

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 329**

51 Int. Cl.:

A61F 2/00 (2006.01)

A61L 15/20 (2006.01)

A61L 15/52 (2006.01)

A61L 15/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2005 PCT/SE2005/000504**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2005 WO05097218**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2005 E 05732235 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 1734894**

54 Título: **Partículas para aumento de tejido blando**

30 Prioridad:

08.04.2004 US 560258 P

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

01.02.2017

73 Titular/es:

**Q-MED AB (100.0%)
Seminariegatan 21
752 28 Uppsala, SE**

72 Inventor/es:

ÅGERUP, BENGT

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 599 329 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

Partículas para aumento de tejido blando

Campo de la invención

La presente invención se refiere a los campos de cirugía estética y plástica, incluyendo cirugía cosmética y reconstructiva. Más específicamente, la invención está relacionada con un método de aumento de tejido blando en un mamífero, incluyendo el hombre. Además, la invención se refiere al uso de partículas de un medio viscoelástico para la fabricación de un medicamento para aumento de tejido blando terapéutico en un mamífero, incluyendo el hombre. La invención también está relacionada con partículas de un medio viscoelástico, su producción, y su uso en un implante.

Antecedentes de la invención

Un material de implante que es útil para el aumento de tejido blando idealmente será capaz de proporcionar corrección estética y/o terapéutica adecuada y sostenida sin migración y desplazamiento; de aspecto natural y no palpable; fácil de administrar y, si es necesario, retirar; no inmunogénico; y libre de reacciones inflamatorias crónicas (Krauss MC, Semin Cutan Med Surg 1999; 18: 119-128). Como un material de aumento de tejido blando, el ácido hialurónico (un polisacárido natural) tiene bajo potencial inmunogénico, siendo químicamente homogéneo en todas las especies y tejidos (Larsen NE et al., J Biomed Mater Res 1993; 27: 1129-1134). La estabilización (o reticulación) de la molécula de ácido hialurónico mejora su resistencia a la degradación enzimática sin comprometer su biocompatibilidad, mientras que el uso de una fuente no animal reduce la probabilidad de contaminación antigénica y las reacciones de hipersensibilidad subsiguientes (Friedman et al., Dermatol Surg 2002; 28: 491-4).

El ácido hialurónico estabilizado no animal (NASHA, por sus siglas en inglés), Patente de los Estados Unidos 5.827.937, se puede producir a partir de una preparación de ácido hialurónico altamente purificado obtenida por fermentación bacteriana. Se han desarrollado varias preparaciones de NASHA de diferente tamaño de partícula (Restylane® Perlane, Restylane®, Restylane® Fine Lines y Restylane® Touch, todos de Q-Med AB, Uppsala, Suecia) como cargas dérmicas para aumento de tejido blando facial. Los estudios clínicos indican que geles de NASHA conocidos son efectivos en el aumento de labios (Bousquet M-T y Agerup B, Oper Techniques Oculoplast Orbit Reconstruct Surg 1999; 2: 172-176) y corrección de arrugas y pliegues faciales (Olenius M. Aesth Plast Surg 1998; 22: 97-101; Duranti F et al., Dermatol Surg 1998; 24:1317-25; Narins RS et al., Dermatol Surg 2003; 29: 588-95; Carruthers J and Carruthers A, Dermatol Surg 2003; 29: 802-9), y que ofrecen una mejora estética más durable que el colágeno bovino o hylan B. La experiencia clínica extensa ganada de su uso intradérmico en unos 1,5 millones de procedimientos cosméticos faciales confirma su seguridad.

Se recomienda que RESTYLANE Touch (~500,000 partículas/ml, tamaño medio de partícula de 0.2 mm) se debería inyectar en la parte superior de la dermis; RESTYLANE (~100,000 partículas/ml, tamaño medio de partícula de aproximadamente 0.4 mm) se debería inyectar en la parte media de la dermis; y RESTYLANE Perlane (~10,000 partículas /ml, tamaño medio de partícula de aproximadamente 0.8 mm) se debería inyectar en la capa profunda de la dermis y/o la capa superficial del subcutis.

Algunos tratamientos de aumento de tejido blando conocidos que implican la implantación de materiales viscoelásticos ocasionalmente sufren de la desventaja de que el implante, o sus partes, migran lejos del sitio de tratamiento deseado. Otro problema con algunos tratamientos de aumento de tejido conocidos que implican la implantación de materiales viscoelásticos es que el implante se desplaza del sitio de tratamiento deseado. El desplazamiento y migración del implante son desventajas para el paciente, puesto que pueden perjudicar el efecto cosmético y/o terapéutico del tratamiento y pueden impedir la retirada del implante, si esto se desea.

El documento JP 2000239147 describe mezclas sol-gel para uso en formulaciones cosméticas para uso externo, comprendiendo dichas mezclas sol-gel una combinación de (a) una sustancia seleccionada de agar, carragenano, goma gelificante y alginato de sodio, y (b) una sustancia seleccionada de goma gelificante nativa, goma de xantano, goma guar, goma de algarrobo, polímeros de carboxivinilo, ácido acrílico, copolímeros de metacrilato de alquilo, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

El documento WO 99/10021 describe un gel de poliacrilamida para inyección de tejido blando, comprendiendo adicionalmente dicho gel un anestésico y un antibiótico, en el que el tamaño de partícula de dicho gel está entre 0,005 y 2 mm.

