



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

03-112937

54. TÍTULO Implantes Inyectables Biodegradables
y métodos relacionados de elaboración y uso

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (A61B) A61K 31/191, 9/10.

71. SOLICITANTE Medgraft Microtech, Inc

DOMICILIO Houston, Texas

74. APODERADO Dilia Maria Rodriguez D'Aleman

22. BOGOTÁ, D. C., Dic. 29, 2003.

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1) SOLICITUD DE:
☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2) SOLICITANTE (71)

Nombre: MEDGRAFT MICROTECH, INC. Dirección: 1330 Post Oak Boulevard, Suite 1600, Houston, Texas 77056, Estados Unidos Nacionalidad o domicilio: Houston, Texas, Estados Unidos Lugar de constitución: Houston, Texas, Estados Unidos	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☒ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO _____
Teléfono: _____ Fax: _____ E. Mail: _____	

3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 93-43 Of. 404 Santafé de Bogotá D.C. Teléfono: 6350835 Fax: 6350824 E. Mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
---	--

4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: 1. CASERES, Crisofó Peralta 2. D'LAGARDE, Daniel, León Dirección: 1. A.V. México 201, Col. Hipódromo Condesa, México City, 06100, México. 2. A.V. México 201, Col. Hipódromo Condesa, México City, 06100, México Nacionalidad o Domicilio: Mexicanos
--

5) PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US02/20802 Fecha: Junio, 28, 2002
Publicación Internacional No. WO 03/007782 A2 Fecha: Enero 30, 2003

6) Título (54) IMPLANTES INYECTABLES BIODEGRADABLES Y MÉTODOS RELACIONADOS DE ELABORACIÓN Y USO

7) Clasificación Internacional: A61B A61K 33/191 A61K 9/10

8) PRIORIDAD	33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	MÉXICO	Junio 29, 2001	PA/a2001/006732
	ESTADOS UNIDOS	Dic. 5, 2001	10/002,283

9) Comprobante de pago N°. 03-92,688 Fecha: DICIEMBRE 18, 2003

2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 83112937 00000000 Folios: 246
Fecha (AMD): 2003-12-29 16:51:09
Tramite : 011 PC7-PATENT 3/9 FASE NUL1 411 MILENIO:
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 92,000
FECHA : DICIEMBRE 18 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VT. PAGO
CLARKE MOORE Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6689268	18/12/2003	2,100,000.00

***** CONCEPTO *****

CART. CONTABILITADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00

CON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

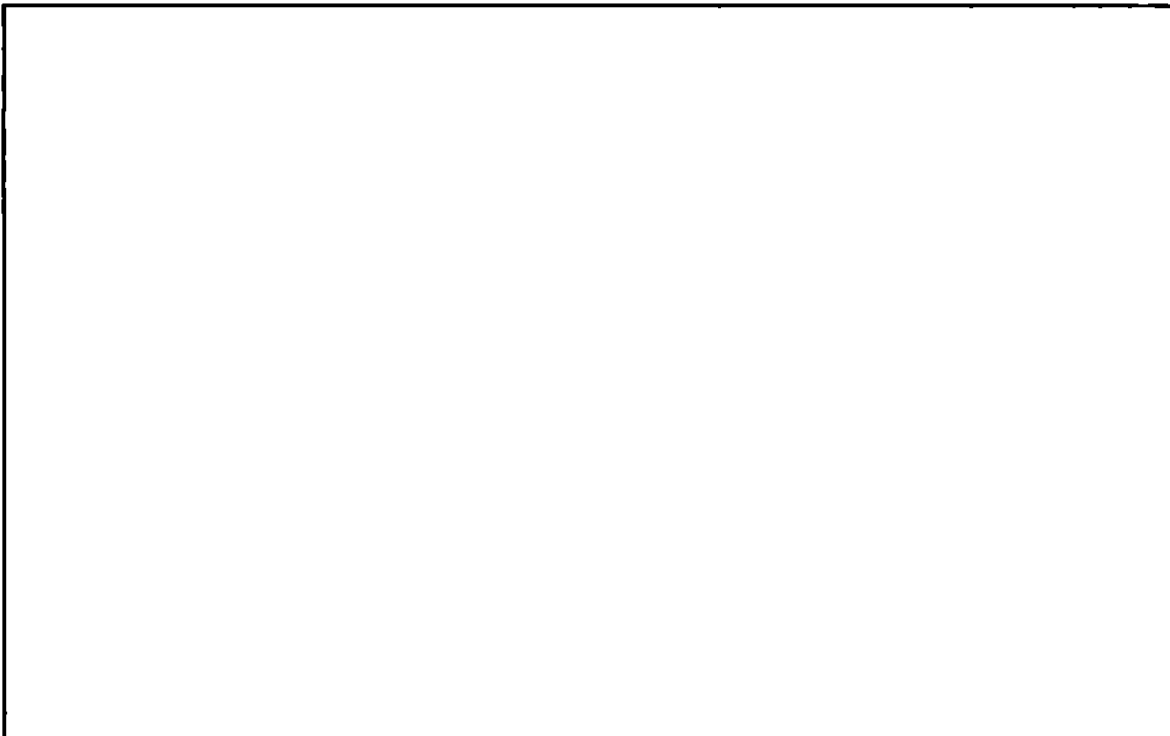
2032

10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☐ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros:
 1. Solicitud de la solicitud PCT Capítulo II
 2. Copia del informe de búsqueda internacional
 3. Copia de la opinión escrita
 4. Copia de la respuesta a la opinión escrita
 5. Copia del formulario de Solicitud PCT

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: _____

C.C. 41.854.882 de Bogota TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta página

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
TIMOTHY S. CORDER
VINSON & ELKINS L.L.P.
2300 FIRST CITY TOWER
1001 FANNIN
HOUSTON, TX 77002-6760

RECEIVED

MAY - 9 2003

IP Docket Office
Vinson & Elkins

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of Mailing
(day/month/year) 07 MAY 2003

Applicant's or agent's file reference

WO

REPLY DUE

within 1 month/days from
the above date of mailing

International application No.

International filing date (day/month/year)

Priority date (day/month/year)

PCT/US02/20802

28 June 2002 (28.06.2002)

29 June 2001 (29.06.2001)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

IPC(7): A61F 2/02; A61K 9/50, 47/30 and US Cl.: 424/426, 501, 502, 523/113; 514/772.3

Applicant

MEDGRAFT MICROTECH, INC.

1. This written opinion is the first (first, etc.) drawn by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2 (a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. ~~The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension. See rule 66.2(d).~~

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 29 October 2003 (29.10.2003).

Name and mailing address of the IPEA/US

Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer

Felicia D. Roberts for
Carlos A. Azpuru

Telephone No. 703-308-1235

Form PCT/IPEA/408 (cover sheet)(July 1998)

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-48, as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages 49-56, as originally filed
 pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
 pages 1/5-5/5, as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages NONE, as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the written opinion was drawn on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages NONE
- ☐ the claims, Nos. NONE
- ☐ the drawings, sheets/fig NONE

5. ☐ This opinion has been drawn as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed."

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims <u>Please See Continuation Sheet</u>	YES
	Claims <u>Please See Continuation Sheet</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>Please See Continuation Sheet</u>	YES
	Claims <u>Please See Continuation Sheet</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>Please See Continuation Sheet</u>	YES
	Claims <u>Please See Continuation Sheet</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-5, 14-20, 22, 33, 41-45, 48-50, 57-59, 69, 78-81 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by MOONEY et al.

MOONEY et al disclose a biodegradable, injectable implant comprising glycolic acid and particles comprised of a polymer comprising lactic acid repeat units, wherein the particles have a diameter from about 20 u to about 120 u (see column 4, lines 9-11; column 6, line 15). Surfactants are disclosed at column 5, lines 35-44. Lyophilized particles are discussed at column 7, lines 58-67; column 8, lines 1-26. Bioactives for incorporation are listed at column 8, lines 27-62. Saline is disclosed as a carrier at column 14, line 49. methods of making are disclosed at column 14, lines 1-62. The instant invention is anticipated by MOONEY et al.

Claims 1-5, 14-20, 22, 33, 41-45, 48-50, 57-59, 69, 78-81 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over MOONEY et al.

MOONEY et al disclose a biodegradable, injectable implant comprising glycolic acid and particles comprised of a polymer comprising lactic acid repeat units, wherein the particles have a diameter from about 20 u to about 120 u (see column 4, lines 9-11; column 6, line 15). Surfactants are disclosed at column 5, lines 35-44. Lyophilized particles are discussed at column 7, lines 58-67; column 8, lines 1-26. Bioactives for incorporation are listed at column 8, lines 27-62. Saline is disclosed as a carrier at column 14, line 49. methods of making are disclosed at column 14, lines 1-62. The instant invention is anticipated by MOONEY et al.

Claims 6-13, 21, 23-32, 34-40, 46, 47, 51-56, 60-68, 70-77, and 82-88 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest biodegradable, injectable implant comprising glycolic acid and particles comprised of a polymer comprising lactic acid repeat units, wherein the particles have a diameter from about 20 u to about 120 u.

Claims 1-88 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry as a biodegradable injectable implant.

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

TIME LIMIT:

The time limit set for response to a Written Opinion may not be extended. 37 CFR 1.484(d). Any response received after the expiration of the time limit set in the Written Opinion will not be considered in preparing the International Preliminary Examination Report.

V.1. Reasoned Statement:

The opinion as to Novelty was positive (Yes) with respect to claims 6-13, 21, 23-32, 34-40, 46, 47, 51-56, 60-68, 70-77, and 82-88

The opinion as to Novelty was negative (No) with respect to claims 1-5, 14-20, 22, 33, 41-45, 48-50, 57-59, 69, 78-81

The opinion as to Inventive Step was positive (Yes) with respect to claims 6-13, 21, 23-32, 34-40, 46, 47, 51-56, 60-68, 70-77, and 82-88

The opinion as to Inventive Step was negative (NO) with respect to claims 1-5, 14-20, 22, 33, 41-45, 48-50, 57-59, 69, 78-81

The opinion as to Industrial Applicability was positive (YES) with respect to claims 1-88

The opinion as to Industrial Applicability was negative (NO) with respect to claims NONE

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference MED175/4-001	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US02/20802	International filing date (day/month/year) 28 June 2002 (28.06.2002)	(Earliest) Priority Date (day/month/year)
Applicant MEDGRAFT MICROTECH, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box II).

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US02/20902

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61F 2/02; A61K 9/30, 47/30 US CL : 424/426, 501, 502, 523/113; 514/772.3 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/426, 501, 502; 523/113; 514/772.3 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT																				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X	US 6,281,015 B1 (MOONEY ET AL) 28 August 2001 (28.08.01), see Abstract; column 4, lines 9-11; column 5, lines 35-44; column 6, line 16; column 14, line 49.	1-5, 14-20, 22, 33, 41-45, 48-50, 57-59, 69, 78-81																		
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.																				
<table border="0"><tr><td colspan="2">* Special categories of cited documents:</td><td>* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td></tr><tr><td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td><td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td><td></td></tr><tr><td>"B" earlier application or patent published on or after the international filing date</td><td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td><td></td></tr><tr><td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td><td>"A" document member of the same patent family</td><td></td></tr><tr><td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td><td></td><td></td></tr><tr><td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td><td></td><td></td></tr></table>			* Special categories of cited documents:		* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		"B" earlier application or patent published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"A" document member of the same patent family		"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
* Special categories of cited documents:		* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone																			
"B" earlier application or patent published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art																			
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"A" document member of the same patent family																			
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means																				
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																				
Date of the actual completion of the international search 25 October 2002 (25.10.2002)		Date of mailing of the international search report 13 FEB 2003																		
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Felicia D. Roberts for Carlos A. Azpuru Telephone No. 703-308-1235																		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
TIMOTHY B. CORDER
VINSON & ELKINS L.L.P.
2300 FIRST CITY TOWER
1001 RANNIN
HOUSTON, TX 77002-6760

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of Mailing
(day/month/year)

22 JUL 2003

Applicant's or agent's file reference

MED175/4-001WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

International filing date (day/month/year)

Priority date (day/month/year)

PCT/US02/20803

28 June 2002 (28.06.2002)

29 June 2001 (29.06.2001)

Applicant

MEDCRAFT MICROTECH, INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPRA/US

Mail Stop PCT, Attn: IPRA/US
Consultation for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 905-9230

Form PCT/IPRA/416 (July 1992)

Authorized officer

Leticia D. Roberts for

Telephone No. 703-905-1235

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference MHD175/4-001WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IEPA/416)	
International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/US02/20802	28 June 2002 (28.06.2002)	29 June 2001 (29.06.2001)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
IPC(O): A61P 2/02; A61K 9/50, 47/30 and US CL.: 424/424, 501, 502, 523/113; 514/772.3		
Applicant		
MIDGRAFT MICROTECH, INC.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>0</u> sheets. 3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 33(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand	Date of completion of this report	
23 January 2003 (23.01.2003)	08 July 2003 (08.07.2003)	
Name and mailing address of the IEPA/US Mail Stop PCT, AIA IEPA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1439 Alexandria, Virginia 22303-1439 Facsimile No. (703) 305-9220	Authorized officer <i>Felicia D. Roberts for</i> Carol A. Appert Telephone No. 703-305-1235	

Form PCT/IEPA/409 (cover sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US02/20802

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:^{*}

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
 pages 1-48 as originally filed
 pages NONE filed with the demand
 pages NONE filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages 49-56 as originally filed
 pages NONE as amended (together with any statement) under Article 19
 pages NONE filed with the demand
 pages NONE filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
 pages 1/3-3/3 as originally filed
 pages NONE filed with the demand
 pages NONE filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages NONE as originally filed
 pages NONE filed with the demand
 pages NONE filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purpose of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 45.3(i)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purpose of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages NONE
- ☐ the claims, Nos. NONE
- ☐ the drawings, sheets/fig. NONE

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).^{**}^{*} Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not assessed in this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).^{**} Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and assessed in this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US02/20802

V. Reasoned statement under Rule 66.1(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims 1-88	YES
	Claims NONE	NO
Inventive Step (IS)	Claims 1-88	YES
	Claims NONE	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims 1-88	YES
	Claims NONE	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-88 meet the criteria set out in PCT Article 35(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the instant biodegradable, injectable implant comprising glycolic acid and particles comprised of a polymer comprising lactic acid repeat units, wherein the particles have a diameter of from about 20 μ to about 120 μ .

