

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 850**

51 Int. Cl.:

A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/02 (2006.01)
A61L 27/20 (2006.01)
A61L 27/50 (2006.01)
A61L 27/52 (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2007 E 07705634 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 1986599**

54 Título: **Biomaterial e implante inyectable que lo contiene, su método de preparación y su uso**

30 Prioridad:

24.02.2006 FR 0601657

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.02.2014

73 Titular/es:

**CUTANEA LIFE SCIENCES, INC. (100.0%)
656 Swedesford Road, Suite 320
Wayne, PA 19087, US**

72 Inventor/es:

**GOUCHET, FRANK;
GRANDMONTAGNE, BERNARD y
LAUGIER, ELISABETH**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 444 850 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

Biomaterial e implante inyectable que lo contiene, su método de preparación y su uso

La presente invención reivindica la prioridad del documento FR 06 01657, presentado el 24 de febrero de 2006, cuyo contenido se incorpora en la presente como referencia.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de los biomateriales para la implantación en el cuerpo humano o animal. Más en concreto, la presente invención se refiere a un biomaterial implantable, que comprende quitina y/o quitosano. El biomaterial de esta invención está en forma de un gel y puede inyectarse, en particular, por la vía subcutánea o intradérmica, para formar un implante. Este implante tiene la ventaja de ser biorreabsorbible.

10 **Antecedentes de la invención**

Los expertos en la técnica está familiarizados con diversos implantes inyectable. Por ejemplo, los geles de silicio (o los aceites de silicio) son muy conocidos, pero estos geles tienen el inconveniente de no ser biodegradables. Además, a menudo el silicio provoca una inflamación crónica, la formación de granulomas e, incluso, reacciones alérgicas retardadas. Las suspensiones de colágeno también se han utilizado mucho a lo largo de los últimos diez años. Sin embargo, el colágeno en general es de origen bovino, lo cual no resulta deseable para la salud y, en general, está sujeto a requisitos reguladores adicionales. También se han indicado intentos de reimplantar células grasas retiradas de los propios pacientes. Sin embargo, la duración del efecto de relleno generalmente es menor de lo que los pacientes desearían.

El documento WO 02 40072 se refiere a una composición cosmética para su uso como relleno para el aumento de tejido blando y la cirugía reconstructiva.

Se han utilizado otros implantes, que comprenden una disolución de colágeno o gelatina que incluye, en suspensión, microesferas de poli(metacrilato de metilo) (PMMA) que tienen un diámetro de 20 a 40 μm . Sin embargo, el PMMA no es biodegradable y la disolución de colágeno o gelatina generalmente se deriva de fuentes bovinas.

El documento EP 0 969 883 describe un gel implantable que incluye microesferas de L-PLA (poli(ácido láctico)) con un diámetro de 20 a 40 μm suspendidas en un gel de carboximetilcelulosa (CMC). Este gel es inyectable y puede suministrarse en una jeringa estéril. Este producto muestra una eficacia aceptable, pero puede presentar una mala facilidad de inyección (puede producirse una obturación de la aguja de pequeño diámetro necesario) y una biodegradación que sea demasiado lenta para algunas de las aplicaciones deseadas. Las partículas tienen una tendencia a agregarse en el envase, en particular en una jeringa, lo cual hace que las inyecciones sean dificultosas y conduce a unos resultados no constantes. De hecho, en pacientes puede observarse una distribución no homogénea de las partículas en el área de la inyección. Por tanto, no se logra el resultado estético esperado, y se advierten áreas sobrecargadas con partículas, a veces adyacentes a áreas sin partículas. El tiempo de reabsorción muy largo del PLA (que tiene un alto peso molecular) puede ser de varios años, lo cual también puede conducir a reacciones inflamatorias a largo plazo.

Por tanto, existe una necesidad real de nuevos biomateriales que no tengan los inconvenientes de la técnica anterior y, en particular, de biomateriales que sean útiles como materiales de relleno inmediato, capaces de generar fibrosis y también capaces de ser reabsorbidos para evitar reacciones inflamatorias crónicas o rechazo a largo plazo.