Sumario de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un material de implantación apropiado para el aumento de tejido blando que supere las desventajas con los materiales de implantación conocidos. También es un objetivo de la presente invención proporcionar un método para producir tal material de implantación.

Otro objetivo es proporcionar un implante apropiado para el aumento de tejido blando que comprende tal material de implantación que supere las desventajas con los implantes conocidos. Un objetivo adicional de la presente invención

es proporcionar un implante apropiado para el aumento de tejido blando que comprende tal material de implantación que es fácilmente retirable si se desea.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método de aumento de tejido blando en un mamífero, incluyendo el hombre, que supere las desventajas con los métodos conocidos. Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método de aumento de tejido blando en un mamífero, incluyendo el hombre, que comprende la administración sub-epidérmica de un implante, que evita o disminuye la migración indeseada del implante del sitio deseado de implantación. Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método de aumento de tejido blando en un mamífero, incluyendo el hombre, que comprende la administración sub-epidérmica de un implante, que evita o disminuye el desplazamiento del implante del sitio de implantación deseado.

También es un objetivo de la presente invención proporcionar el uso de un medio viscoelástico para la fabricación de un medicamento para el aumento de tejido blando terapéutico en un mamífero, incluyendo el hombre.

Para estos y otros objetivos que serán evidentes de la siguiente descripción, la presente invención proporciona partículas de un medio viscoelástico seleccionado ácido hialurónico y sus derivados, que son partículas de gel inyectables apropiadas para la implantación que tienen un tamaño, cuando se someten a una disolución salina fisiológica, en el intervalo de 1,5 a 5 mm.

La invención se basa en el descubrimiento de que la administración sub-epidérmica de un implante que comprende partículas de gel hechas de un medio viscoelástico que son considerablemente más grandes que las previamente usadas en implantes hechos de medios viscoelásticos, es útil para evitar la migración y/o desplazamiento del implante, o sus partes, del sitio deseado de aumento de tejido blando. Además, el desplazamiento limitado del implante en combinación con el tamaño de partícula considerable facilita la fácil retirada del implante, si se desea.

En ciertas partículas preferidas según la invención, dicho tamaño está en el intervalo de 1,5 a 2,5 mm. En otras partículas preferidas según la invención, dicho tamaño está en el intervalo de 2,5 a 5 mm.

En las partículas según la invención, dicho medio viscoelástico se selecciona de ácido hialurónico estabilizado y sus derivados.

En partículas preferidas según la invención, dicho medio viscoelástico se selecciona del grupo que consiste en ácido hialurónico reticulado y sus derivados. En partículas particularmente preferidas según la invención, la concentración de dicho medio viscoelástico en dichas partículas de gel, cuando se someten a una disolución salina fisiológica, está en el intervalo de 5 a 100 mg/ml.

Las partículas preferidas según la invención son inyectables a través de una aguja de calibre 20 o mayor por aplicación de una presión de 15-50 N.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para producir partículas de gel inyectables de un medio viscoelástico seleccionado de ácido hialurónico estabilizado y sus partes, que comprende las etapas de: (i) fabricar un gel con una concentración deseada de dicho medio viscoelástico; y (ii) romper mecánicamente dicho gel en partículas de gel que tienen un tamaño, cuando se someten a una disolución salina fisiológica, en el intervalo de 1,5 a 5 mm.

Según otro aspecto más de la invención, se proporciona un implante de aumento de tejido blando que comprende partículas de un medio viscoelástico seleccionado de ácido hialurónico estabilizado y sus partes, en el que un volumen principal de las partículas son partículas de gel inyectables que tienen un tamaño, cuando se someten a una disolución salina fisiológica, en el intervalo de 1,5 a 5 mm. En realizaciones preferidas del implante, dicho tamaño está en el intervalo de 1,5 a 2,5 mm. En otras realizaciones preferidas del implante, dicho tamaño está en el intervalo de 2,5 a 5 mm.

Según un aspecto de la invención, se proporcionan partículas de gel inyectable o un implante de aumento de tejido blando inyectable en un método de aumento de tejido blando en un mamífero, incluyendo el hombre, que comprende la administración sub-epidérmica en un sitio en dicho mamífero en el que el aumento de tejido blando es deseable, de un implante que comprende partículas de gel inyectables de un medio viscoelástico seleccionado de ácido hialurónico estabilizado y sus derivados, teniendo un volumen principal de las partículas un tamaño, cuando se someten a una disolución salina fisiológica, en el intervalo de 1,5 a 5 mm. En realizaciones preferidas del método según la invención, dicha administración se selecciona del grupo que consiste de administración subcutánea, administración submuscular y administración supraparietal.