Claims 1-88 meet the criteria set out in PCT Article 35(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry as a biodegradable injectable implant.

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line

IPEA/

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty.

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only			
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference MED175/4-001WO	
International application No. PCT/US02/20802	International filing date (day/month/year) 28 June 2002 (28/06/02)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 29 June 2001 (29/06/01)	
Title of invention BIODEGRADABLE INJECTABLE IMPLANTS AND RELATED METHODS OF MANUFACTURE AND USE			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) MedGraft Microtech, Inc. 10709 Ehlers Road Conroe, Texas 77302 USA		Telephone No. 836-273-1162	
		Facsimile No. 836-273-9248	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: USA		State (that is, country) of residence: USA	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Caseres, Crisoforo Peralto A.V. Mexico 201, Co. Hipodromo Condesa Mexico City, C.P. Mexico 08100			
State (that is, country) of nationality: Mexico		State (that is, country) of residence: Mexico	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) D'Lagarda, Daniel Leon A.V. Mexico 201, Co. Hipodromo Condesa Mexico City, C.P. Mexico 08100			
State (that is, country) of nationality: Mexico		State (that is, country) of residence: Mexico	
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative
 and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.
☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s) /common representative is hereby revoked.
☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official
The address must include postal code and name of country.)

Corder, Timothy S.
 Vinson & Elkins, LLP
 2300 First City Tower
 1001 Fannin
 Houston, Texas 77002-8760

Telephone No.
512-542-8400

Facsimile No.
512-542-8812

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office
38,414

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed.

the description ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34

the claims ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34

the drawings ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination:

- ☒ which is the language in which the international application was filed.
☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.
☐ which is the language of publication of the international application.
☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|----------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | 1 sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received not received

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

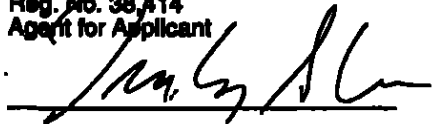
The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (specify): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

Timothy S. Corder
Reg. No. 38,414
Agent for Applicant



For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:
2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):
3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) MED175/4-001 WO

Box No. I TITLE OF INVENTION

Biodegradable Injectable Implants and Related Methods of Manufacture and Use

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

Medgraft Microtech, Inc.
1330 Post Oak Blvd.
Suite 1800
Houston, TX 77058

Telephone No.

(938) 273-1182

Facsimile No.

(938) 273-8248

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
USState (that is, country) of residence:
USThis person is applicant
for the purposes of:☐ all designated
States☒ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☐ the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

CASERES, Crisoto Peralta
A.V. Mexico 201, Col. Hipodromo Condesa
Mexico City, C.P.
Mexico 06100

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box
is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
MexicoState (that is, country) of residence:
MexicoThis person is applicant
for the purposes of:☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☒ the United States
of America only☐ the States indicated in
the Supplemental Box☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

STAFFORD, Nicole
Vinson & Elkins L.L.P.
2300 First City Tower
1001 Fannin
Houston, TX 77002-8780

Telephone No.

(512) 495-8409

Facsimile No.

(512) 238-3424

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office
43929☒ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No.V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|--|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ GE Georgia | ☒ MW Malawi |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ GH Ghana | ☒ MX Mexico |
| ☒ AL Albania | ☒ GM Gambia | ☒ MZ Mozambique |
| ☒ AM Armenia | ☒ HR Croatia | ☒ NO Norway |
| ☒ AT Austria | ☒ HU Hungary | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AU Australia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BB Barbados | ☒ JP Japan | |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KE Kenya | ☒ SD Sudan |
| ☒ BR Brazil | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BZ Belize | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ CA Canada | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CN China | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LU Luxembourg | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DE Germany | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DK Denmark | ☒ MA Morocco | ☒ UG Uganda |
| ☒ DM Dominica | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ US United States of America |
| ☒ DZ Algeria | | |
| ☒ EE Estonia | ☒ MG Madagascar | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ ES Spain | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ FI Finland | ☒ MN Mongolia | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GB United Kingdom | | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GD Grenada | | ☒ ZW Zimbabwe |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| ☐ | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:
Medgraft Microtech, Inc.

International Serial No.: PCT/US02/20802

Filing Date: June 28, 2002

Priority Date: June 29, 2001

For: BIODEGRADABLE INJECTABLE
IMPLANTS AND RELATED
METHODS OF MANUFACTURE AND
USE

Atty. Dkt. No.: MED175/4-001WO

CERTIFICATE OF MAILING	
I hereby certify that this correspondence is being deposited with the U.S. Postal Service as Express Mail Label No. EV238368719US mail in an envelope addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231:	
June 4, 2003	<i>Ch. Heppner</i>
Date	Signature

BOX PCT
Assistant Commissioner for Patents
Attn: RO/US
Washington, D.C. 20231

RESPONSE TO WRITTEN OPINION DATED MAY 7, 2003

Sir:

This paper is submitted in response to the Written Opinion dated May 7, 2003, for which the reply date is June 7, 2003. The Written Opinion provides positive opinions that (i) claims 6-13, 21, 23-32, 34-40, 46, 47, 51-56, 60-68, 70-77 and 82-88 meet the Novelty and Inventive Step requirements, and (ii) all claims meet the requirements for Industrial Applicability, with which Applicant agrees. However, the Written Opinion also provides negative opinions that claims 1-5, 14-20, 22, 33, 41-45, 48-50, 57-59, 69, and 78-81 do not meet the requirements for Novelty or Inventive Step, with which Applicant respectfully disagrees. Reconsideration of the Written Opinion is respectfully requested in light of the following comments.

20

Claims 1-5, 14-20, 22, 33, 41-45, 48-50, 57-59, 69, and 78-81 Are Novel over Mooney et al.

In concluding that claims 1-5, 14-20, 22, 33, 41-45, 48-50, 57-59, 69, and 78-81 lack Novelty, the Written Opinion states "Mooney et al. disclose a biodegradable, injectable implant comprising glycolic acid and particles comprised of a polymer comprising lactic acid repeat units... (see column 4, lines 9-11; column 6, line 15)." Applicant disagrees with this conclusion and this characterization of the Mooney et al. reference ("Mooney et al.").

Claims 1-5, 14-20, 22, 33, 41-45, 48-50, 57-59, 69, and 78-81 are Novel over Mooney et al. as these claims include at least one element that is not disclosed in that cited art. Specifically, these claims all require an injectable implant that contains both glycolic acid (HOCH_2COOH) and a polymer that comprises lactic acid repeat units. Exemplary polymers that comprise lactic acid repeat units include polylactide and poly(lactide-co-glycolide). [Specification, at page 27, lines 5-6] Thus, the Specification discloses, as follows:

1 Biodegradable, Injectable Bulking Agents and Implants

The biodegradable, injectable implants and bulking agents disclosed herein comprise bioactive molecules of glycolic acid (GA) and polymers containing lactic acid repeat units (also referred to herein as PLA).

[Specification, at page 17, lines 20-23]

[A]n aspect of the present invention encompasses biodegradable, injectable bulking agents and implants (herein referred to as "injectables") comprising glycolic acid ("GA") monomer and biocompatible, biodegradable particles of polymers comprising lactic acid ("PLA").

[Specification, at page 24, lines 13-16]

2 Chemical Components of the Injectables

2.1 Glycolic Acid ("GA")

The injectables of the present invention comprise glycolic acid (HOCH_2COOH). Glycolic acid is a moderately strong organic acid and is the first member of the alphahydroxy acid series. GA is very soluble in water, methanol, ethanol, acetone, acetic acid, and ethyl acetate, but poorly soluble in diethyl ether, and very poorly soluble in hydrocarbon solvents. At high concentrations, free glycolic acid exists in equilibrium with low molecular weight, polyester oligomers. Upon dilution, neutralization, etc., these components revert to free glycolic acid...

For embodiments of the present invention wherein the injectables are in the form of a suspension of PLA particles, the GA may typically be dissolved in a pharmaceutically acceptable carrier, preferably water.

The concentration of the GA in the injectable will vary depending upon the intended application, particulars related to the PLA composition and particles, and the identity of the other components of the injectable, if any. Typically, one of skill in the art is concerned with the concentration of the GA that will be administered to the patient, that is, the concentration of GA in the injectable implant in its activated form. Thus, when the injectable implant is in the form of a suspension of particles in a pharmaceutically acceptable carrier (e.g., an activated form), the GA may typically be present in a concentration of from about 1.8 mcg to about 18.2 mcg GA per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier (or from about 0.0018 % to about 0.0002% by weight)

...

2.2 Polylactic acid ("PLA")

The injectables of the present invention comprise a polymer containing lactic acid repeat units, PLA...

2.2.1 PLA Composition and Properties

The PLA may comprise any polymer of lactic acid, that is, a polymer which contains more than a nominal number of lactic acid repeat units...

Polymers are high molecular weight molecules made up of low molecular weight repeating units called monomers. The process of joining monomers to produce polymers is called polymerization.

Polylactic acid is a poly- α -hydroxyacid containing repeat units *derived from* lactic acid ($\text{HOCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$)...

Thus, embodiments of the present invention encompass implants wherein the polymer comprises homopolymers of lactic acid, such as poly-L-lactic acid or poly-D,L-lactic acid, and co-polymers of lactic acid.

The co-polymers encompassed in the present invention may have varying compositions depending upon the intended application and production parameters. *For example, co-polymers of lactic acid and glycolic acid may be employed..."*

[Specification, at page 23, line 1 through page 27, line 6 (emphasis added); see also page 9, lines 12-14, 23; claims]

In contrast, Mooney et al. discloses a method of delivering a bioactive agent employing polymers, such as poly(lactide), poly(glycolic acid) or poly(lactide-co-glycolide). See Mooney et al., at page 4, lines 9-11; Example 1; claims 8 & 9. Mooney et al. does not disclose the use of a composition that includes both (i) a polymer that comprises lactic acid repeat units, such as poly(lactide) or poly(lactide-co-glycolide), and (ii) glycolic acid. Poly(glycolic acid) and poly(lactide-co-glycolide) may contain glycolide repeat units but that does not mean either polymer is glycolic acid or contains glycolic acid

(HOCH₂COOH) per se. Glycolic acid and a polymer containing glycolide or glycolic-acid-derived repeat units are different and distinct chemical species. 22

Mooney et al. is, in fact, compositionally similar to the art discussed in the present Specification, at page 5, line 7 through page 6, line 24. The Specification also discloses, as discussed in more detail below, that the aforementioned claimed combination, which is not disclosed in Mooney et al., overcomes the disadvantages of this art.

Because Mooney et al. does not include at least one each limitation of each of claims 1-5, 14-20, 22, 33, 41-45, 48-50, 57-59, 69, and 78-81, Mooney et al. does not anticipate these claims. Therefore, Applicant respectfully requests reconsideration and withdrawal of this aspect of the Written Opinion.

**Claims 1-5, 14-20, 22, 33, 41-45, 48-50, 57-59, 69, and 78-81
Represent an Inventive Step over Mooney et al.**

Claims 1-5, 14-20, 22, 33, 41-45, 48-50, 57-59, 69, and 78-81 represent an Inventive Step over Mooney et al. As previously discussed, Mooney et al. does not disclose the claimed combination of glycolic acid with a polymer comprising lactic acid repeat units. Nor does Mooney et al. suggest or render obvious that combination. Further, no suggestion or motivation to make this combination is provided in any art cited in the Written Opinion.