Sumario de la invención

Los inventores han descubierto un biomaterial que satisface esta necesidad, que comprende una composición inyectable, preferiblemente en forma de un gel de quitina o quitosano, tal como, por ejemplo, un gel de glutamato de succinoquitosano, que incluye preferiblemente partículas en suspensión en la composición, comprendiendo dichas partículas quitina y/o quitosano. El biomaterial de la invención es biorreabsorbible, y cuando las partículas están en suspensión también son biorreabsorbibles. El tiempo de reabsorción del gel puede ser diferente del tiempo de reabsorción de las partículas.

Según la invención, el biomaterial de la invención produce un efecto de relleno, que resulta del volumen inyectado de la composición. Un objetivo importante del biomaterial de la invención es inducir la fibrosis y la formación de tejido, en especial neotejido (dermis).

Descripción de las figuras

La figura 1 es una fotografía que muestra la distribución de las partículas de quitina para un gel de glutamato de succinoquitosano que contiene 1% de partículas de quitina. La fotografía del biomaterial según la invención, tomada utilizando un microscopio óptico OLYMPUS®, confirma que las partículas se distribuyen de modo homogéneo a través del gel, permaneciendo en suspensión de forma natural debido a las propiedades tensioactivas del quitosano, sin necesidad de más tensioactivos.

Descripción detallada de la invención

La fibrosis es inducida por el biomaterial, lo cual significa por la composición y por las partículas presentes en el biomaterial de la invención. Cuando el biomaterial se inyecta, se percibe como un cuerpo extraño y el cuerpo responde a este ataque mediante una hiperplasia del tejido conectivo, con la proliferación de fibroblastos que se desarrollan a partir del colágeno (neocolagénesis). La reacción de fibrosis inducida por la inyección del biomaterial de la invención puede producirse entre 15 días y 3 semanas después de la inyección.

La inducción de la fibrosis mediante la inyección del biomaterial de la invención pretende crear tejido de relleno natural que reemplace al biomaterial cuando este se reabsorba. Por tanto, resulta deseable que las partículas, que pueden considerarse que son principalmente responsables de la inducción de la fibrosis, se reabsorban cuando ya no cumplan su función de inducir la fibrosis, preferiblemente dentro de un periodo de 1 a 6 meses.

Así, el biomaterial según la invención, en parte debido a la naturaleza de su composición y en parte debido a la presencia de partículas, propone una solución técnica para los pacientes que necesitan un material de relleno implantable, y la biodegradación del producto y el tiempo de reabsorción del biomaterial puede adaptarse a las necesidades específicas de los pacientes, por ejemplo, ajustando la cantidad de partículas en la composición, evitando así los inconvenientes de los productos de la técnica anterior.

La inyección de una gran cantidad del biomaterial de la invención en una única inyección puede no ser el método óptimo para tratar pacientes que necesiten dicho biomaterial, puesto que el aumento del tejido (por ejemplo, dermis) puede no depender de la cantidad de biomaterial inyectado en una única inyección; puede preferirse realizar varias inyecciones, que pueden tener un intervalo de unas pocas semanas, por ejemplo, dos meses. El objetivo de esta realización es dejar que el biomaterial se reabsorbe casi totalmente antes de inyectar nuevo biomaterial.

En la presente invención, la facilidad de inyección significa la facilidad de inyección del biomaterial; en general, la facilidad de inyección puede ser una función de la viscosidad y otras propiedades reológicas del biomaterial y del tamaño de las partículas incluidas dentro del biomaterial y del diámetro de la aguja de la jeringa. Quitina significa un polisacárido lineal de beta-1.4-N-acetil-D-glucosamina. Quitosano significa un polisacárido lineal compuesto de N-acetil-D-glucosamina (unidad acetilada) y D-glucosamina (unidad desacetilada) con enlaces beta-1.4 enlazadas distribuidas aleatoriamente. El grado de desacetilación del quitosano puede ser determinado mediante espectroscopía de RMN.

Un derivado de quitosano significa cualquier sal de quitosano o quitosano derivado de un ácido, glicolato de quitosano, lactato de quitosano, succinato de quitosano, hidroxialquilquitosano, acetato de quitosano, glutamato de quitosano y, más preferiblemente, glutamato de succinoquitosano.

Según una realización preferida de la invención, el biomaterial de la invención comprende o consiste en una composición de polisacáridos biorreabsorbible inyectable, preferiblemente en forma de un gel, que incluye partículas reabsorbibles en suspensión dentro de la composición, comprendiendo dichas partículas quitina y/o quitosano.