En ciertos métodos según la invención, dicho tamaño está en el intervalo de 1,5 a 2,5 mm. En una realización preferida de este método, dicho sitio de aumento de tejido blando se selecciona de tejido facial y otros tejidos cubiertos por piel expuesta. En otros métodos según la invención, el tamaño está en el intervalo de 2,5 a 5 mm.

En métodos preferidos según la invención, dicha administración es una seleccionada del grupo que consiste de administración única y administración de capas múltiples.

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan partículas de gel inyectables según la invención para el uso como un medicamento. También se proporciona un implante de aumento de tejido blando inyectable que comprende partículas de gel inyectables según la invención para el uso como un medicamento.

- 5 Según otro aspecto más de la invención, se proporciona el uso de partículas de gel inyectables de un medio viscoelástico según la invención, teniendo un volumen principal de las partículas un tamaño medio, cuando se someten a una disolución salina fisiológica, en el intervalo de 1,5 a 5 mm, para la fabricación de un medicamento para el aumento de tejido blando terapéutico en un mamífero, incluyendo el hombre, en el que el medicamento es apropiado para la administración sub-epidérmica según la invención en un sitio en dicho mamífero en el que es deseable el aumento de tejido blando terapéutico.

10 Descripción detallada de la invención

- Según un aspecto de la invención, se proporcionan partículas de un medio viscoelástico seleccionado de ácido hialurónico estabilizado y sus derivados, que son partículas de gel inyectables apropiadas para implantación que tienen un tamaño, cuando se someten a una disolución salina fisiológica, en el intervalo de 1,5 a 5 mm. Las partículas son útiles en un implante de aumento de tejido blando que comprende partículas de un medio viscoelástico seleccionado de ácido hialurónico estabilizado y sus derivados, en el que un volumen principal de dichas partículas son partículas de gel inyectables según la invención, teniendo dichas partículas de gel un tamaño, cuando se someten a una disolución salina fisiológica, en el intervalo de 1,5 a 5 mm. El implante, a su vez, es útil en un método de aumento de tejido blando en un mamífero, incluyendo el hombre, que comprende la administración subepidérmica en un sitio en dicho mamífero en el que es deseable el aumento de tejido blando, de un implante que comprende partículas de gel inyectables de un medio viscoelástico seleccionado de ácido hialurónico estabilizado y sus derivados, un volumen principal de las partículas tiene un tamaño, cuando se someten a una disolución salina fisiológica, en el intervalo de 1,5 a 5 mm.

- La expresión "aumento de tejido blando", tal como se usa aquí, se refiere a cualquier tipo de aumento de volumen de tejidos blandos, que incluye, pero no está limitado a, contorno facial (por ejemplo, mejillas o barbilla más pronunciadas), corrección de deformidades cóncavas (por ejemplo, lipoatrofia asociada a VIH, post-traumática) y corrección de pliegues faciales profundos relacionados con la edad. De este modo, el aumento de tejido blando se puede usar solamente para propósitos cosméticos o para propósitos médicos, tal como después de trauma o enfermedad degenerativa.

- La expresión "tejido blando", tal como se usa aquí, se refiere a tejidos que conectan, soportan, o rodean otras estructuras y órganos del cuerpo. El tejido blando incluye músculos, tejidos fibrosos y grasa.

El método según la invención se puede realizar en cualquier mamífero, incluyendo el hombre. Es preferido que el método se realice en un sujeto humano.

- Las expresiones "administración sub-epidérmica" o "administración subcuticular", tal como se usan aquí, se refieren a la administración debajo de la epidermis de la piel, incluyendo la administración en la dermis, subcutis o más profundo, tal como submuscularmente o en el periostio donde sea aplicable (en la cercanía de tejido óseo).

La administración se puede realizar de cualquier forma apropiada, tal como vía inyección de cánulas y agujas estándar de tamaños apropiados. La administración se realiza donde se desea el aumento de tejido blando, tal como la barbilla, mejillas o en cualquier parte en la cara o cuerpo.

- El término "implante", tal como se usa aquí, se refiere ampliamente a cualquier tipo de objeto o material extraño implantado o implantable. Los implantes también incluyen objetos o materiales que son casi idénticos a objetos o materiales no extraños. El implante según la invención no está limitado a cualquier forma particular. La forma final del implante en el cuerpo se decide por el experto del propósito del tratamiento.

- Por la expresión "medio viscoelástico", tal como se usa aquí, se entiende un medio que exhibe una combinación de propiedades viscosas y elásticas. Específicamente, el medio viscoelástico según la invención es inyectable a través de una aguja de calibre 20 o mayor, tal como una aguja de calibre 10-20, por aplicación de una presión de 15-50 N. En particular, el medio, o un implante o un medicamento que comprende el medio, es apropiado para la inyección subepidérmica en un ser humano que lo necesite en un sitio deseado.