Mooney et al. instead teaches the use of compositions similar to those having the drawbacks and disadvantages discussed in the present Specification, which provides that:

[A] major obstacle to the use of the aforementioned biodegradable polymers [including homopolymers and co-polymers of glycolic and lactic acid (noted at page 5, line 5)] as an injectable bulking agent or implant is that, due apparently to surface charge characteristics, the polymeric particles tend to aggregate prior to and/or during clinical application. This aggregation causes the products to be difficult to mix following reconstitution - mixing often requiring an ancillary laboratory device, such as a Vortex mixer, to adequately suspend the microparticles. Further, despite aggressive mixing, the polymeric particles will frequently aggregate and obstruct and clog the syringe and needle, resulting in product wastage and/or suboptimal product injection. If injected in aggregated form, the polymers may not infiltrate within the interstitial spaces in the body or be assimilated and degraded thereby in an optimal manner. Instead, the aggregated particles may form hard, insoluble nodules at the injection site, causing edema and swelling, and requiring corrective medical intervention. In addition, products, based on polylactic acid, intended to replace fat loss at the temples and/or cheeks are expensive for this purpose, as the procedure requires several interventions - from three to six, 25 to 30 days apart...

29
Despite its beneficial hydrating and intracellular diffusive properties, to date, no injectable implants have been prepared containing [glycolic acid monomer] GA, alone or in combination with a polymeric filler.

In summary, the injectable products in the art are characterized by very short duration periods and/or allergic reaction. In addition, some of their components are dangerous and even lethal. Biodegradable polymeric implants that overcome some of these drawbacks suffer from further application complications such as needle clogging and nodule formation.

Thus, it would be desirable to design an implant that degrades very slowly over time; will not cause allergic reaction, rejection, or infection; does not require surgery to remove damaging residues or nodules; and will not migrate to the lungs, kidneys, liver, or other parts of the human body with deleterious results. For injectable applications, an implant having superior flow properties which avoids aggregation, needle clogging and nodule formation is also desired.

[Specification, at page 5, line 7 through page 6, line 24]

The Specification teaches that these disadvantages are surprisingly and unexpectedly overcome by the combination of glycolic acid (HOCH_2COOH) with a polymer which includes repeat units derived from lactic acid, as follows:

The present invention solves many of the problems inherent in the art by providing a biocompatible, biodegradable, injectable bulking agent or implant that degrades slowly under biological conditions, is hypoallergenic, non-migratory, relatively inexpensive and simple to apply.

Aspects of the present invention encompass a biodegradable, injectable bulking agent or implant (also referred to herein as an "injectable") intended for use in reconstructive surgery to restore form and/or function to soft tissues altered by age, trauma, disease, or other defect comprising a solution containing glycolic acid monomer (referred to herein as "GA") and a particle suspension or emulsion of particles of a polymer containing or comprising lactic acid repeat units (also referred to herein as "PLA") as well as injectables in pre-activated solid form and related methods of production and use.

The injectables disclosed herein solve many problems inherent in the art. For example, the injectables of the present invention have flow properties superior to those available in the art. It is believed that the low molecular weight and hydrophilicity of GA (GA is highly soluble in water) inhibits aggregation and facilitates the flow of the denser PLA (higher molecular weight and having a hydrophobic surface), thereby avoiding clogging of the needle and the formation of nodules in the body. Thus, when added to a suspension of hydrophobic microparticles, the hydrophilic properties of GA in solution apparently overcomes the tendency for the hydrophobic particles to aggregate.

In addition, upon injection, the GA flows to and hydrates the upper layers of the dermis, renewing its elasticity and promoting a healthier skin, thereby enhancing physical appearance and improving the effect of the PLA microparticles. More specifically, as the PLA degrades, the body initiates a fibrosis response, resulting in increased deposition of collagen in the treated area. The filled area also reacts with the improved elasticity

promoted by the action of GA. This characteristic allows PLA to work independently but complementarily with the GA.

24 24

[Specification, at page 7, line 20 through page 8, line 20]

While not wishing to be bound by any theories, it is believed that the glycolic acid serves many purposes in the injectables of the present invention. First, it is believed to promote the ease of flow of the hydrophobic PLA microparticles through the fine intradermal needles employed, thereby avoiding clogging – a significant problem with known polylactic acid injectable implants. Presumably, the GA which is highly hydrophilic, is dissolved in the fluid phase (which is typically aqueous). Second, the glycolic acid may facilitate rapid diffusion of the implant microparticles into the injection site, preventing the formation of nodules – another complication with known polylactic acid injectables.

The glycolic acid may also facilitate infiltration of the implant and hydration of the injected area thereby also reducing inflammation (as a result of tissue trauma caused by the necessary injection procedure). In this regard, the hydrophilic glycolic acid easily diffuses throughout the intracellular aqueous phase without the need for plasmatic retinoid proteins. GA may also serve as a keratin regulator, inhibiting cohesion of corneocytes growing on the cornea layer mantles. Thus, the GA also promotes increased flexibility, hydration, and turgidity of the outer layers of the skin. GA degradation at the injection presumably occurs in a few weeks.

All of these factors facilitate the microparticle implant's infiltration, assimilation and ultimate degradation and promote a healthier epidermis in support of the tissue filling/contouring purpose of the injectable.

[Specification, at page 23, line 13 through page 24, line 6]

Thus, claims 1-5, 14-20, 22, 33, 41-45, 48-50, 57-59, 69, and 78-81 represent an Inventive Step over the art and are not rendered obvious by Mooney et al. Applicant respectfully requests reconsideration and withdrawal of this aspect of the Written Opinion.

In light of the foregoing remarks, Applicant respectfully requests a second Written Opinion indicating that all claims are Novel, represent an Inventive Step over the art, and meet the Industrial Applicability requirement. Please date stamp and return the enclosed postcard evidencing receipt of these materials.

The Assistant Commissioner is hereby authorized to deduct any necessary fees from Deposit Account No. 22-0365/MED175/4-001WO.

Respectfully submitted,

25

Nicole W. Stafford

Date: June 4, 2003

Vinson & Elkins L.L.P.

2300 First City Tower

Fannin Street

Houston TX 77002-6760

Nicole W. Stafford

Registration No. 43,929

Phone: (512) 542-8409

161403_1.DOC



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
30 January 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/007782 A2

- (51) International Patent Classification: A61B
- (21) International Application Number: PCT/US02/20802
- (22) International Filing Date: 28 June 2002 (28.06.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
PA/a2001/006732 29 June 2001 (29.06.2001) MX
10/002,283 5 December 2001 (05.12.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): MED-
GRAFT MICROTECH, INC. [US/US]; 1330 Post Oak
Boulevard, Suite 1600, Houston, TX 77056 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): CASERES, Crisofe
Peralta [MX/MX]; A.V. Mexico 201, Col. Hipodromo
Condesa, Mexico City, 06100 (MX). D'LAGARDE,
Daniel, Leon [MX/MX]; A.V. Mexico 201, Col. Hipo-
dromo Condesa, Mexico City, 06100 (MX).
- (74) Agent: STAFFORD, Nicole; Vinson & Elkins L.L.P.,
2300 First City Tower, 1001 Fannin, Houston, TX
77002-6760 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished
upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/007782 A2

(54) Title: BIODEGRADABLE INJECTABLE IMPLANTS AND RELATED METHODS OF MANUFACTURE AND USE

(57) Abstract: This invention is directed to the field of medical implants, and more specifically to biodegradable injectable implants and their methods of manufacture and use. The injectable implants disclosed herein comprise glycolic acid and bio-compatible/bio-absorbable polymeric particles containing a polymer of lactic acid. The particles are small enough to be injected through a needle but large enough to avoid engulfment by macrophages. The injectables of this invention may be in a pre-activated solid form or an activated form (e.g., injectable suspension or emulsion).

**BIODEGRADABLE INJECTABLE IMPLANTS AND
RELATED METHODS OF MANUFACTURE AND USE****Cross Reference to Related Application**

This application claims priority to application Serial Number 10/002,283, filed on
5 December 5, 2001, entitled Biodegradable Injectable Implant, and application Mexico
PA/a/2001/006732, filed June 29, 2001.

Field of the Invention

This invention relates generally to the field of medical implants, and more specifically
to biodegradable injectable implants and their methods of manufacture and use.

10

Background of the Invention

With increasing age and/or as a consequence of certain diseases, the body's soft
tissues, including collagen, muscle and fat can diminish, affecting appearance and/or
diminishing function. With age, facial skin begins to show the effects of gravity, sun
exposure and years of facial muscle movement, such as smiling, chewing and squinting. The
15 underlying tissues that keep skin looking youthful and plump begin to break down, often
leaving laugh lines, smile lines, crow's feet or facial creases over the areas where this muscle
movement occurs. Areas surrounding the eyes, the temple and cheeks can become sunken
and hollow in appearance. Internally, sphincter muscles that control many of the body's
autonomic functions such as control of bladder function and gastric reflux diminish with age
20 or disease. A number of medical filler products and techniques have been developed in an
effort to correct these soft tissue deficits and restore form and function.

Soft-tissue fillers, most commonly injectable collagen or autologous fat, can help fill
in tissue deficits, temporarily restoring a smoother, more youthful-looking appearance to the
skin. When injected intra-dermally, these fillers plump up and add fullness to creased and
25 sunken areas of the face. Injected collagen and fat are primarily used to improve the

26

appearance of the skin's texture. They can help fill out deep facial wrinkles, creases and furrows, "sunken" cheeks, skin depressions and some types of scars. They are also used to add a fuller, more youthful look to the lips.

5 Deep folds in the face or brow caused by overactive muscles or by loose skin may be more effectively treated with cosmetic surgery, such as a facelift or browlift. Injectables are sometimes used in conjunction with facial surgery procedures, as injectables alone typically cannot change facial contours as can surgery.

Injectable bovine collagen received approval from the Food and Drug Administration in 1981 and was the first injectable filler product to be marketed in the United States.

10 Allergic reaction is the primary risk of bovine collagen injections. Collagen injections should be used with caution in anyone with a history of allergies, and skin tests must be performed a month before the procedure to help determine if the patient is allergic to the substance. The collagen is injected using a fine needle inserted at several points along the edge of the treatment site. Since part of the substance is saline that will be absorbed by the body within a

15 few days, the doctor will slightly overfill the area. Risks not necessarily related to allergies include infection, abscesses, open sores, skin peeling, scarring and lumpiness, which may persist over the treated area.

Collagen's longevity depends on the patient's lifestyle and physical characteristics as well as the part of the body treated. In general, the injected material is likely to disappear

20 faster in areas that are more affected by muscle movement. The injections may need to be repeated at intervals of six months or longer to maintain the maximum cosmetic effect.

Collagen injections are also used as a treatment for stress urinary incontinence resulting from an incompetent sphincter mechanism. When implanted at the bladder neck, this filler acts as a soft bulking material augmenting the natural function of the sphincter

mechanism, thus helping to restore urinary continence. However, patients may require retreatments to maintain continence.

The fat-injection procedure, known as autologous fat transplantation or microlipoinjection, involves extracting fat cells from the patient's abdomen, thighs, buttocks or elsewhere and reinjecting them beneath the facial skin. Fat is most often used to fill in "sunken" cheeks or laugh lines between the nose and mouth, correct skin depressions or indentations, minimize forehead wrinkles and enhance the lips.

Fat injections offer two advantages over bovine collagen. Fat cells are living cells which are transplanted from one area of the body to the site where they are being injected. Once the cells are implanted they continue to live and do not break down as quickly or dramatically as collagen protein does. Also, as the injected fat is taken from the patient's own body, there is no chance of an allergic reaction to the injection. Additionally, a relatively larger volume (50-100 cc) of fat cells may be transplanted, to augment sunken areas of the face, including the temples and cheeks.

The disadvantage of fat injection lies in the transplant process. Fat cells removed from one area and transplanted to another suffer damage in transit, and may not find adequate blood supply at the new site in order to survive. It is estimated that one half to two thirds of the fat cells transplanted to the new site die and are absorbed by the body. Therefore, not only must two to three times the amount of material needed be injected into the new site (in order to insure that one third of the required amount properly implants), but the procedure must be repeated two to three times in order to get the correct amount at the site. While fat injections offer longer lasting results than bovine collagen, the building up process takes longer. In addition, the disruption caused to the area treated (because of the larger amounts of material being injected) can cause swelling, bumpiness and discoloration for three to five days following each treatment.

Injectable products can also be prepared from the patient's own collagen and/or fibroblast cells, or from donated cadaver dermis. These materials function similarly to bovine products but avoid the risk of allergic reactions. Tissue donors are typically screened for absence of transmissible diseases; however, there is still some risk of transmitting viral diseases, including the human immune deficiency virus, with these products.

A number of other biological filler materials have been developed for facial-rejuvenation purposes. These include a porcine gelatin powder compound that is mixed with a patient's own blood and injected to plump up the skin (similar to injectable collagen) and non-animal derived hyaluronic acid (a substance found in all living organisms). The porcine preparations have uncertain results, high antigenicity due to utilization of animal-origin components, and risk of infection via blood application. In contrast, the hyaluronic acid products do not cause allergic reactions, but only last three to six months.