En una realización, el polisacárido es quitosano o uno de sus derivados, que tiene preferiblemente un grado de desacetilación de aproximadamente 30% a aproximadamente 95%, preferiblemente de aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, más preferiblemente de aproximadamente 75% a aproximadamente 85%, aún más preferiblemente de aproximadamente 80% a aproximadamente 85%, y lo más preferiblemente de aproximadamente 85%.

De forma ventajosa, el peso molecular del quitosano o del derivado de quitosano de la composición de gel, o utilizado para fabricar las partículas de quitina o quitosano, es de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 500.000 D, preferiblemente de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 100.000 D, más preferiblemente de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 80.000 D.

Según una realización, el biomaterial incluye en su composición de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%, preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en p/p, más preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 12% en p/p, aún más preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, lo más preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en p/p del polisacárido que es un quitosano o un derivado de quitosano. En una realización específica, cuando el polisacárido es un derivado de quitosano, la composición del biomaterial puede incluir de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% del polisacárido. Según una realización particularmente preferida, el derivado de quitosano es glutamato de succinoquitosano.

Según una realización, el biomaterial de la invención comprende una composición de polisacáridos biorreabsorbible inyectable, en el que el polisacárido es glutamato de succinoquitosano. De forma ventajosa, el glutamato de succinoquitosano tiene un grado de desacetilación de aproximadamente 30% a aproximadamente 95%, preferiblemente de aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, más preferiblemente de aproximadamente 75% a aproximadamente 85%, aún más preferiblemente de aproximadamente 80% a aproximadamente 85%, y lo más preferiblemente de aproximadamente 85%. Según una realización, el glutamato de succinoquitosano tiene un peso