- Los medios viscoelásticos según la invención están presentes en forma de una dispersión de partículas de gel. En una realización preferida, el implante según la invención consiste en partículas grandes de 1,5 a 5 mm de uno o más medios viscoelásticos seleccionados de ácido hialurónico estabilizado y sus derivados dispersadas en un tampón salino fisiológico o un disolvente salino fisiológico apropiado. En otra realización preferida, el implante adicionalmente comprende otros aditivos apropiados, tales como anestésicos locales, fármacos anti-inflamatorios, antibióticos y otras medicaciones sustentadoras apropiadas, por ejemplo, células o factores de crecimiento óseo. Opcionalmente, también se puede incluir un medio viscoelástico, que puede ser el mismo o diferente, que no está presente como partículas o como partículas de un tamaño menor que 0.1 mm.

Ni que decir tiene que el tamaño de las partículas de gel según la invención depende de la resistencia iónica del

tampón, disolución o vehículo que se incluye en y/o rodea las partículas de gel.

En toda esta memoria descriptiva, los tamaños de partícula dados suponen condiciones fisiológicas, particularmente condiciones isotónicas. Se deberá señalar que, aunque se prefiere que las partículas de gel contengan y estén dispersas en una disolución salina fisiológica, se contempla que las partículas de gel según la invención temporalmente se pueden producir a diferentes tamaños sometiendo las partículas de gel a una disolución de otra tonicidad. Las partículas que están dentro del alcance de esta invención exhiben un tamaño de partícula dentro de los intervalos dados en condiciones fisiológicas, por ejemplo, cuando se implantan subepidérmicamente en el cuerpo o cuando se someten a una disolución salina fisiológica, o isotónica, es decir, una disolución con la misma tonicidad que los fluidos biológicos relevantes, por ejemplo isoosmótica con suero.

De este modo, el medio viscoelástico según la invención está presente por lo menos en forma de partículas de gel o partículas similares a gel. Un volumen principal, o más de 50% (v/v), de las partículas tiene un tamaño de por lo menos 1 mm, preferentemente en el intervalo de 1-5 mm en presencia de una disolución salina fisiológica. En realizaciones preferidas, más de 70% (v/v), preferentemente más de 90% (v/v), de las partículas está dentro de los límites de tamaño dados bajo condiciones fisiológicas.

Tal como se usa aquí, una disolución fisiológica, o isotónica, es una disolución que tiene una osmolaridad en el intervalo de 200-400 mOsm/l, preferentemente 250-350 mOsm/l, más preferentemente aproximadamente 300 mOsm/l. Para propósitos prácticos, esta osmolaridad fácilmente se logra por la preparación de una disolución de NaCl al 0.9% (0,154 M).

Una forma apropiada de obtener un tamaño de partícula deseado implica producir un gel hecho de un medio viscoelástico seleccionado de ácido hialurónico estabilizado y sus derivados a una concentración deseada y someter el gel a rompimiento físico, tal como, trituración, aplastamiento o permitir que el gel pase a través de un filtro con tamaño de poro apropiado. Las partículas de gel resultantes se dispersan en una disolución salina fisiológica, dando como resultado una dispersión de gel o suspensión con partículas de tamaño deseado.

Otro aspecto de la invención es la densidad, o dureza, de las partículas de gel. La densidad de partículas del gel puede ser fácilmente regulada por el ajuste, por ejemplo, de la concentración del medio viscoelástico y de la cantidad y tipo de agente de reticulación, si lo hay. De este modo, las partículas se pueden conseguir partículas más duras con una concentración mayor del medio viscoelástico en el gel, y por ello en las partículas de gel resultantes. Las partículas más duras generalmente son menos viscoelásticas y tienen una semivida más prolongada in vivo que las partículas más blandas. Para el uso en la presente invención; es crítico que las partículas retengan suficientes propiedades viscoelásticas de modo que sean aún inyectables.

En una realización preferida de la invención, el implante es una composición de dos componente, que consiste de partículas de gel más blandas mezcladas con partículas de gel más duras. Las partículas de gel se pueden hacer de los mismos o diferentes medios viscoelásticos. La mezcla resultante de partículas de gel combina propiedades deseables de suavidad/dureza para el uso en el aumento de tejido blando y larga durabilidad in vivo.

La administración del implante empleando el método según la invención previene o disminuye la migración y/o desplazamiento del implante, que comprende o consiste en partículas grandes de 1,5-5 mm en condiciones fisiológicas. Una ventaja adicional de la invención es que el gran tamaño de las partículas en combinación con la migración prevenida o disminuida facilita la fácil retirada del implante que comprende las partículas, si se deseara por alguna razón.

En una realización preferida de la invención, las partículas tienen un tamaño en el intervalo de 1,5 a 2,5 mm, tal como de 1,5 a 2 mm, en la presencia de una disolución salina fisiológica. Estas partículas son apropiadas para la administración a tejido subcutáneo, submuscular o supraparietal. En particular, son apropiadas para la administración a tejidos cubiertos por piel que está expuesta en público, tal como tejido facial, dado que las partículas y agujas que son apropiadas para este intervalo de tamaño de partícula no es probable que causen moratones y otras decoloraciones. En una realización preferida, estas partículas se administran a tejido subcutáneo profundo o a tejido submuscular/supraparietal, opcionalmente en más de una capa. La administración submuscular/supraparietal o subcutánea profunda adicionalmente previene o disminuye la migración de las partículas fuera del sitio deseado. Según esta realización, un volumen mayor, o más de 50% (v/v), preferentemente más de 70% (v/v), más preferentemente más de 90% (v/v), de las partículas están dentro de los límites de tamaño dados en condiciones fisiológicas.