A number of synthetic products have been developed to overcome the inherent risks of biologics. Synthetic products may include non-biodegradable components, such as expanded polytetrafluoroethylene ("ePTFE"), polymethylmethacrylate ("PMMA"), polydimethylsiloxane ("PDMS"), and polyacrylamide. These materials do not readily break down in the body, and are therefore permanent. The body mounts a foreign body response to these polymers and forms a tight fibrous capsule around the material. Risks include the potential for these materials to migrate away from the injection site or to form an inclusion cyst at the site of encapsulation. The FDA has banned the use of liquid silicone in the U.S as a filler material, due to risks of migration and the potential to stimulate autoimmune disorders. Non-biodegradable injectables have been problematic in the treatment of urinary incontinence due to migration of the particles.

Another approach to providing a highly biocompatible synthetic filler material that will not migrate or encapsulate is to utilize biodegradable polymers. Biodegradation has

36

been accomplished by synthesizing polymers that have hydrolytically unstable linkages in the backbone. Common chemical functional groups with this characteristic are esters, anhydrides, orthoesters, and amides. As of 1960, a wide range of biodegradable synthetic polymers had been developed, including a number of polymers derived from natural sources
5 such as modified poly-saccharides (cellulose, chitin, and dextran) or modified proteins (fibrin and casein).

Some commercially available biodegradable devices are polyesters composed of homopolymers or copolymers of glycolic and lactic acid. Copolymers of glycolic acid with both L-lactic and D,L-lactic acids have been developed for both device and drug delivery
10 applications. Medical devices comprised of these polymers have been used in wound closure (sutures, staples); tissue screws; orthopedic fixation devices (pins, rods, screws, tacks, ligaments); dental applications (guided tissue regeneration, such as products for gums and regeneration of maxillary bone); cardiovascular applications (stents, grafts); intestinal applications (anastomosis rings); and applications systems for repairing meniscus and
15 cartilage. Some biodegradable polymers have also been used for cosmetic wrinkle patches. A widely used device is a copolymer of 90% glycolic acid and 10% L-lactic acid, developed by Ethicon as an absorbable suture material under the trade name Vicryl™. It absorbs within three to four months but has a slightly longer strength-retention time.

One of the first bioactive degradable polymers approved by the FDA was polylactide-co-glycolide acid. The implant based on this polymer is a slow dissolving injectable device
20 for treatment of advanced prostate cancer. This device uses biodegradable a mixture of poly-glycolic acid (25%) and poly-lactic acid (75%) in the form of microspheres to gradually release an acetate for periods of up to 4 months, thereby avoiding the need for daily injections.

32

Other products have also been approved such as ProLease® and Medisorb®, medical devices for the creation of slowly dissolving (from a few days up to several months) injectable products. Both technologies consist of injection methods comprised by bioactive molecules integrated in a matrix of poly-D,L-lactide-co-glycolide.

5 The use of biodegradable homopolymers and co-polymers of glycolic and lactic acid as injectable bulking implants is also disclosed in Australian patent no. 744,366. This patent discloses the purported use of polymeric lactic acid microspheres, having a mean diameter ranging from 5 μ to 150 μ , suspended in a gel. According to this invention, glycolic acid repeat units may be incorporated into a lactic co-glycolic acid polymer, to influence rates of
10 degradation.

However, a major obstacle to the use of the aforementioned biodegradable polymers as an injectable bulking agent or implant is that, due apparently to surface charge characteristics, the polymeric particles tend to aggregate prior to and/or during clinical application. This aggregation causes the products to be difficult to mix following
15 reconstitution – mixing often requiring an ancillary laboratory device, such as a Vortex mixer, to adequately suspend the microparticles. Further, despite aggressive mixing, the polymeric particles will frequently aggregate and obstruct and clog the syringe and needle, resulting in product wastage and/or suboptimal product injection. If injected in aggregated form, the polymers may not infiltrate within the interstitial spaces in the body or be
20 assimilated and degraded thereby in an optimal manner. Instead, the aggregated particles may form hard, insoluble nodules at the injection site, causing edema and swelling, and requiring corrective medical intervention. In addition, products, based on polylactic acid, intended to replace fat loss at the temples and/or cheeks are expensive for this purpose, as the procedure requires several interventions – from three to six, 25 to 30 days apart.

57

Glycolic acid monomer (GA), in solution, is present in a wide number of cosmetic products and its use as a biomaterial has been suggested for pathologies related to an increase in corneocyte cohesion. GA has been used for acne prevention and treatment, as a component of topicals and injectable solutions. GA is also believed to reduce inflammation and optimize moistening. (It is documented that glycolic acid produces a 300% increase in skin moisture.) Despite its beneficial hydrating and intracellular diffusive properties, to date, no injectable implants have been prepared containing GA, alone or in combination with a polymeric filler.

In summary, the injectable products in the art are characterized by very short duration periods and/or allergic reaction. In addition, some of their components are dangerous and even lethal. Biodegradable polymeric implants that overcome some of these drawbacks suffer from further application complications such as needle clogging and nodule formation.

Thus, it would be desirable to design an implant that degrades very slowly over time; will not cause allergic reaction, rejection, or infection; does not require surgery to remove damaging residues or nodules; and will not migrate to the lungs, kidneys, liver, or other parts of the human body with deleterious results. For injectable applications, an implant having superior flow properties which avoids aggregation, needle clogging and nodule formation is also desired.

Summary of the Invention

The present invention solves many of the problems inherent in the art by providing a biocompatible, biodegradable, injectable bulking agent or implant that degrades slowly under biological conditions, is hypoallergenic, non-migratory, relatively inexpensive and simple to apply.

Aspects of the present invention encompass a biodegradable, injectable bulking agent or implant (also referred to herein as an "injectable") intended for use in reconstructive

surgery to restore form and/or function to soft tissues altered by age, trauma, disease, or other defect comprising a solution containing glycolic acid monomer (referred to herein as "GA") and a particle suspension or emulsion of particles of a polymer containing or comprising lactic acid repeat units (also referred to herein as "PLA") as well as injectables in pre-activated solid form and related methods of production and use.

The injectables disclosed herein solve many problems inherent in the art. For example, the injectables of the present invention have flow properties superior to those available in the art. It is believed that the low molecular weight and hydrophilicity of GA (GA is highly soluble in water) inhibits aggregation and facilitates the flow of the denser PLA (higher molecular weight and having a hydrophobic surface), thereby avoiding clogging of the needle and the formation of nodules in the body. Thus, when added to a suspension of hydrophobic microparticles, the hydrophilic properties of GA in solution apparently overcomes the tendency for the hydrophobic particles to aggregate.

In addition, upon injection, the GA flows to and hydrates the upper layers of the dermis, renewing its elasticity and promoting a healthier skin, thereby enhancing physical appearance and improving the effect of the PLA microparticles. More specifically, as the PLA degrades, the body initiates a fibrosis response, resulting in increased deposition of collagen in the treated area. The filled area also reacts with the improved elasticity promoted by the action of GA. This characteristic allows PLA to work independently but complementarily with the GA.

The injectable implants disclosed herein are preferably biodegradable and biocompatible. The PLA and GA components are substantially, if not completely, degraded by the body. Polymers of lactic acid may be non-enzymatically hydrolyzed *in vivo*. The hydrolysis products may then be metabolized (for example, the lactic acid or other repeat units are typically metabolized) and excreted or excreted fully or partially intact. Although

not wishing to be bound by any theory, it is believed that the PLA degrades via water diffusion followed by hydrolysis, fragmentation and further extensive hydrolysis accompanied with phagocytosis, diffusion, and metabolization. This degradation process may typically take up to 12 months and is regulated by variables in the formulation and
5 manufacturing of the injectables disclosed herein, including the features of polymers, excipients, and production method. The degradation by-products may be mainly expelled via normal respiration and excretion.

Thus, one aspect of the present invention relates to a biodegradable injectable bulking agent or implant comprising glycolic acid and a bio-compatible/bio-absorbable polymeric
10 particle having a size that is small enough to be injected through a needle but large enough to avoid engulfment by macrophages.

The injectable implants disclosed herein are typically administered as a suspension of the polymeric particles in a pharmaceutically acceptable carrier with glycolic acid being present in the solution phase. However, it is envisioned that it may be desirable to store the
15 injectables disclosed herein in a variety of physical forms to increase their shelf-life (for example, the freeze-dried form which has a shelf life of greater than 12 months), aid in shipment of product to customers, etc. Thus, aspects of the present invention include injectables which are in their activated form (i.e. ready for administration) as well as in pre-activated form (i.e. requiring additional manipulation or processing prior to administration).
20 Thus, embodiments of the present invention encompass, but are not limited to, dehydrated, sterilized, typically freeze-dried powders, emulsions, suspensions, aqueous emulsions, and the like.

The bulking agents/injectables of the present invention include glycolic acid (GA). The concentration of GA will vary depending upon the particular application and the form of
25 the implant. Typically, one of skill in the art is concerned with the concentration of the GA

that will be administered to the patient. For example, when the injectable implant is in the form of a suspension of particles in a pharmaceutically acceptable carrier (e.g., an activated form), the GA may typically be present in a concentration of from about 1.8 mcg to about 18.2 mcg GA per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier (or from about 0.0018 %
5 to about 0.0002% by weight), and preferably from about 12 mcg to 13 mcg per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier, or about 12.7 mcg per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier. However, when the implant is in a pre-activated solid form, the GA may typically comprise from about 0.002% to about 0.02% by weight, preferably about 0.014% by weight.

10 The size and shape of the polymeric particles may vary depending on the intended application. However, the polymeric particles included in the injectables typically have a diameter of from 20 μ to about 120 μ , preferably from about 40 μ to about 80 μ , and more preferably have a mean diameter of from about 50 μ to about 70 μ , or from about 55 to about 65 μ , or about 60 μ . Although the shape of the particles may vary widely depending upon the
15 intended application and various production parameters, a preferred shape is substantially spherical (often referred to in the injectable art as a microsphere). The polymeric particles having the desired shape and size are preferably made by pulverizing the polymer to a powder, and cold micronizing the powder to the desired shape and size.

The polymeric particles comprise a polymer which contains a substantial amount of
20 lactic acid repeat units (typically from 10 to 100 % lactic acid repeat units by weight, preferably from 50%, 60%, 70%, 80% or 90% up to about 100%. Thus, embodiments of the present invention encompass implants wherein the polymer comprises homopolymers of lactic acid, such as poly-L-lactic acid or poly-D,L-lactic acid, and co-polymers of lactic acid.

The co-polymers encompassed in the present invention may have varying
25 compositions depending upon the intended application and production parameters. For

32

example, co-polymers of lactic acid and glycolic acid may be employed. Further, homo- and co-polymers of lactic acid may be employed which incorporate different repeat units (such as lactones) having a desired functionality. Thus, polymers containing repeat units which allow for crosslinking or which increase or decrease the rate of degradation of the polymer or affect the metabolism of the hydrolysis products produced by degradation or which bind preferentially to drugs or other bioactive compounds that may be administered at the site of the injection of the implant may be employed. In addition, homo- and co-polymers of lactic acid may be functionalized or modified after their synthesis and/or before, during or after their processing to discrete particles to incorporate additional chemical groups, moieties or functionalities or to modify the surface or other properties of the polymer or particles thereof.

The polymer is preferably substantially free of impurities, and preferably employed in a highly-purified form.

The properties of the polymer employed with injectables disclosed herein vary widely depending upon the intended application and composition and are typically not critical as long as one of skill in the art can form biodegradable, biocompatible hydrophobic particles therewith. Thus, for injectable applications, the polymeric particles should be suitable for injection through a suitably-sized syringe. Typically, the polymers employed herein exhibit an intrinsic viscosity of from about 3.0 to about 4.5 dl/g, more typically of from about 3.5 to about 3.8 dl/g or from about 3.60 to about 3.75 dl/g. The polymers employed herein may also have a density of from about 1.0 to about 1.5 kg/l, preferably about 1.24 kg/l, and a melting point ranging from about 170° to about 200° C.

The molecular weight as determined by viscosity of the polymer will typically be in the range of from about 100,000 to about 250,000 Daltons, preferably from about 150,000 to about 200,000 or 220,000 Daltons, and more preferably from about 165,000 to about 180,000 Daltons or about 172,000 Daltons.

The implants disclosed herein may include varying amounts of polymeric particles and may typically include in the activated form, from about 30 mg to about 40 mg of polymer per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier, preferably from about 36 mg to about 37 mg of polymer per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier. However, when the
5 implant is in a pre-activated solid form, the polymeric particles may typically comprise from about 36 % to about 45 % by weight of the solid, preferably from about 40 to about 41% by weight.

An embodiment of the present invention also encompasses an implant which further comprises a gelling agent. The gelling agent may typically comprise a cellulose derivative,
10 such as hydroxypropylmethylcellulose or carboxymethylcellulose, or a pharmaceutically acceptable acid or ester. Exemplary pharmaceutically acceptable acid or ester gelling agents include synthetic hyaluronic acids, lactic acid esters, sodium carmellose, and caproic acid esters. The gelling agent, if present, is typically present in the activated implant in a concentration of from about 0-10 % by weight, more typically from about 1 % to about 5 %
15 by weight, with from about 2 % to about 3 % by weight being preferred. The pre-activated lyophilized powder form for the injectable may comprise from about 0-40%, preferably from about 20 to about 30 %, or from about 22 to about 26%, by weight gelling agent, if any.