- molecular de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 500.000 D, preferiblemente de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 100.000 D, más preferiblemente de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 80.000 D. Según una realización, la composición comprende de aproximadamente 0,1% al 20%, preferiblemente del 1% al 10%, más preferiblemente del 1% al 5% en p/p de glutamato de succinoquitosano en peso de la composición total.
- 5 De forma ventajosa, el biomaterial de la invención es un gel. El glutamato de succinoquitosano puede derivarse de quitosano de origen animal o vegetal. De forma ventajosa, el glutamato de succinoquitosano empleado para fabricar el biomaterial de la invención se deriva de quitosano de calidad GMP.
- En otro aspecto preferido de la invención, el biomaterial es un gel de quitosano o de un derivado de quitosano que incluye partículas de quitina.
- 10 Según la realización más preferida de la invención, el biomaterial es un gel de glutamato de succinoquitosano, que incluye partículas de quitina en suspensión dentro del gel.
- Según una realización, el quitosano utilizado para fabricar el biomaterial de la invención puede ser de origen animal o vegetal. El uso de un quitosano de origen animal, y más en concreto, de crustáceos (cáscaras de gambas) o calamar, tiene una ventaja económica. El uso de un producto de origen vegetal, y más concretamente fúngico, en general es más apreciado por los consumidores. Así, según una realización preferida, el quitosano empleado en el biomaterial de la invención se extrae de hongos, tales como, por ejemplo, cepas de mucorales, *Mucor racemosus* y *Cunninghamella elegans*, *Gongronella butleri*, *Aspergillus niger*, *Rhizopus oryzae*, *Lentinus edodes*, *Pleurotus sajocaju*, más preferiblemente *Agaricus bisporus*. Según otra realización, el quitosano se produce a partir de dos levaduras, tales como, por ejemplo, *Zygosaccharomyces rouxii* y *Candida albicans*.
- 15 Según una realización concreta de la invención, las partículas incluidas dentro del biomaterial de la invención contienen o consisten fundamentalmente en quitina y/o quitosano, que son de origen animal o vegetal. Las partículas también pueden estar fabricadas o pueden incluir una mezcla de quitina y quitosano. Según una realización, estas partículas pueden consistir solo de quitina o solo de quitosano. Según una realización, el quitosano empleado para fabricar las partículas puede tener un grado de desacetilación de aproximadamente 30% a aproximadamente 95%, preferiblemente de aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, más preferiblemente de aproximadamente 75% a aproximadamente 85%, aún más preferiblemente de aproximadamente 80% a aproximadamente 85%, y lo más preferiblemente de aproximadamente 85%. De forma ventajosa, el quitosano utilizado para fabricar las partículas de la invención puede ser de calidad GMP. Según una realización preferida, las partículas son de quitina obtenida mediante la reacetilación de un quitosano de calidad GMP. Según una realización preferida, el biomaterial de la invención está fundamentalmente exento de endotoxinas. Según otra realización, el biomaterial incluye partículas de quitina desproteinizadas fundamentalmente exentas de endotoxinas.
- 20 Según una realización, las partículas incluidas dentro del biomaterial de la invención tienen un tiempo de reabsorción de 1 a 6 meses. Según una realización, las partículas que solo contienen quitina tienen un tiempo de biorreabsorción de 1 a 3 meses, y las partículas que solo contienen quitosano tienen un tiempo de biorreabsorción de 1 a 4 meses.
- 25 Según otra realización de la invención, la cantidad de partículas en el biomaterial de la invención puede ser de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en p/p, preferiblemente del 1% al 5% en p/p, más preferiblemente del 1% al 2% en p/p.
- La cantidad de partículas incluidas dentro del biomaterial de la invención puede depender de la aplicación final del biomaterial y del efecto deseado.
- 30 Según una realización preferida, el biomaterial de la invención es un gel de quitosano o de un derivado del quitosano, que incluye del 1% al 5% de partículas de quitosano, o del 1% al 5% de partículas de quitina. Según otra realización, el biomaterial de la invención es un gel de un derivado del quitosano, que incluye del 1% al 2% de partículas de quitina. En una realización particularmente preferida, el biomaterial de la invención es un gel que consiste fundamentalmente en un derivado del quitosano y agua, con partículas de quitina y/o quitosano suspendidas en el gel, en el que el gel está sustancialmente exento de cualquier otro agente potenciador de la formulación, tales como plastificantes, tensioactivos, modificadores de la viscosidad y similares.
- 35 Según otra realización de la invención, las partículas incluidas dentro del biomaterial de la invención tienen un diámetro medio de aproximadamente 3 a 150 μm , preferiblemente de 5 a 40 μm . Según una realización, el diámetro medio de las partículas es de 3 a 12 μm , y preferiblemente de 5 a 10 μm . Según otra realización, el diámetro medio de las partículas es de 10 a 32 μm . Preferiblemente, las partículas son microesferas.
- 40 Además, estas partículas biorreabsorbibles en suspensión en el biomaterial de la invención deben tener un diámetro tal que la facilidad de inyección del producto utilizando agujas 27G (o incluso 30G) siga siendo satisfactoria.
- 45 Según una realización, las partículas de quitina y/o quitosano se obtienen a partir de cristales de quitina o quitosano, que tienen una granulometría media al principio de 200 a 300 μm . La granulometría se reduce mediante cualquier técnica adecuada conocida por los expertos en la técnica que disminuya el tamaño de partícula de las partículas, tal como, por ejemplo, pero sin limitarse a secado por pulverización o micronización, opcionalmente repetido más de
- 50
- 55

una vez. Estas partículas después pueden someterse a una serie sucesiva de micronizaciones, evitando la criomicronización, que a veces daña la integridad de las moléculas micronizadas. Posteriores etapas de tamizado eliminan las partículas que tienen una granulometría que sea demasiado grande o demasiado pequeña.

5 Según una realización, las partículas de la invención no contienen poli(ácido metacrílico) y/o sus derivados de éster que contienen grupos hidroxilo, poliacrilamida, polimetacrilamida, poli-N-vinil-2-pirrolidona, poli(alcohol vinílico).

Según otra realización, las partículas no son compuestas, sino que están formadas por un único ingrediente, que preferiblemente es quitina.

Según una realización ventajosa, el biomaterial de la invención tiene un pH que es compatible con un uso dermatológico, preferiblemente un pH entre 6,5 y 7,5, y de forma ideal entre 6,8 y 7,2.

10 Según otra realización de la invención, la densidad del biomaterial de la invención es comparable con la de las partículas, preferiblemente entre 0,95 y 1,20, y de forma ideal entre 1,00 y 1,10.