En otra realización de la invención, las partículas tienen un tamaño en el intervalo de 2,5 a 5 mm, tal como de 3 a 4 mm, en presencia de una disolución salina fisiológica. Los implantes que comprenden tales partículas adicionalmente previenen o disminuyen la migración de las partículas fuera del sitio deseado. Según esta realización, un volumen principal, o más de 50% (v/v), preferentemente más de 70% (v/v), más preferentemente más de 90% (v/v), de las partículas están dentro de los límites de tamaño dados en condiciones fisiológicas.

El tamaño de partícula se puede determinar de cualquier forma apropiada, tal como por difracción láser, microscopia, filtración, etc., y se decide por la distancia más larga entre dos extremos de la partícula. La forma específica de las partículas de gel no es crítica. Para partículas esféricas, el diámetro iguala al tamaño para este

propósito. El intervalo de tamaño se puede regular por ruptura mecánica, tal como picado, aplastamiento, filtración, etc., de un gel de una concentración apropiada del medio viscoelástico deseado.

Los medios viscoelásticos según la invención se seleccionan de ácido hialurónico y sus derivados. El medio viscoelástico puede ser también una combinación de dos o más medios viscoelásticos apropiados.

- 5 Por el término "estabilizado", tal como se usa aquí, se entiende cualquier forma de estabilización química que, en condiciones fisiológicas, vuelve al compuesto estabilizado más estable a la biodegradación que el compuesto original. Sin estar limitados a estos, los compuestos estabilizados incluyen compuestos reticulados y compuestos parcialmente reticulados.

- 10 Por el término "derivado" de un polisacárido, tal como se usa aquí, se entiende cualquiera de sus derivados, que incluyen polisacáridos reticulados y polisacáridos substituidos, tales como polisacáridos sulfatados.

- Los medios viscoelásticos según la invención son biocompatibles, estériles y presentes en forma de partículas que son fácilmente inyectables a través de agujas estándar usadas en medicina, tales como agujas de calibre 20 o mayor, preferentemente agujas de calibre 10-20. Es preferible que el medio viscoelástico sea de origen no animal. Ventajosamente, los medios según la invención son estables, pero no permanentes, en condiciones fisiológicas.
- 15 Según una realización de la invención, por lo menos 70%, preferentemente por lo menos 90%, del medio viscoelástico permanece durante por lo menos dos semanas in vivo, más preferentemente entre dos semanas y dos años. El medio viscoelástico según la invención preferentemente se degrada después de cinco años o más in vivo. El término "degradado" implica que menos de 20%, preferentemente menos de 10%, del medio permanece en el cuerpo.

- 20 El medio viscoelástico según la invención es más resistente a la biodegradación in vivo que el ácido hialurónico natural. La presencia prolongada de la sustancia viscoelástica estable es ventajosa para el paciente, dado que el tiempo entre los tratamientos se incrementa.

- Un medio viscoelástico preferible según la invención es ácido hialurónico reticulado y sus derivados. Un tipo de ácido hialurónico reticulado apropiado es obtenible por reticulación de ácido hialurónico, opcionalmente no animal, usando el método de la Patente de EE.UU. 5.827.937.
- 25

- En breve, dicho método implica formar una disolución acuosa de un polisacárido reticulado soluble en agua; iniciar una reticulación del polisacárido en presencia de un agente de reticulación polifuncional; impedir estéricamente la terminación de la reacción de reticulación antes de que ocurra la gelificación, por lo que se obtiene un polisacárido activado; y reintroducir las condiciones estéricamente no impedidas para el polisacárido activado para continuar su reticulación hasta un gel viscoelástico.
- 30

- El agente de reticulación a usar con relación a este método particular es cualquier agente de reticulación previamente conocido útil con relación a polisacáridos, teniendo en consideración asegurar que se cumplen los prerequisites de biocompatibilidad. Preferentemente, sin embargo, el agente de reticulación se selecciona del grupo que consiste de aldehídos, epóxidos, compuestos de poliaziridilo, éteres de glicidilo y divinilsulfonas. De estos, los éteres de glicidilo representan un grupo especialmente preferido, de los cuales se puede hacer referencia a 1,4-butanodiol-diglicidil-éter como un ejemplo preferido.
- 35

En este método particular, la reacción de reticulación inicial en presencia de un agente de reticulación polifuncional se puede realizar a valores de pH variables, principalmente dependiendo de si deberían promover las reacciones de éter o éster.

- 40 Un ejemplo de un medio viscoelástico preferido es ácido hialurónico estabilizado no animal, comercialmente disponible de Q-Med AB, Uppsala, Suecia.