Injectables disclosed herein may also contain a surfactant, such as polyoxyethylene sorbitan, a polysorbate or phuronic acid, with polyoxyethylene sorbitan monooleate,
20 polyoxyethylene sorbitan trioleate, polyoxyethylene sorbitan monostearate, polyoxyethylene sorbitan tristearate, polyoxyethylene sorbitan monopalmitate, and polyoxyethylene sorbitan monolaurate being preferred.

Other embodiments encompass injectables which further comprise a cryoprotecting agent. Suitable cryoprotecting agents include sugars and carbohydrates, for example, d-
25 mannitol, lactose, sucrose, fructose, and dextran.

In other embodiments, the inclusion of stabilizers into the injectables disclosed herein (such as buffering agents – e.g. dibasic and monobasic phosphates and citrates) permit the safe preservation for 30 to 45 days once the injectable product is reconstituted, or activated, with water or other pharmaceutically acceptable carrier. (A similar product, once activated,
5 has a life of no more than 72 hours.)

Thus, the injectable implants of this invention may also include a buffering agent or system. The buffering agent(s) may be any pharmaceutically acceptable buffer, including but not limited to phosphate and citrate buffers. The buffering agent, if present, may typically be present in the activated form in a concentration of from about 0-0.1 mg per 100 ml of the
10 pharmaceutically acceptable carrier, or from about 0.08 mg to about 0.1 mg per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier, with about 0.09 mg per 100 ml of suspension being preferred. The lyophilized powder form for the injectable may typically comprise from 0-0.2% by weight, or from about 0.09 % to about 0.11% by weight buffering agent, if any.

An aspect of the present invention also encompasses injectable implants that
15 comprise a medicament. This medicament may be any bioactive composition, pharmaceutical, drug or compound which one desires to administer to the site of the injection of the implant. For example, the medicament may comprise an anesthetic to decrease the pain or discomfort associated with injecting the implant or a composition that facilitates the integration of the polymer or decreases the trauma to the injection site. Exemplary
20 anesthetics include but are not limited to lidocaine, xylocaine, novocaine, benzocaine, prilocaine, ripivacaine, and propofol. Typically the anesthetic will be used with an aqueous base and thus will be mixed with the pharmaceutically acceptable carrier and added to the inactive form of the injectable prior to administration.

Other medicaments that can be employed in the injectables disclosed herein include
25 peptides, a tissue regeneration agent, an antibiotic, a steroid, fibronectin, a cytokine, a growth

factor, an analgesic, an antiseptic, alpha-, beta, or gamma-interferon, erythropoietin, glucagons, calcitonin, heparin, interleukin-1, interleukin-2, filgrastim, cDNA, DNA, proteins, peptides, HGH, luteinizing hormone, atrial natriuretic factor, Factor VIII, Factor IX, and follicle-stimulating hormone.

5 An embodiment also encompasses the implant in the form of a suspension of the polymeric particles in a pharmaceutically acceptable carrier. Exemplary pharmaceutically acceptable carriers include but are not limited to water, saline, starch, hydrogel, polyvinylpyrrolidone, polysaccharide, hyaluronic acid ester, and plasma, with water being preferred.

10 Other embodiments encompass the injectables disclosed herein in a ready for use prefilled sterile syringe; in a vial in the form of a sterile suspension; in the form of a lyophilized powder; and in a two-compartment prefilled syringe, wherein one compartment contains a powder, preferably freeze-dried, and the other compartment contains a pharmaceutically acceptable carrier.

15 The implants disclosed herein may optionally be sterilized by gamma or E-beam irradiation or exposure to ethylene oxide gas.

 Another embodiment encompasses a biodegradable, injectable implant comprising glycolic acid and particles comprised of polylactic acid (including but not limited to poly-L-lactic acid or poly-D,L-lactic acid, and co-poly lactide-polyglycolide), wherein the particles
20 have a mean diameter of from about 40 μ to about 80 μ .

 A further embodiment encompasses a biodegradable, injectable implant comprising:

- a) glycolic acid;
- b) particles of polylactic acid, wherein the particles have a mean diameter of from about 40 μ to about 80 μ ;
- 25 c) a gelling agent;
- d) a surfactant;

- e) a cryoprotecting agent; and
- f) a buffering agent.

The processes for producing the injectable implants disclosed herein also represents a significant advance over the art. More specifically, the disclosed separation, washing and drying techniques disclosed herein avoid several transfer and contaminating steps employed in the art, thereby facilitating an aseptic process – a problem that has plagued the manufacture and supply of analogous products. The processes of the present invention also save time, which considerably lowers production cost.

Thus, an aspect of the present invention encompasses a method of making a biodegradable, injectable implant comprising:

- a) pulverizing a polymer comprising lactic acid repeat units to a first powder;
- b) cold micronizing the first powder to form particles having a mean diameter of from about 20 μ to about 120 μ , preferably from about 40 μ to about 80 μ ;
- c) forming an emulsion or suspension comprising the particles;
- d) obtaining a solution which comprises glycolic acid;
- e) mixing the emulsion and solution during heating to obtain an aqueous slurry;
- f) drying the aqueous slurry, typically under vacuum and a stream of dry air, to obtain a second powder; and
- g) lyophilizing the second powder.

The injectables so prepared may also optionally include gelling agents, surfactants, cryoprotecting agents, and buffering agents.

An aspect of the invention also encompasses the further step of comprising forming a suspension of the second powder in a pharmaceutically acceptable carrier, such as water, saline, starch, hydrogel, polyvinylpyrrolidone, polysaccharide, hyaluronic acid ester, or plasma.

A further aspect of the present invention encompasses a method of using the injectable bulking agents and implants disclosed herein to replace facial fat loss

(lipostrophy), for example, to provide volume in areas of the patient's soft tissues which suffer from fat, collagen or muscle loss for reasons of old age or disease.

Another aspect of the present invention encompasses a method of using the injectable bulking agents and implants disclosed herein for the treatment of a sphincter deficiency, such as a deficiency of the urinary or pyloric or lower esophageal sphincter, or for treatment of
5 erectile dysfunction. For example, in cases of incontinence the bulking agent may be injected endoscopically at the sphincter controlling the bladder, whereas to treat acid reflux, the bulking agent may be endoscopically injected at the duodenal sphincter.

The injectable implants disclosed herein may also be used to treat wrinkles and scars
10 by injection at the site of the wrinkle or scar or to treat certain conditions of the vocal cords or to support tendons by injection at those sites.

Thus, an aspect of the invention encompasses a method for soft tissue augmentation comprising injecting a mammal, such as a human at an injection site in need of such soft tissue augmentation a bulking agent comprising glycolic acid and polymeric particles
15 comprising lactic acid repeat units, wherein the particles have a mean diameter of from about 20 μ to about 120 μ , preferably from 40 μ to about 80 μ .

The injection site may be a congenital anomaly, a scar, such as a chicken pox or acne scar, or a wrinkle. Further, the bulking agent may be used to augment facial fat loss in the human or to treat a sphincter deficiency. When used to treat a sphincter deficiency, the
20 injection site may be urethral or perirethral tissue or tissue at or proximal to the pyloric or lower esophageal sphincter. The injection site may also be tissue defining a vocal cord.

If the injectables used include a medicament or other component in sufficient volume and/or that is readily absorbed by the body, it may be desirable to overfill the injection site
.. with the bulking agent/implant, thus providing sufficient filler at this site after the

29

medicament or other component is absorbed or otherwise integrated into or dispersed to the site and surrounding tissue.

It has also been surprisingly found that injection of GA alone has a remarkable re-hydrating effect of the skin. Therefore, an aspect of the present invention encompasses a method for improving the appearance of a wrinkle on a human comprising injecting glycolic acid into the human at the wrinkle.

Brief Description of the Drawings

The following drawings form part of the present specification and are included to further demonstrate certain aspects of the present invention. The invention may be better understood by reference to one or more of these drawings in combination with the detailed description of specific embodiments presented herein.

FIGURE 1 illustrates typical injection sites in the dermis for cosmetic and lipodystrophy methods.

FIGURES 2A and 2B illustrates typical injection sites for the treatment of urethral sphincter deficiency.

FIGURE 3 illustrates typical injection site for the treatment of lower esophageal sphincter deficiency.

FIGURE 4 illustrates typical injection site for the treatment of erectile dysfunction.

Detailed Description

1 Biodegradable, Injectable Bulking Agents and Implants

The biodegradable, injectable implants and bulking agents disclosed herein comprise bioactive molecules of glycolic acid (GA) and polymers containing lactic acid repeat units (also referred to herein as PLA). The PLA preferably forms a hydrophilic matrix in a

microsphere-based delivery system, designed to assure the stability of GA and PLA molecules and the desired profile of a safe implant. Both GA and the preferred PLA compositions have been scientifically proven to be innocuous, biodegradable, biocompatible and bioabsorbable medical components, devoid of side effects or allergic reactions.

5 It is believed that interaction from the microspheres is governed by diffusion of the bioactive molecule through the microsphere and by biodegradation of the polymer. The process is modulated through a number of formulation and manufacture variables, including glycolic acid, the addition of gelling, cryoprotecting and tampo-active agents, and a pH stabilizer.

10 The injectables are typically packaged in vials as a freeze-dried, free-flowing powder. Once activated with distilled injectable water or other pharmaceutically acceptable carrier, the gelatinous (suspension) fluid may be implanted by subcutaneous injection.

Therefore, an aspect of the present invention encompasses biodegradable, injectable bulking agents and implants (herein referred to as "injectables") comprising glycolic acid
15 ("GA") monomer and biocompatible, biodegradable particles of polymers comprising lactic acid ("PLA"). The injectables typically comprise PLA particles, preferably microspheres, having a diameter ranging primarily from about 20 μ to about 120 μ , typically from about 40 μ to about 80 μ , preferably with a mean diameter of approximately 60 μ . It is preferred to employ microspheres having diameters larger than about 40 μ to minimize immediate
20 phagocytosis by macrophages and intra-capillary diffusion. Diameters smaller than 80 μ are preferred to minimize the granular texture of the injectable and facilitate the free flow of the injectable through intradermal needles (typically 26-28 gauge).

In some embodiments, the injectables may also comprise gelling agents, such as cellulose derivatives, hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), or carboxymethylcellulose
25 ("CMC"); surfactants or tamponactive agents, such as polyoxyethylene sorbitan monolactate

(Tween 80 TM) or pluronic acid; cryoprotecting agents, such as spirogen mannitol (d-mannitol), dextran, and others known to those of ordinary skill in the art, and buffering agents to stabilize pH, such as basic sodium phosphate and citrate buffers. The injectables may also include a medicament, such as a local anesthetic to minimize stinging and burning during the
5 injection procedure.

Interaction among particles is affected by precise manufacturing/formulation variables - including characteristics of polymers and excipients (inert substances).

The injectable implants disclosed herein are typically administered as a suspension of the polymeric particles with the GA being present in the solution phase. However, it may be
10 desirable to store the injectables disclosed herein in a variety of physical forms, including both activated form (i.e. ready for administration) and pre-activated form (i.e. requiring additional manipulation or processing prior to administration).

The activated form is typically a suspension of the polymeric particles in a pharmaceutically acceptable carrier. Exemplary pharmaceutically acceptable carriers include
15 but are not limited to water, saline, starch, hydrogel, polyvinylpyrrolidone, polysaccharide, hyaluronic acid ester, or plasma, with water being preferred. The pre-activated form is typically a dried powder lacking the pharmaceutically acceptable carrier and/or one or more other ingredients that are soluble in the pharmaceutically acceptable carrier (such as the glycolic acid, buffering agent(s), cryoprotecting agent, gelling agent, surfactant, medicament,
20 anesthetic, etc.)

The injectable of the present invention may be typically provided in a ready for use prefilled sterile syringe, or in a vial in the form of a sterile suspension. In preferred
embodiments, the injectable may be in the form of a lyophilized powder to facilitate sterilization and storage. In these embodiments, the end user adds water or other
25 pharmaceutically acceptable carrier and/or additional components prior to injection. The

injectable may also be provided in a two-compartment prefilled syringe, one containing the freeze-dried powder and the other containing water or other pharmaceutically acceptable carrier. If reconstituted extemporaneously, e.g., by double distilled water, for injectable preparations, the gel-like fluid (suspension) may then be applied by intradermal or
5 subcutaneous injection. The viscosity of the suspension is inversely proportional to temperature.

The biodegradable polymers used must have proper mechanical properties to comply with the medical object of the particular application. They should not cause significant swelling or have toxic effects and are preferably substantially metabolized upon degradation.

10 The relationship between the polymer composition and the mechanical and degradation properties of the materials may be important for device or drug release activity. Generally, the mechanical properties and the time of degradation should match the needs of the application. The preferred polymer for a particular application should be configured so that it:

- 15 • Has mechanical properties that match the application, remaining sufficiently strong until the surrounding tissue has healed;
- Does not invoke an inflammatory or toxic response;
- Is metabolized in the body after fulfilling its purpose, leaving no trace;
- Is easily processable into the final product form;
- 20 • Demonstrates acceptable shelf life; and
- Is easily sterilized.