15 Las partículas pueden ser mantenidas en suspensión por la viscosidad del gel que contiene las partículas, el efecto tensioactivo natural de la quitina y el quitosano, y también por el tamaño pequeño de las partículas y el hecho de que su densidad sea más o menos igual a la del gel. Esta homogeneidad de la densidad, las propiedades tensioactivas de la quitina y el quitosano, y el pequeño tamaño de partícula asegura una homogeneidad satisfactoria del gel, evitando la formación de grumos que puedan bloquear las agujas finas, y evitando la necesidad de otros agentes modificadores de la formulación, tales como plastificantes, tensioactivos, y modificadores de la viscosidad.

20 La invención también detalla un proceso para fabricar un biomaterial que comprende una composición de polisacáridos biorreabsorbible inyectable que contiene partículas de quitina y/o quitosano reabsorbibles en suspensión, implicando dicho proceso unas etapas en las que el quitosano o el derivado de quitosano con un grado de desacetilación de aproximadamente 30% a aproximadamente 95%, preferiblemente de aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, más preferiblemente de aproximadamente 75% a aproximadamente 85%, aún más preferiblemente de aproximadamente 80% a aproximadamente 85%, y lo más preferiblemente de aproximadamente 85% se disuelve, seguido de la adición sucesiva de ácido glutámico y después anhídrido succínico, y una neutralización. La adición de partículas que contienen quitina y/o quitosano con agitación puede realizarse en diversas etapas del proceso, por ejemplo, antes o después de la adición del ácido glutámico o al final del proceso.

25 Durante la etapa de neutralización, el pH de este biomaterial se ajusta entre 6,5 y 7,5, de forma ideal entre 6,8 y 7,2, mediante la adición de una base, tal como hidróxido de sodio o trietanolamina.

30 El biomaterial resultante puede no verse afectado por el pH o la temperatura. Esto último tiene un interés particular, porque significa que el producto permanece estable cuando se conserva a temperatura ambiente.

El proceso de fabricación según la invención preferiblemente también incluye una etapa de esterilización, tal como una etapa que implique la esterilización por irradiación o por vapor, por ejemplo.

35 Según una realización de la invención, la quitina y el quitosano utilizados para la fabricación del biomaterial de la invención y/o las partículas proceden de una fuente, que preferiblemente es quitosano de calidad GMP. Según otra realización, el proceso de fabricación de las partículas de quitina suspendidas en el biomaterial emplea quitina obtenida mediante la reacetilación de un quitosano de calidad GMP. Según una realización de la invención, la quitina utilizada en el proceso de fabricación de la composición y/o de las partículas está fundamentalmente exenta de proteínas.

40 La invención también se refiere a un dispositivo médico que contiene dicho biomaterial. Según una realización específica del dispositivo médico, dicho biomaterial está listo para utilizar en una jeringa estéril.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para un tratamiento de reparación estético, en el que dicho biomaterial se inyecta por una vía subcutánea o intradérmica para rellenar una cavidad de la cara o del cuerpo en seres humanos o animales. De modo más específico, una aplicación principal de la invención es la reconstrucción facial para pacientes que padecen lipoatrofia, en particular los pacientes que tienen el virus del VIH.

45 La lipoatrofia se caracteriza por una atrofia del tejido adiposo subcutáneo. En la cara, la atrofia de las almohadillas de grasa de las mejillas produce este cambio morfológico tan característico. Estas almohadillas de grasa están situadas en la región media de la mejilla con diversas extensiones hacia la región facial que pueden verse afectadas por la atrofia bastante marcada del tejido graso. En particular, la pérdida principal puede observarse en la extensión del seno, lo cual da una expresión hundida a la cara, aunque muy a menudo también se observa un hundimiento característico de la región temporal. Esta atrofia viene acompañada muy a menudo por una atrofia del tejido adiposo retroorbital, lo cual produce enoftalmia que exacerba aún más el deterioro facial. La lipoatrofia produce un aspecto físico mórbido o enfermo muy degradante en los pacientes que, paradójicamente, tienden a tener un estado inmunológico y virológico satisfactorio.