Cuando el medio inyectable es un medio de ácido hialurónico, la concentración de ácido hialurónico es 5 mg/ml o mayor. Se prefiere que la concentración de ácido hialurónico esté en el intervalo de 5-100 mg/ml, más preferido 10-50 mg/ml, tal como aproximadamente 20 mg/ml.

- 45 El ácido hialurónico reticulado está presente como partículas o bolas de cualquier forma. Según esta realización, un volumen principal, o más de 50% (v/v), preferentemente más de 70% (v/v), más preferentemente más de 90% (v/v), de las partículas son de por lo menos 1,5 mm de tamaño, preferentemente en el intervalo de 1,5-5 mm. Como se describió anteriormente, una realización preferida implica partículas en el intervalo de 1,5-2,5 mm, preferentemente 1,5-2 mm. Otra realización preferida implica partículas en el intervalo de 2,5-5 mm, preferentemente 3-4 mm.

- 50 Una forma apropiada de obtener un tamaño de partícula deseado implica producir un gel hecho de ácido hialurónico reticulado a una concentración deseada y someter el gel a ruptura física, tal como trituración, aplastamiento o permitir que el gel pase a través de un filtro con tamaño de partícula apropiado. Las partículas de gel resultantes se dispersan en una disolución salina fisiológica, dando como resultado una dispersión de gel o suspensión con partículas de tamaño deseado.

Otro aspecto de la invención es la densidad, o dureza, de las partículas. Usando el método de fabricación de la invención, la densidad de la partícula del ácido hialurónico reticulado se puede regular fácilmente por el ajuste de la concentración del medio viscoelástico y la cantidad y tipo de agente de reticulación. De este modo, las partículas más duras se pueden lograr por una mayor concentración del medio viscoelástico en el gel, y por ello en las partículas de gel resultante. Las partículas más duras generalmente son menos viscoelásticas y tienen una semivida más prolongada in vivo que las partículas más blandas. Las concentraciones de ácido hialurónico útiles que dan partículas de gel de dureza variable son, por ejemplo, 20, 25, 40, 50 y 100 mg/ml. Para el uso en la presente invención, es crítico que las partículas retengan suficientes propiedades viscoelásticas de modo que sean aún inyectables como se discutió anteriormente.

En una realización preferida de la invención, las partículas de gel más blandas, por ejemplo, 15-22 mg/ml de ácido hialurónico reticulado, se mezclan con partículas de gel más duras, por ejemplo 22-30 mg/ml de ácido hialurónico reticulado. La mezcla resultante de partículas de gel combina propiedades deseables de suavidad/dureza para uso en aumento de tejido blando y larga durabilidad in vivo.

Según la invención, el medio viscoelástico se administra, preferentemente se inyecta, bajo la epidermis en cualquier forma adecuada. A modo de ejemplo, se puede hacer una incisión dérmica con un bisturí o una aguja para inyección puntiaguda para facilitar la inserción transdérmica de una cánula más grande para la administración del implante según la invención en el sitio deseado. Es preferido que la administración se realice subcutáneamente, submuscularmente o supraparietalmente.

El implante, que consiste en partículas de un medio viscoelástico seleccionado de ácido hialurónico estabilizado y sus derivados, y opcionalmente otros ingredientes apropiados, se puede administrar en forma de una alícuota única o en forma de capas de alícuotas múltiples. Opcionalmente, el medio viscoelástico se puede reemplazar, recargar o rellenar por una inyección subsiguiente del mismo u otro medio viscoelástico. El volumen inyectado se determina por el aumento deseado. En un aumento de tejido típico, se inyecta un volumen en el intervalo de 1-500 ml, dependiendo del propósito y del tejido tratado.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un nuevo uso de partículas de un medio viscoelástico seleccionado de ácido hialurónico estabilizado y sus derivados, teniendo un volumen principal de dichas partículas un tamaño medio en el intervalo de 1,5 a 5 mm, para la fabricación de un medicamento para el aumento de tejido blando terapéutico en un mamífero, incluyendo el hombre, en el que el medicamento es apropiado para la administración subepidérmica según la invención en un sitio en dicho mamífero donde es deseable el aumento de tejido blando terapéutico.

Según este aspecto, se prefiere que la administración se realice subcutáneamente, submuscularmente o supraparietalmente. La discusión anterior con respecto a los tamaños de partícula apropiados se aplica también para este aspecto de la invención.

Tal como se usa aquí, el término "terapéutico" implica cualquier tipo de tratamiento preventivo, mitigante o curativo. Sin estar limitados a él, este aspecto de la invención incluye que el medicamento sea para aumento reconstructivo que es el resultado de un estado médico y es parte de un tratamiento médico del estado. De este modo, el uso terapéutico es distinguible del uso no médico, o cosmético, uso en el que se refiere a diferentes grupos de pacientes. Específicamente, el uso terapéutico se refiere únicamente a pacientes que necesitan aumento reconstructivo que es el resultado de un estado médico y constituye una parte de un tratamiento médico de este estado en estos pacientes.

