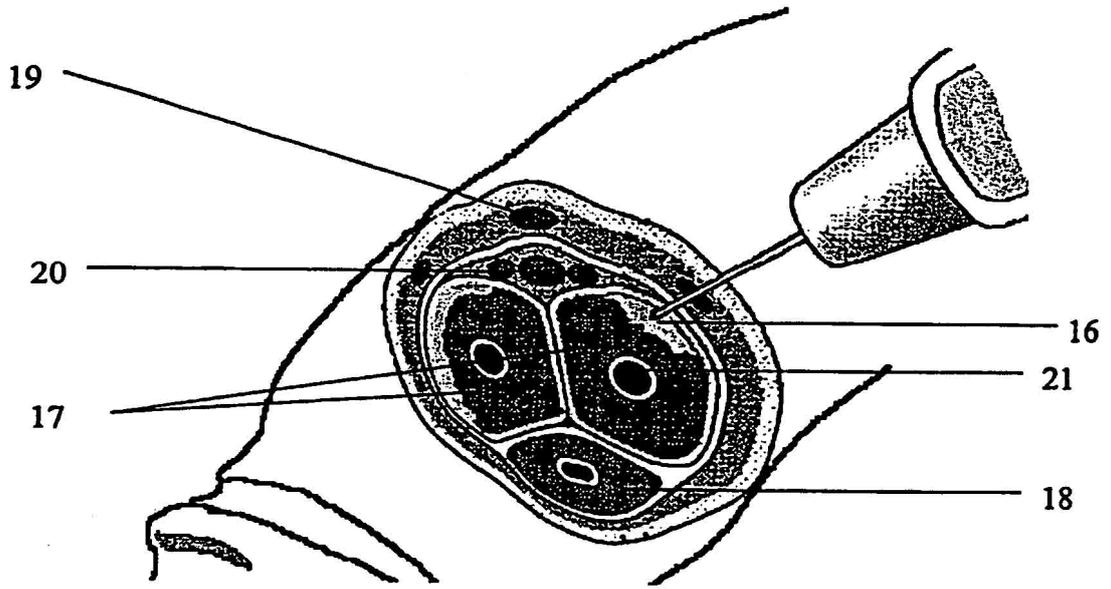


FIG. 4