50 Por esta razón, los pacientes inconscientes de la eficacia de la terapia triple pueden considerar solo los efectos

destruivos sobre su aspecto físico y pueden no pensarse dos veces el hecho de poner en peligro su tratamiento, dejando de tomar el tratamiento de forma adecuada o, al menos, recibiéndolo con mucho temor y desesperación.

Otro objeto de la invención es el uso de dicho biomaterial como un implante inyectable en un tratamiento estético, para rellenar arrugas, líneas finas, depresiones de la piel, cicatrices del acné y otras cicatrices.

5 Otro sujeto de la invención es un método de tratamiento estético para rellenar una cavidad en la cara o el cuerpo humano, que puede implicar varias inyecciones sucesivas de dicho biomaterial, en particular en el caso de la lipatrofia, por el cual a cada inyección le puede seguir un masaje de la superficie de la piel sobre el área de inyección.

10 Otro sujeto de la invención es el uso de dicho biomaterial para rellenar las cavidades de las encías o como relleno gingival.

15 Otro sujeto de la invención es el uso de dicho biomaterial para fabricar un dispositivo médico dirigido a ser implantado en personas que padecen incontinencia urinaria por estrés aislada o en asociación con otras formas de incontinencia. Por tanto, dicho biomaterial se emplea para rellenar un esfínter uretral defectuoso que se produce en 10% al 15% de las mujeres activas que padecen un síndrome de incontinencia urinaria. En la presente ausencia de cualquier tratamiento satisfactorio, este gel de partículas puede desempeñar un papel especial como tratamiento altamente no invasivo, comparado con los procedimientos quirúrgicos disponibles en la actualidad. Este método no es agresivo, es reproducible, no tiene efectos secundarios y solo implica una anestesia local, seguida de una inyección parauretral del gel de partículas a través de la pared vaginal o por encima de la uretra entre la uretra y el hueso púbico (una inyección de aproximadamente 1 a 4 cc).

20 La invención se entenderá mejor tras leer los siguientes ejemplos detallados, que ilustran, de una manera no limitante, realizaciones concretas de la invención.

Ejemplo 1: Gel que contiene 4% de quitosano (en p/p) (no según la invención)

25 Se disuelve quitosano, procedente de crustáceos GMP, con un grado de desacetilación del 85%, una viscosidad intrínseca de aproximadamente 150 cps (en una disolución de ácido acético al 1%), en agua purificada. Se añade ácido glutámico en una cantidad estequiométrica (según DDA) a la disolución que, después de 15 a 20 minutos, produce glutamato de quitosano. Entonces se añade anhídrido succínico (en la misma cantidad que el ácido glutámico), produciendo un gel en forma de glutamato de succinoquitosano. El pH del gel se ajusta a 6,8-7,2 con hidróxido de sodio. El gel después se filtra a través de un filtro de 160 μm para eliminar cualquier posible partícula no deseada. Entonces se añade agua purificada para obtener una concentración al 4% de quitosano puro en el gel. El gel obtenido tiene una viscosidad de aproximadamente 2500 cps, y fue fácil de inyectar a través de una aguja de calibre 30. No es sensible al pH ni a la temperatura.

Ejemplo 2: Gel que contiene 2% de quitosano, en el que existen 1% de microesferas de quitina (en p/p) en suspensión

35 Se prepara un gel de la misma forma que en el ejemplo 1, excepto por la concentración, que se ajusta al 2% de quitosano puro (en p/p). De modo simultáneo, se disuelve quitosano en una disolución de ácido acético al 1%, y se añade etanol en una proporción del 30% de la disolución final. Entonces se emplea un secador por pulverización de tipo Büchi para obtener microesferas de quitosano, con una granulometría de 5 a 13 μm . Estas microesferas se vierten en una disolución de ácido acético (la cantidad estequiométrica del ácido acético se calcula según DD, para que pueda reacetilar del 25% al 30% del polímero, para obtener una acetilación final mayor que 50%). Las microesferas de quitina resultantes después se incorporan en el gel para obtener 1% de microesferas (en p/p). La suspensión coloidal final tiene una viscosidad de aproximadamente 3500 cps, que hace que sea fácil de inyectar a través de una aguja de calibre 27, y no es sensible al pH ni a la temperatura.