Sin estar limitados a ellos, la presente invención a continuación se ilustrará adicionalmente por medio de ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de partículas de gel de ácido hialurónico estabilizado no animal

Como se ejemplificó previamente en, por ejemplo, la Patente de EE.UU. 5.827.937, 10 g de ácido hialurónico preparado por fermentación de *Streptococcus* se disolvieron en 100 ml de NaOH al 1%, pH>9. El agente de reticulación en la forma de 1,4-butanodiol-diglicidil-éter se añadió hasta una concentración de 0.2%. La disolución se incubó a 40°C durante 4 h.

La disolución incubada se diluyó con una disolución acuosa ácida para alcanzar el pH neutro con mezcla, dando una concentración de ácido hialurónico final de 20 mg/ml, y de nuevo se incubó durante 12 h a 70°C. La dispersión viscoelástica que fue el resultado de esta segunda incubación se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se aplastó hasta su tamaño de partícula final, aproximadamente 1,5-2 mm.

Ejemplo 2. Aumento de mejillas y barbilla

Materiales

Un gel viscoelástico, incoloro, transparente que consiste en ácido hialurónico estabilizado no animal (20 mg/ml) se

dispersó en disolución salina fisiológica. El gel es obtenible, por ejemplo, por el método del ejemplo 1. El material de estudio esterilizado (2 ml) se suministró en una jeringa de vidrio de 3 ml y se inyectó subcutáneamente y/o supraparietalmente usando una cánula de infiltración esterilizada Coleman 16G x 7 o 9 cm con una punta roma (Byron Medical Inc., Tucson, Arizona, USA).

5 Selección de paciente y diseño del estudio

Pacientes externos adultos (>18 años de edad) de cualquier género que buscan terapia de aumento de mejillas y/o barbilla para propósitos estéticos. Para la inclusión en el estudio, se requirió que los pacientes acordaran abstenerse de otros procedimientos cosméticos (por ejemplo, terapia de aumento adicional, inyecciones de toxina botulínica, procedimientos de estiramiento facial o rejuvenecimiento de la piel, químicos o por láser) durante la duración del estudio. Los pacientes que se habían sometido a terapia de aumento del tejido facial o a procedimientos de exfoliación láser/químicos dentro de los 6 meses previos o cirugía facial estética dentro de los 12 meses previos se excluyeron del estudio. Además, los pacientes que presentan enfermedad o inflamación de la piel activa que afecta al área de tratamiento deseada, aquellos con alergia/hipersensibilidad conocida a anestésicos locales o reacciones adversas previas a NASHA, y aquellos que comúnmente toman fármacos antiplaquetarios o anticoagulantes se excluyeron de la participación. El uso de anticoagulantes, aspirina y fármacos anti-inflamatorios no esteroideos se prohíbe hasta que el sitio de inyección se haya curado completamente.

Técnica de Inyección

El área de tratamiento se limpió con una disolución antiséptica y, si se requiere anestesia local, se inyectó disolución de lidocaína (0,5 o 1,0%)/adrenalina en el sitio de incisión planeado. Se proporcionó anestesia adicional, si se requiere, por bloqueo del nervio regional o inyección subcutánea de lidocaína/adrenalina en el sitio de implantación propuesto. Una incisión dérmica de 1-2 mm de longitud se hizo con un bisturí (hoja 11) o aguja de inyección puntiaguda para facilitar la inserción transdérmica de una cánula de punta roma 16G para la administración del gel en el tejido adiposo subcutáneo, submuscular o supraparietal. El gel se inyectó en pequeñas alícuotas por todo el área que requiere aumento, en lugar de en forma de un solo bolo, manipulando la cánula a un tracto diferente después de cada inyección, usando una técnica de tunelización. Se administró un máximo de 10 ml (5 jeringas) de gel en cada sesión de tratamiento a un máximo de 3 sitios anatómicos separados (barbilla y ambas mejillas). Al terminar la inyección, el área de tratamiento se masajeó para dar la forma del contorno de tejido circundante y, si es necesario, se aplica hielo brevemente para reducir cualquier hinchamiento.

Se obtuvo por el método aumento de la barbilla y/o mejillas satisfactorio durante por lo menos 3 meses. En particular, la inyección subcutánea profunda y la inyección supraparietal previnieron adicionalmente la migración del implante.

Ejemplo 3. Preparación de partículas de gel de ácido hialurónico estabilizado no animal con duración más prolongada.

Diez gramos de ácido hialurónico preparado por fermentación de *Streptococcus* se disolvieron en 100 ml de NaOH al 1%, pH>9. Se añadió agente de reticulación en la forma de 1,4-butandiol-diglicidil éter a una concentración de 0.2%. La disolución se incubó a 40°C durante 4 h.

El gel alcalino se dividió en dos porciones, que se diluyeron individualmente con una disolución de agua ácida para alcanzar el pH neutro con agitación, dando concentraciones finales de ácido hialurónico de 20 mg/ml y 25 mg/ml, respectivamente. Los geles se incubaron durante 12 h a 70°C y se enfriaron a temperatura ambiente. Las dos porciones de gel se combinaron y aplastaron hasta el tamaño de partícula final, aproximadamente 3-4 mm.

Ejemplo 4. Aumento del tejido del seno.