The factors affecting the mechanical performance of biodegradable polymers include monomer selection, initiator selection, process conditions, and the presence of additives. These factors in turn influence the polymer's hydrophobicity, crystallinity, melt and glass-
25 transition temperatures, molecular weight, molecular-weight distribution, and groups,

sequence distribution (random versus blocky), and presence of residual monomer or additives.

Once implanted, a biodegradable bulking agent or implant should maintain its mechanical properties until it is no longer needed and then be absorbed and excreted by the body, leaving little or no trace. Simple chemical hydrolysis of the hydrolytically unstable backbone is the prevailing mechanism for the degradation of the polymers employed herein. This occurs in two phases. In the first phase, water penetrates the bulk of the PLA particle, preferentially attacking the chemical bonds in the amorphous phase and converting long polymer chains into shorter water-soluble fragments. Because this occurs in the amorphous phase initially, there is a reduction in molecular weight without a loss in physical properties, since the polymer matrix is still held together by the crystalline regions. The reduction in molecular weight is soon followed by a reduction in physical properties, as water begins to fragment the particle. In the second phase, enzymatic attack and metabolism of the fragments occurs, resulting in a rapid loss of polymer mass. This type of degradation—when the rate at which water penetrates the particle exceeds that at which the polymer is converted into water-soluble materials (resulting in erosion throughout the device)—is called bulk erosion. Commercially available synthetic devices and sutures degrade by bulk erosion.

A second type of biodegradation, known as surface erosion, occurs when the rate at which the water penetrates the particles is slower than the rate of conversion of the polymer into water-soluble materials. Surface erosion results in the device thinning over time while maintaining its bulk integrity. Polyamides and polyorthoesters are examples of materials that undergo this type of erosion—which typically occurs when the polymer is hydrophobic, but the chemical bonds are highly susceptible to hydrolysis. In general, this process is referred to in the literature as bioerosion. The degradation-absorption mechanism is the result of many interrelated factors, including:

26
48

- The chemical stability of the polymer backbone;
- The presence of catalysts, additives, impurities, or plasticizers; and
- The geometry of the device.

Factors that accelerate polymer degradation include:

- 5 • More hydrophilic backbone;
- More hydrophilic endgroups;
- More reactive hydrolytic groups in the backbone;
- Less crystallinity;
- More porosity; and
- 10 • Smaller device size.

Particles incorporating biodegradable polymeric lactic acid are preferably not subjected to autoclaving, and are optionally sterilized by gamma or E-beam irradiation or by exposure to ethylene oxide (EtO) gas. There are certain disadvantages, however, to both irradiation and EtO sterilization. Irradiation, particularly at doses above 2 Mrd, can induce

15 significant degradation of the polymer chain, resulting in reduced molecular weight as well as influencing final mechanical properties and degradation times. Because the highly toxic EtO can present a safety hazard, great care must be taken to ensure that all the gas is removed from the device before final packaging. The temperature and humidity conditions should also be considered when submitting devices for sterilization. Temperatures must be kept below

20 the glass-transition temperature of the polymer to prevent the part geometry from changing during sterilization. If necessary, parts can be kept at 0°C or lower during the irradiation process.

49

2 Chemical Components of the Injectables

2.1 Glycolic Acid ("GA")

The injectables of the present invention comprise glycolic acid (HOCH_2COOH).

Glycolic acid is a moderately strong organic acid and is the first member of the aliphatic hydroxy acid series. GA is very soluble in water, methanol, ethanol, acetone, acetic acid, and ethyl acetate, but poorly soluble in diethyl ether, and very poorly soluble in hydrocarbon solvents. At high concentrations, free glycolic acid exists in equilibrium with low molecular weight, polyester oligomers. Upon dilution, neutralization, etc., these components revert to free glycolic acid.

GA for use in the present invention may be obtained commercially or produced by methods well known by those of skill in the art. Preferably, purified GA suitable for use in biomedical applications is employed.

While not wishing to be bound by any theories, it is believed that the glycolic acid serves many purposes in the injectables of the present invention. First, it is believed to promote the ease of flow of the hydrophobic PLA microparticles through the fine intradermal needles employed, thereby avoiding clogging – a significant problem with known polylactic acid injectable implants. Presumably, the GA which is highly hydrophilic, is dissolved in the fluid phase (which is typically aqueous). Second, the glycolic acid may facilitate rapid diffusion of the implant microparticles into the injection site, preventing the formation of nodules – another complication with known polylactic acid injectables.

The glycolic acid may also facilitate infiltration of the implant and hydration of the injected area thereby also reducing inflammation (as a result of tissue trauma caused by the necessary injection procedure). In this regard, the hydrophilic glycolic acid easily diffuses throughout the intracellular aqueous phase without the need for plasmatic retinoid proteins. GA may also serve as a keratin regulator, inhibiting cohesion of corneocytes growing on the

30
50

cornea layer mantles. Thus, the GA also promotes increased flexibility, hydration, and turgidity of the outer layers of the skin. GA degradation at the injection presumably occurs in a few weeks.

All of these factors facilitate the microparticle implant's infiltration, assimilation and ultimate degradation and promote a healthier epidermis in support of the tissue filling/contouring purpose of the injectable.

For embodiments of the present invention wherein the injectables are in the form of a suspension of PLA particles, the GA may typically be dissolved in a pharmaceutically acceptable carrier, preferably water.

The concentration of the GA in the injectable will vary depending upon the intended application, particulars related to the PLA composition and particles, and the identity of the other components of the injectable, if any. Typically, one of skill in the art is concerned with the concentration of the GA that will be administered to the patient, that is, the concentration of GA in the injectable implant in its activated form. Thus, when the injectable implant is in the form of a suspension of particles in a pharmaceutically acceptable carrier (e.g., an activated form), the GA may typically be present in a concentration of from about 1.8 mcg to about 18.2 mcg GA per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier (or from about 0.0018 % to about 0.0002% by weight), and preferably from about 12 mcg to 13 mcg per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier, or about 12.7 mcg per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier.

However, it is contemplated one may desire to make, store, and transport the injectable implants disclosed herein in a pre-activated solid form. When the implant is in a pre-activated solid form, the GA may typically comprise from about 0.002 % to about 0.02 % by weight, preferably about 0.014 % by weight.

2.2 Polylactic acid ("PLA")

The injectables of the present invention comprise a polymer containing lactic acid repeat units, PLA. While not wishing to be bound by any theories, it is believed that the PLA serves many purposes in the injectables of the present invention. First, the PLA serves as the bulking or tissue contouring agent. The PLA also facilitates an enzymatic process while the PLA is being degraded or assimilated in the patient's body. During the polymer's assimilation, a limited tissue response occurs which is the body's reaction to the presence of a foreign body. This triggers fibrosis (a neocollagenesis process) to replace the lost tissue mass and/or bulk the areas where the product is so infiltrated. The biocompatibility of the PLA makes it a superior support for cellular growth and tissue regeneration.

2.2.1 PLA Composition and Properties

The PLA may comprise any polymer of lactic acid, that is, a polymer which contains more than a nominal number of lactic acid repeat units. Thus, the PLA employed in the disclosed injectables may typically contain a substantial amount of lactic acid repeats units (typically from 10 to 100 % lactic acid repeat units by weight, and preferably from 50%, 60%, 70%, 80% or 90% up to about 100%).

Polymers are high molecular weight molecules made up of low molecular weight repeating units called monomers. The process of joining monomers to produce polymers is called polymerization.

Poly(lactic acid) is a poly- α -hydroxyacid containing repeat units derived from lactic acid ($\text{HOCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$). Poly(lactic acid) may be present as one of several different optical isomers or mixtures thereof, such as L, D, meso, and racemic (50% L and 50% D) isomers. A typical range of properties for L-PLA and L,D-PLA are as follows:

	Molecular Mass (Kda)	%Crystallinity	Viscosity N (dl/g)	Density P (g/cm ³)
L-PLA	50 – 756	15-74	0.61 - 8.2	1.25
LD-PLA	21 – 550	0 (amorphous)	0.25 - 2.01	1.29

52
52

Various forms of polylactic acid are commercially available or may be prepared by methods well known to those of skill in the art, such as polymerization of lactide dimers (Kronenthal, 1975). Thus, in some preferred embodiments, L-lactide may be polymerized at elevated temperatures using stannous octoate as a catalyst/initiator and lauryl alcohol (dodecanol) as a co-initiator. After polymerization and purification (to remove residual monomer), the polymer may be ground to small granules.

Poly(L-lactide) is a biodegradable, immunologically inactive, biocompatible, and bioabsorbable synthetic polymer that belongs to the family of aliphatic polyesters. Degradation occurs naturally when in contact with live tissue or an aqueous environment by hydrolysis to lactic acid which may be further biodegraded.

Degradation starts by water diffusion (initially at the more amorphous zones) followed by hydrolysis, material fragmentation and, finally, a more extensive hydrolysis along with phagocytosis, diffusion, and metabolization. The degradation by-products are eliminated, essentially, via the respiratory tract.

The PLA is degraded by nonspecific hydrolysis. Degradation may be slower as crystallinity, L-PLA content or the molecular weight is increased or as repeat units that are less susceptible to hydrolysis or allow for the formation of crosslinks are incorporated. Thus, the resorbability time may be adjusted by changing these properties.

The mechanical and pharmaceutical properties of assimilation also depend on the chemical make-up of the polymer and its molecular weight. For example, a crystalline formation (mostly made up of L-lactide) and a high molecular weight (>100,000 Dalton) may allow for extended assimilation (slightly over a year). Different formulas allow regulation of the assimilation speed (radical add-ons to chains).

53

Thus, embodiments of the present invention encompass implants wherein the polymer comprises homopolymers of lactic acid, such as poly-L-lactic acid or poly-D,L-lactic acid, and co-polymers of lactic acid.

The co-polymers encompassed in the present invention may have varying compositions depending upon the intended application and production parameters. For example, co-polymers of lactic acid and glycolic acid may be employed. Further, homo- and co-polymers of lactic acid may be employed which have incorporated different repeat units (e.g., lactones) having a desired functionality. Thus, for example, repeat units which allow for crosslinking or which are more or less susceptible to hydrophilic attack or which bind preferentially to drugs or other compounds that may be administered at the site of the injection of the implant may be employed.

The polymer is preferably substantially free of impurities, and preferably employed in a highly-purified form.

The properties of the polymer employed in the injectables disclosed herein vary widely depending upon the intended application and are typically not critical as long as one of skill in the art can form hydrophobic particles therewith. Thus, for injectable applications, the polymeric particles should be suitable for injection through a suitably-sized syringe. The intrinsic viscosity for the PLA which may be important to certain aspects of the present invention is typically from about 3.0 - 4.5 dl/g (measured in chloroform at 25° C), preferably from about 3.2-4.2 dl/g, more preferably from about 3.5 or 3.6 to about 3.8 dl/g, and even more preferably from about 3.62 - 3.75 dl/g or around 3.7 dl/g. The PLA employed may typically have a density of from about 1.0 to about 1.5 kg/l, and preferably has a density of about 1.24 kg/l.

The molecular weight as determined by viscosity of the polymer will typically be in the range of from about 100,000 to about 250,000 Daltons, preferably from about 150,000 to

about 200,000 or 220,000 Daltons, or from about 160,00 or 165,000 to 180,000 Daltons. The melting point range is usually from about 170°-200° C (as determined by differential scanning calorimetry ("DSC"), 10° C/min), and preferably from 175° - 195° C.

The implants disclosed herein may include varying amounts of polymeric particles and may typically include in the activated suspension from about 30 mg to about 40 mg of polymer per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier, preferably from about 36 mg to about 37 mg of polymer per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier. When the implant is in a pre-activated solid form, the polymeric particles may typically comprise from about 36 % to about 45 % by weight, preferably from about 40 to about 41% by weight.

In preferred embodiments, poly-L-lactide is employed, preferably PURASORB® PL from PURAC and polymer poly (L-lactide), manufactured by Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, Al, USA. For biomedical applications, purified and/or highly purified polylactic acid is preferred such that residual solvent is <0.01% and residual monomers <0.1%.

2.2.2 Preparation of PLA Particles

The PLA particles that may be employed in the injectables of the present invention typically are prepared by processing the PLA particles to an appropriate size and/or shape. Thus, in some embodiments, the PLA may be subjected to a two-stage grinding process. In the first step, the PLA is pulverized and in the second step the solid is cold micronized (e.g., at -80° C) to obtain particles having a diameter of the appropriate size, typically from about 20μ to about 120μ or from about 40μ to about 80μ, and preferably having a mean diameter of from about 40μ, 50μ, or 55μ to about 65μ, 70μ or 80μ and/or having a mean diameter of about 60μ. This process is particularly preferred for embodiments employing crystalline PLA.

Although the shape of the particles may vary widely depending upon the intended application and various production parameters, a preferred shape is substantially spherical (often referred to in the injectable art as a microsphere).