Ejemplo 3: Gel que contiene 5% de quitosano, en el que existen 1% de partículas micronizadas de quitina (en p/p) en suspensión

45 Se prepara un gel de la misma forma que en el ejemplo 1, excepto por la concentración, que se ajusta al 5% de quitosano puro (en p/p). Se obtiene quitina genuina del suministrador de quitosano GMP. La granulometría de este polvo era de 200-300 μm . El polvo se microniza y se tamiza para obtener un polvo con una granulometría de 5 a 32 μm . Entonces se incorporan las partículas de quitina al gel para obtener una suspensión al 1% en el gel. La suspensión final tiene una viscosidad de aproximadamente 4500 cps, y aún es posible inyectarla a través de una aguja de calibre 27. El producto final no es sensible al pH ni a la temperatura.

50

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición que comprende un gel inyectable de un polisacárido biorreabsorbible inyectable seleccionado de quitosano y derivados de quitosano y, en suspensión en dicho gel, partículas reabsorbibles en forma de microesferas que consisten solamente en quitina y/o quitosano.
- 5 2.- La composición según la reivindicación 1, en la que el polisacárido se selecciona de quitosano y uno de sus derivados, que tiene un grado de desacetilación del 30% al 95%, preferiblemente del 70% al 90%, más preferiblemente del 75% al 85%, aún más preferiblemente del 80% al 85%, y lo más preferiblemente del 85%.
- 3.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que el polisacárido biorreabsorbible inyectable es glutamato de succinoquitosano.
- 10 4.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende del 0,1% al 20%, preferiblemente del 1% al 10%, más preferiblemente del 1% al 5% en p/p de quitosano o uno de sus derivados, como el polisacárido biorreabsorbible inyectable.
- 5.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el polisacárido es quitosano o un derivado de quitosano de origen vegetal.
- 15 6.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el polisacárido es quitosano o un derivado de quitosano de origen animal.
- 7.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el polisacárido biorreabsorbible inyectable y/o el quitosano o la quitina de las partículas se derivan de quitosano de calidad GMP.
- 20 8.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la cantidad de partículas reabsorbibles en la composición es entre 0,1% y 10%, preferiblemente entre 1% y 5%, más preferiblemente del 1% al 2% en peso por el peso total de la composición.
- 9.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que las partículas reabsorbibles tienen un diámetro medio de 3 a 150 μm , preferiblemente de 5 a 40 μm .
- 25 10.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicha composición está fundamentalmente exenta de cualquier agente modificador de la formulación adicional.
- 11.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que las partículas reabsorbibles tienen un tiempo de biorreabsorción de 1 a 6 meses.
- 12.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la densidad de la composición es comparable a la densidad de las partículas.
- 30 13.- Un método para fabricar una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que se disuelve quitosano con un grado de desacetilación de aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, seguido de la adición sucesiva de ácido glutámico y después anhídrido succínico, una neutralización, realizándose la adición de partículas que consisten solamente en quitina y/o quitosano con agitación antes o después de la adición del ácido glutámico o al final del método, y opcionalmente una esterilización.
- 35 14.- Un dispositivo médico que contiene una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 15.- El dispositivo médico según la reivindicación 14, en el que la composición está lista para usar en una jeringa estéril.
- 40 16.- Un método de tratamiento cosmético (no terapéutico), en el que la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 se inyecta por una vía subcutánea o intradérmica para rellenar una cavidad de la cara o del cuerpo en seres humanos o animales.
- 17.- El método no terapéutico según la reivindicación 16, en el que la cavidad que se va a rellenar es una cavidad en la región de la dermis producto de arrugas, líneas finas, depresiones en la piel, cicatrices del acné u otras cicatrices.
- 18.- El método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17, en el que se realizan varias inyecciones sucesivas.
- 45 19.- El método no terapéutico según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en el que la cavidad es un resultado de la lipoatrofia.
- 20.- El método no terapéutico según la reivindicación 16, en el que el tratamiento es para rellenar cavidades de las encías.

21.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la fabricación de un medicamento o un dispositivo médico para ser implantado en personas que padecen incontinencia urinaria por estrés aislada o en asociación con otras formas de incontinencia.

5 22.- Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como un medicamento o como un dispositivo para ser implantado para el tratamiento de la incontinencia urinaria por estrés aislada o en asociación con otras formas de incontinencia.

Figura 1