A mujeres con senos pequeños se les inyectó un gel obtenible, por ejemplo, por el método del ejemplo 3. Cada seno recibió 100 ml de gel implantado bajo la región glandular, justo en el músculo pectoral, usando una aguja roma 12 G en pequeñas alícuotas. Se tuvo cuidado de no alterar el tejido natural. Doce meses después de la implantación, los senos estaban aún en buena forma con implantes nodulares delgados. El implante no hacía borroso el análisis de mamografía.

Una mujer había cambiado de opinión acerca de tener geles en sus senos y solicitó la retirada del implante. Se usó una cánula roma (12 G) para succionar el gel. Casi todo el implante se aspiró en forma de un fluido de gel transparente claro. El análisis mostró que el gel mantenía su volumen pero era de ligeramente menor concentración comparado con la concentración inicial (75% de la inicial), indicando una duración del implante de alrededor de 2-3 años.

REIVINDICACIONES

1. Partículas de un medio viscoelástico seleccionado de ácido hialurónico estabilizado y sus derivados, que son partículas de gel inyectables apropiadas para implantación que tienen un tamaño, cuando se someten a una disolución salina fisiológica, en el intervalo de 1,5 a 5 mm.
2. Partículas según la reivindicación 1, en las que dicho tamaño está en el intervalo de 1,5 a 2,5 mm.
3. Partículas según la reivindicación 1, en las que dicho tamaño está en el intervalo de 2,5 a 5 mm.
4. Partículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en las que dicho medio viscoelástico se selecciona del grupo que consiste de ácido hialurónico reticulado y sus derivados.
5. Partículas según la reivindicación 4, en las que la concentración de dicho medio viscoelástico en dichas partículas de gel, cuando se someten a una disolución salina fisiológica, está en el intervalo de 5 a 100 mg/ml.
6. Partículas según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que son inyectables a través de una aguja de calibre 20 o mayor por aplicación de una presión de 15-50 N.
7. Un método para producir partículas de gel inyectables de un medio viscoelástico seleccionado de ácido hialurónico estabilizado y sus derivados, que comprende las etapas de:
 - (i) fabricar un gel con una concentración deseada de dicho medio viscoelástico; y
 - (ii) romper mecánicamente dicho gel en partículas de gel que tienen un tamaño, cuando se someten a una disolución salina fisiológica, en el intervalo de 1,5 a 5 mm.
8. Un implante de aumento de tejido blando que comprende partículas de un medio viscoelástico seleccionado de ácido hialurónico estabilizado y sus derivados, en el que un volumen principal de dichas partículas son partículas de gel inyectables que tienen un tamaño, cuando se someten a una disolución salina fisiológica, en el intervalo de 1,5 a 5 mm.
9. Un implante de aumento de tejido blando según la reivindicación 8, en el que dicho tamaño está en el intervalo de 1,5 a 2,5 mm.
10. Un implante de aumento de tejido blando según la reivindicación 8, en el que dicho tamaño está en el intervalo de 2,5 a 5 mm.
11. Partículas de gel inyectables según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso como medicamento.
12. Un implante de aumento de tejido blando inyectable que comprende partículas de gel inyectables según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso como medicamento.
13. Partículas de gel inyectables o un implante de aumento de tejido blando inyectable para uso según la reivindicación 11 o 12 en un método de aumento de tejido blando en un mamífero, incluyendo el hombre, que comprende la administración subepidérmica en un sitio en dicho mamífero en el que es deseable el aumento de tejido blando, de un implante que comprende partículas de gel inyectables de un medio viscoelástico seleccionado de ácido hialurónico estabilizado y sus derivados, teniendo un volumen principal de dichas partículas un tamaño, cuando se someten a una disolución salina fisiológica, en el intervalo de 1,5 a 5 mm.
14. Partículas de gel inyectables o un implante de aumento de tejido blando inyectable para uso según la reivindicación 13, en las que dicha administración es administración subcutánea.
15. Partículas de gel inyectables o un implante de aumento de tejido blando inyectable para uso según la reivindicación 13, en las que dicha administración es administración submuscular.
16. Partículas de gel inyectables o un implante de aumento de tejido blando inyectable para uso según la reivindicación 13, en las que dicha administración es administración supraperiostal.
17. Partículas de gel inyectables o un implante de aumento de tejido blando inyectable para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en las que dicho tamaño está en el intervalo de 1,5 a 2,5 mm.
18. Partículas de gel inyectables o un implante de aumento de tejido blando inyectable para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en las que dicho tamaño está en el intervalo de 2,5 a 5 mm.
19. Partículas de gel inyectables o un implante de aumento de tejido blando inyectable para uso según la reivindicación 17, en las que dicho sitio de aumento de tejido blando se selecciona de tejido facial y otros tejidos cubiertos por piel expuesta.

20. Partículas de gel inyectables o un implante de aumento de tejido blando inyectable para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13-19, en las que dicha administración es una sola administración.

21. Partículas de gel inyectables o un implante de aumento de tejido blando inyectable para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13-19, en las que dicha administración es una administración de capas múltiples.