2.3 Gelling Agents

5 For some embodiments, the injectables may be administered as a gel or relatively homogenous suspension of PLA particles. The injectables may also comprise a gelling agent and water or other pharmaceutically acceptable carrier for ease of injection. Gelling agents are well known in the art and are ingredients that aid gel formation. Suitable gelling agents include, but are not limited to, cellulose derivatives, such as hydroxypropylmethylcellulose
10 ("HPMC") and carboxymethylcellulose ("CMC"), synthetic hyaluronic acids, lactic acid esters, sodium carmellose, caproic acid esters, and the like, with HPMC being preferred.

The concentration of the gelling agent in the activated form will vary depending upon the intended application, and particulars related to the PLA composition and particles, identity of the gelling agent, etc., but, may typically vary from about 0-10 % by weight, more
15 typically from about 1 % to about 5 % by weight, with from about 2 % to about 3 % by weight being preferred. The pre-activated powder form for the injectable may typically comprise from about 0-40%, preferably from about 20 % to about 30 %, or from about 22 % to about 26%, by weight gelling agent, if any. The amount of gelling agent is typically chosen to obtain a suspension having the desired flow properties, i.e., not too thick or
20 gelatinous or too liquid.

2.4 Cryoprotecting Agent

For some embodiments, the injectables may also contain a cryoprotecting agent. A cryoprotecting agent is a chemical which inhibits or reduces the formation of damaging ice crystals in biological tissues during cooling. Suitable cryoprotecting agents include, but are
25 not limited to sugars and carbohydrates, such as d-mannitol, lactose, sucrose, fructose, and

66
56

dextran, with d-mannitol being preferred. The concentration of the cryoprotecting agent in the activated suspension to be injected will vary depending upon the intended application, and particulars related to the PLA composition and particles, identity of the cryoprotecting agent, but will vary from about 0-50 mg per 100 ml of suspension, typically from about 27 to about 35 mg per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier, with concentrations in the range of from about 29 to about 32 mg per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier being preferred. The lyophilized powder form for the injectable may typically comprise 0-45 % by weight, or from about 30 % to about 40 % or from about 33 % to about 38 % or about 35 % by weight, cryoprotecting agent, if any.

10 2.5 Surfactants or Tensioactive Agents

For some embodiments, the injectables may also contain a surfactant or tensioactive agent. A surfactant is a chemical that reduces the surface tension in a solution, allowing small, stable bubbles to form. Suitable surfactants include, but are not limited to, polysorbates, such as polyoxyethylene sorbitans, or pluronic acid, preferably polyoxyethylene sorbitan monooleate, polyoxyethylene sorbitan trioleate, polyoxyethylene sorbitan monostearate, polyoxyethylene sorbitan tristearate, polyoxyethylene sorbitan monopalmitate, or polyoxyethylene sorbitan monolaurate, with polyoxyethylene sorbitan monooleate (Tween 80 TM), polyoxyethylene sorbitan monostearate (Tween 60 TM), and polyoxyethylene sorbitan monolaurate (Tween 20 TM) being preferred, and polyoxyethylene sorbitan monooleate (Tween 80 TM), being even more preferred.

In these embodiments, the surfactant is typically present in the activated form of the implant in a concentration of from 0-0.03 % by weight, more typically from about 0.019% to about 0.024 %, preferably about 0.021%. The lyophilized powder form for the injectable may comprise from 0-0.3 %, preferably from about 0.22 % to about 0.27 % or about 0.24 % by weight surfactant, if any.

521
4X

2.6 Buffering Agents

For some embodiments, the injectables may also contain a buffering agent. A buffering agent is a chemical compound or compounds that is added to the solution to allow that solution to resist changes in pH as a result of either dilution or small additions of acids or bases. Effective buffer systems employ solutions which contain large and approximately equal concentrations of a conjugate acid-base pair (or buffering agents). The buffering agents employed herein may be any such chemical compound(s) which is pharmaceutically acceptable, including but not limited to salts (conjugates acids and/or bases) of phosphates and citrates. The concentration of the buffering agent(s) will depend upon its strength, the composition of the implant and its intended purpose, but may typically range in the activated form from about 0-0.1 mg per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier, or from about 0.08 mg to about 0.1 mg per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier, with about 0.09 mg per 100 ml of suspension being preferred. The lyophilized powder form for the injectable may typically comprise from 0-0.2% by weight, or from about 0.09 % to about 0.11% by weight buffering agent, if any.

2.7 Medicaments

The injectable implants may also contain a medicament. As used herein, a "medicament" may be any bioactive composition, pharmaceutical, drug or compound which one desires to administer to the site of the injection of the implant. For example, the medicament may comprise an anesthetic to decrease the pain or discomfort associated with injecting the implant or a composition that facilitates the integration of the polymer or decreases the trauma to the injection site. Exemplary anesthetics include but are not limited to lidocaine, xylocaine, novocaine, benzocaine, prilocaine, ripivacaine, and propofol.

Other medicaments that can be employed in the injectables disclosed herein include medicament comprises a peptide, a tissue regeneration agent, an antibiotic, a steroid,

58

fibronectin, a cytokine, a growth factor, an analgesic, an antiseptic, alpha-, beta, or gamma-interferon, erythropoietin, glucagon, calcitonin, heparin, interleukin-1, interleukin-2, filgrastim, cDNA, DNA, proteins, peptides, HGH, luteinizing hormone, atrial natriuretic factor, Factor VIII, Factor IX, and follicle-stimulating hormone. The medicament is often added to the
5 injectable just prior to the injection during activation mixing with a pharmaceutically acceptable carrier.

3 Methods of Preparation of the Injectables

The injectables disclosed herein are typically made by combining particles containing a polymer containing lactic acid repeat units having the desired size and shape with glycolic
10 acid and any other components, such as any cryoprotecting, buffering, gelling or tensioactive agents. The polymer may be obtained commercially or synthesized and/or modified by techniques and reactions that are well known by those of skill in the art. Polymeric particles having the desired shape and size are then preferably made by pulverizing the polymer to a powder, and cold micronizing the powder to the desired shape and size.

15 In preferred embodiments solutions containing the other components are obtained and then mixed with a slurry of the polymeric particles to form an emulsion, which is washed, filtered and ultimately dried to obtain a powder. This powder is then further processed (typically lyophilized) to form the pre-activated injectable implants. These pre-activated injectables are ultimately reconstituted, or activated, to form an activated suspension of
20 polymeric particles.

An important step in preparing products based on microparticles or microspheres is the recovery of the solid from slurry and drying the final product. This becomes increasingly difficult as the size of the particles decreases. The standard methods such as centrifugation and filtration, followed by vacuum drying and lyophilization involve several transfer steps
25 resulting in loss of product and risk of contamination, the latter being quite serious when an

69

aseptic process is required, notwithstanding 3 to 4 days required by the known standard methods.

The present method represents an advance over known methods as it is capable of separating microspheres from slurry media, washing them on the screen and drying the recovered microspheres. The original characteristics of the microspheres are maintained and the process time is no more than 7/8 hours.

4 Methods of Use of the Injectables

The injectables disclosed herein may be used as bulking agents to augment soft tissue in mammals in a variety of treatments, such as the cosmetic treatment of scars, wrinkles and facial fat loss, the treatment urinary or pyloric sphincter deficiency, such as deficiencies contributing to incontinence or acid reflux, the treatment of vocal cord paralysis, and the correction of congenital anomalies. The present injectables may also be used as drug delivery vehicles to administer a medicament to a mammal in need thereof. Preferred mammals for treatment are humans.

In these methods, the injectables are typically introduced into the tissue site to be treated or medicated typically by intradermal or subcutaneous syringe injection. Although any syringe may be employed, a carpules syringe is preferred.

4.1 Cosmetic Treatment of Scars, Wrinkles and Facial Fat Loss

The injectable implants of the present invention may be used to fill and smooth out soft tissue defects such as pock marks or scars (such as chicken pox or acne scars, congenital anomalies (such as cleft lips) and wrinkles. The implants may also be used as bulking agents to augment facial fat loss in the human.

The anatomical area for the efficient use of the injectable implant or injection site may be the skin typically of the facial region. Structurally, the skin consists of two principal parts: the epidermis 1, which is the outer, thinner portion, which is composed of *epithelium* and

attached to the inner, thicker, connective tissue and a subcutaneous, adipose tissue (fat) 2. Typical injection sites for various cosmetic and lipodystrophy treatments are shown in FIGURE 1 and include sites for treating acne scars and fine facial lines 3, deeper sites for treating wrinkles, creases and modeling of facial profile 4 and deeper sites 5 for treating lipodystrophy.

4.2 Treatment of Sphincter Deficiency (Urinary and Pyloric)

The injectables disclosed herein may be used to treat various sphincter deficiencies. In instances of urinary incontinence, or after a prostatectomy in men, it is necessary to compress the urethra to assist the sphincter muscle to avoid leakage of urine from the bladder.

10 Urinary incontinence (loss of bladder control), has various classifications:

Stress due to physical movement (coughing, sneezing, exercising);

Urge or leakage of large amounts at unexpected times, including sleep; and

A mixture of these, that is, an occurrence of stress and urge together.

All types of incontinence can be treated regardless of the patient's age. Continence is
15 dependent upon a compliant reservoir and sphincter efficiency that has 2 components: (1) the involuntary smooth muscle on the bladder neck 6; and (2) the voluntary skeletal muscle 7 of the external sphincter.

Thus, an aspect of the present invention encompasses using the disclosed bulking agents/injectables to add bulk and localize compression to the sphincter muscle or urethra 8,
20 thereby reducing the lumen size through one or more injections of the bulking agent and thus substantially reduce or eliminate urinary stress incontinence, see FIGURES 2A and 2B. In these instances the implant may be inserted by injection into urethral or periurethral tissue. Thus, a typical procedure involves injecting the bulking agent with the aid of a cystoscope into the tissues around the neck of the bladder 6 creating increased tissue bulk, as shown in
25 the photographic inserts 9-11 in FIGURE 2B, and subsequent coaptation of the urethral

lumen. The implant adds bulk and helps to close the urethra to reduce stress incontinence. The injection may typically be repeated yearly for optimal results. The product can be injected in about half an hour using local anesthesia.

In cases of acid reflux, the bulking agents may be used to treat a deficiency of the pyloric sphincter. Gastroesophageal reflux disease (GERD) involves the regurgitation of stomach 12 gastric acid and other contents into the esophagus 13 or diaphragm 14. 70% of reflux episodes occur during spontaneous relaxations of the lower esophageal sphincter, or due to a prolonged relaxation after swallowing. 30% occur during periods of low sphincter pressure. The primary symptom is heart burn (30 to 60 minutes after meals). Atypical 10 manifestations of GERD include: asthma; chronic cough; laryngitis; sore throat; and non-cardiac related chest pain. GERD is a lifelong disease that requires lifestyle modifications as well as medical intervention.

Thus, an aspect of the present invention encompasses using the disclosed bulking agents/injectables to add bulk and localize compression to the lower esophageal sphincter 15. 15 Thus, a typical procedure involves injecting the bulking agent with the aid of an endoscope into the tissues around the lower esophageal sphincter 15 creating increased tissue bulk, see FIGURE 3, and subsequent coaptation, normalizing sphincter pressure. The implant adds bulk and helps to close the sphincter to reduce reflux. The injection may be repeated yearly for optimal results. The product can be injected in about 45 minutes to one hour using local 20 anesthesia.

4.3 Treatment of Erectile Dysfunction

Erectile dysfunction (ED), or the consistent inability to maintain an erection, is generally categorized as: organic, psychogenic, or both (organic and psychogenic). Most cases of male erectile disorders have an organic rather than a psychogenic cause. Organic ED 25 is the result of an acute or chronic physiological condition, including endocrinologic,

b2

neurologic or vascular etiologies. Approximately 80% of cases are secondary to organic disease, 70% of those to arterial or venous abnormalities. Further, transient lost or inadequate erection affects men of all ages.

Thus, an aspect of the present invention encompasses using the disclosed bulking agents/injectables to treat ED. A typical procedure involves injecting the bulking agent directly at the deep fascia 16 throughout the length of the *corpus cavernosum* 17 as shown in FIGURE 4 which also shows the urethra 18, the superficial dorsal vein 19, the deep dorsal vein 20, and the deep artery 21.

4.4 Treatment of Vocal Cords

An aspect of the present invention encompasses the use of the injectable implants disclosed herein as a bulking agent for intracordal injections of the laryngeal voice generator by changing the shape of this soft tissue mass.

4.5 Drug Delivery Vehicles

The present invention also relates to compositions and methods for providing controlled release of beneficial pharmaceutically active agents or medicaments.

As used herein "a" and "an" mean one or more.

* * *

The following examples are included to demonstrate preferred embodiments of the invention. It should be appreciated by those of skill in the art that the materials and techniques disclosed in the examples which follow represent materials techniques discovered by the inventors to function well in the practice of the invention, and thus can be considered to constitute preferred modes for its practice. However, those of skill in the art should, in light of the present disclosure, appreciate that many changes can be made in the specific embodiments which are disclosed and still obtain a like or similar result without departing from the spirit and scope of the invention.

63

Example 1: Materials

The materials described below were employed in the Examples to exemplify certain preferred embodiments of the present invention. Other similar materials may also be employed.

5 **Glycolic acid.** Glypure®, a highly purified form of glycolic acid in which trace organic and inorganic impurities found in the technical grade have been minimized, was obtained from Du Pont Chemical Solutions Enterprise. Glypure® is a clear liquid solution containing 70% glycolic acid and 30% water in which the solution's total acid specification is 70%-72% and the typical free acid is 64.1%-66.7%. Glypure® exhibits a pH of 0.1 at 25° C
10 (77°F) and a density of 1.25 g/cm³ at 26° C (79° F). In the examples, Glypure® is further diluted to 0.01%.

Poly(lactic acid). PURASORB® PL, a very pure poly l-lactic acid ((3S-cis) 3,6-dimethyl- 1,4-dioxane- 2,5 dione homopolymer), was obtained from PURAC. PURASORB® PL is an odorless, water-insoluble white crystalline solid having a density of
15 1.24 kg/l; an intrinsic viscosity range of from 3.5 - 4.5 dl/g in chloroform at 25° C, target 3.62 dl/g; a molecular weight range determined by viscosity of from 170,000 to 220,000 Dalton, target 172,000; a specific optical rotation (in chloroform at 20° C) of about - 156.6°, a melting point range of from about 170-200° C (determined by differential scanning calorimetry ("DSC"), 10° C/min), target from 178.0 - 190.1° C; and a heat of fusion
20 (determined by DSC, 10° C/min) of about 86.5 J/g.

 PURASORB® PL contains <0.01 % residual solvent (toluene and ethyl acetate) as determined by head space gas chromatography and <0.1 % monomer as determined by GC. Water content was determined by the Karl Fisher method.

64

Hydroxypropylmethylcellulose. Hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), a methylcellulose propyleneglycol ether, is commercially available from numerous vendors. The HPMC so obtained was typically dried for about 2 hours at 105° C.

5 **D-Mannitol.** D-mannitol, a crystalline white dust, is commercially available from numerous vendors. The d-mannitol employed in the Examples contained no less than 96.0% and no more than 102.0% of $C_6H_{14}O_6$ calculated against the dry chemical. D-mannitol is readily soluble in water, soluble in alkaline solutions, slightly soluble in pyridine, very soluble in ethanol, and virtually insoluble in ether.

10 **Di-Basic Sodium Phosphate.** Di-basic sodium phosphate may be anhydrous or in hydrated form (e.g., $Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$) and is a white or colorless granular salt. The Na_2HPO_4 employed in the Examples contained no less than 98% and no more than 100.5% of di-basic sodium phosphate, calculated with the reference of a dry chemical and was readily soluble in water and only very slightly soluble in ethanol.

Example 2: Preparation of Injectables

15 The following general procedure was used to prepare the injectables described in the examples.

Phase I: Preparation of Mixtures

20 **PLA** (1 kg) was weighed and subjected to a two-step grinding process. First, the PLA (coarse polymer crystals for l-PLA) was pulverized to a powder of: $\pm 150/200 \mu$ with a verified loss of $\pm 5\%$, resulting in approximately 950 g. usable processed polymer. This powder was then cold micronized (at -80° C) under an atmosphere of N_2 to obtain a powder of microspheres with diameters ranging from about 40 μ to about 80 μ and a mean diameter of about 60 μ , by pressure of gasified N_2 filtered in at a ratio of 0.20 μ observing a temperature (critical) of -80 °C, SCFM air @ 70° F & 100 PSIG, steam (lb/hr) @ 700° F &

200 PSIG, with a verified loss of $\pm 10\%$, resulting in approximately 855 g. of usable processed polymer.

The spheres were then prepared with a high-emulsion technique to obtain the hydrophobic PLA spheres. The grinded PLA (± 855 g) was dissolved in a stainless steel vessel (mirror finish interior) in 10 l of CH_2Cl_2 (chloroform). To this mixture was added 2.6 ml of 1.7 M NaCl and 2% of PVA (polyvinyl alcohol) per 10 g of PLA (10% wt/wt to chloroform/sodium). This was emulsified by vortexing vigorously for five minutes to obtain the hydrophobic spheres. The mixture produced in the vortex was then subjected to an acoustic-room sonic system for 10 minutes.

35 ml of glycolic acid was diluted (0.1 ml) to 0.01% in 350 ml of bio-distilled de-mineralized water.

HPMC (414.750 g) and d-mannitol (595 g) were added to 2 l chloroform and 5 l of water (ppi) under N_2 atmosphere, mixed and vigorously emulsified in a vortex, typically for about 15 minutes depending upon volume, altitude and temperatures.

The tensoactive agent (polyoxoethylene sorbitan monooleate (Tween 80) (22.5 g)) and PH stabilizers (buffering agents – sodium phosphate dibasic (0.583 g), sodium phosphate monobasic (1.166 g)) were combined under N_2 atmosphere with 5 l water ppi and mixed vigorously for thirty minutes.

Phase II: Integral Mixing

The above four solutions were poured into a pressure heating tank and heat (under N_2 atmosphere) at 80 °C to evaporate the solvents. Vigorous mixing (700 rpm) was sustained for 3 hours throughout the heating process. (About 95% of the water is evaporated and the residue is a sludge which is further freeze-dried during a later step to remove substantially all of the water).

Phase III: Solid Product Isolation

A PharmaSep® operational unit was used for aseptic transference of all solids contained in the final mixture and removal of the fluid means from the mixture, as well as for the drying of the solid product collected via purged-air/vacuum application for recovery of dry particles. The unit also facilitated particle washing and rinsing before drying. Upon
5 completion of rinsing, all captured microspheres were dried by simultaneous application of vacuum and introduction of dry air. Dried microspheres were downloaded through a download plug.

Specifically, the microsphere residue/aqueous slurry from Phase II was introduced through the input or feeding port at a predetermined optimum rate (typically about 200 grams
10 per minute) while the unit was vibrating. In order to obtain optimal movement in the product's sieve, the regulator of the unit was adjusted to the maximum weight point of 100% and the minimum weight point of 90% with the main control angle at 30 degrees; with these parameters the unit obtains a 0.052-inch horizontal amplitude, a 0.104-inch vertical amplitude, and a 34.7 degree phase angle at the product's sieve.

15 An upper screen was used, which had a 150 μ sieve mesh of material and a 6 inch screen for the product which was a 25 μ sieve mesh of material. The motor's speed was fixed at 1,800 rpm. Vibration was maintained throughout all of the drying stage.

Microsphere solids were introduced in the unit through the feedhole at an optimal predetermined pace while the machine was vibrating. Add-ons and larger microspheres were
20 collected at the upper mesh and the microspheres with the size range 40 μ to 80 μ were collected in the mesh of the product. The extrafine microspheres, with size less than 40 μ were expelled along with the means through the drain conduit. Microspheres collected at the product's mesh were rinsed 5 times with 300 ml of double distilled water. After rinsing, the collected microspheres were dried by application of vacuum (22 inches mercury) at the upper

part, and below the mesh, under a nitrogen atmosphere (100-299 mL/min) measured by a flowmeter.

The drying period was 7-8 hours at room temperature. Dried, purged air (nitrogen) was introduced to facilitate expulsion of humidity and residual solvent. The extrafine
5 microspheres passing through the product's mesh, during introduction of solids and the drying period, were collected by a filtration membrane (pore size 0.45 μ), vacuum-dried and categorized. Loss was verified at between 6-8%.

Process Control. In order to verify the effect of the drying process on the microspheres, approximately 1.6 liters of solids were divided in 3 identical fractions (3
10 secondary batches).

Microsphere Analysis: Each secondary batch of microspheres was evaluated to establish performance, humidity content, particle size, surface morphology, mass density and specific surface area.

The humidity content was calculated using a humidity analyzer.

15 The distribution of the average microsphere size was calculated using a laser gauge.

The specific surface was calculated using a BET Analyzer.

The surface morphology was checked by Scanning Electron Microscope.

Phase IV: Bottling, freeze drying and final product preparation

Vials (7mm glass/22 diameter) were filled with 475.74 mg of the dried powder from
20 the Vibro Filter Dryer® and closed with special rubber tops for injectable products (bromobutyl). The powder was then freeze dried for 36 hours at -28° C, vacuum pressure of 50 microbares, eutectic set of 10°C. A white uniform dry pellet resulted, covering approximately the bottom third of the vial. Approved lot vials containing the dried lyophilized injectables were sealed with plastic (PVC) and aluminum security ring, and then
25 sterilized with gamma rays (γ)

68

Example 3: Exemplary Formulations

A lyophilized jar contained:

COMPONENTS	Mass (mg)	%
Glycolic Acid (GA)	0.07	0.01
Poly(lactic Acid (PLA)	200.00	40.81
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	118.33	24.14
D-Manitol spirogen	170.00	34.69
pH Stabilizer (di-basic sodium phosphate buffer)	0.50	0.10
Surfactant (Tween 80)	1.20	00.24
Total	490.10	99.99

This was activated extemporaneously with 5.5 ml of double distilled water for

5 injectable preparations to produce the following injectable:

COMPONENTS	Mass (mg)	%
Glycolic Acid (GA)	0.07	0.0012
Poly(lactic Acid (PLA)	200.00	3.34
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	118.33	1.98
D-Manitol spirogen	170.00	2.84
pH Stabilizer (di-basic sodium phosphate buffer)	0.50	0.0083
Surfactant (Tween 80)	1.20	0.02
Double distilled water	5,500	91.82
Total	5,990.10	100.00

Example 4: Animal and Clinical Studies

The injectable implants and bulking agents were used in animal studies and clinical
 10 trials to determine their efficacy and safety.

The following general procedure was used for clinical studies evaluating
 lipodystrophy and cosmetic procedures employing the injectable bulking agents and implants

6a

disclosed herein. Prior to application, a thorough aseptic cleaning of the area to be treated is done with surgical soap and iodine and the area to be treated is marked. 3 ml syringes (e.g., insulin-type) with 26 gauge needles are employed (with the needles destroyed after use). Depending upon the type of treatment, a local or regional anesthetic may be applied. For
5 example, local anesthesia or blocking of branch nerve (infiltrated per cutaneous or oral mucosa) with lidocaine 2% in water may be used for pain relief. The injectable implant is injected with the needle at an angle of between 45° to 55° in designed facial quadrants. A reflux is done to corroborate that no blood vessel has been punctured. The facial quadrants are infiltrated by using "tunneling" (that is, at the same time the product is being injected the
10 needle is slowly being subtracted, creating a tunnel where the product remains) and "grill" (that is, tunneling in crisscross fashion) techniques. A tactical over-correction of about 10% to 20% is to be carried out with gentle massage of the area to diffuse the product regularly. Immediately after the injection, an ice pack is applied for 5 to 10 minutes to avoid ecchymosis and/or an edema of the infected area.

15 **Clinical trials in animals:**

 An animal study was carried out between October 2000 and February 2001. The animals used were laboratory mice (48), divided in 6 groups of 8 mice each. Each 8 mice on the 6 groups were injected in 4 different body areas with a dose of 0.2 cc of the constituted formula of glycolic and polylactic acids of Example 3. Subsequently, each group was
20 divided into 4 subgroups with 2 mice in each group.

 Controls were carried 3 days after the start of the program, and 15, 45 and 90 days afterwards. At each control period, 8 biopsies were done in each tissue. The object was to detect reactions such as inflammation, fibrosis, encapsulation, and absorption.

X0

The designated body parts to be treated were the dermis; mucosa; perichondric and cartilage (sub-perichondric administration and biopsy of both); sub-cutaneous cellular tissue; muscle; periosteum and bone (sub-periosteum administration and studies of both).

All mice were marked and labeled according to international standards (GCP).

- 5 The tissue response to the absorption of the product at the dermis, subcutaneous cellular tissue, mucosa, and muscle was minimal during the first days, as the foreign body material was found in extra cellular form.

In a longer length of time the absorption gradually incremented, determined by the intracellular for of the foreign body.

- 10 As to the reaction at the perichondric and cartilage, the positive data of phagocytosis were found in the perichondric and soft adjacent tissues. Cartilage was intact in all cuts and no absorption was reported in any of the cartilage cells.

- At the periosteum and bone, it was observed that the foreign body (PLA), took longer time to present itself in intracellular form at the periosteum and soft tissues. No material was
15 found at the bone spicule.

- As a result of these tissue responses, it was concluded that the formulation of GA and PLA is a bioabsorbable combination. The absorption takes place slowly since extracellular foreign material was found at the end of the 90 day period. The absorption rate was determined by the appearance of the product in intracellular form. A higher concentration of
20 the product was found over the long term, mainly in soft tissues (dermis, subcutaneous cellular tissue, mucosa and muscle). At the perichondrium and periosteum, absorption took place in a lesser degree. There was no absorption in the cartilage or bone.

The formula first conditions an acute inflammatory response, and in the long term, it manifests itself as a chronic and granulomatosis reaction on a larger scale.

71

Results on trials with glycolic acid in guinea pigs:

In a preliminary test, 39 guinea pigs were used to define product concentration for intradermal injections. All were adult animals and sex was not considered. They were divided in 4 different cages, each containing 9, 10, 10 and 10 animals. The glycolic acid was dissolved in a propyl glycolic aqueous solution qsp. Evaluations were taken after the 3rd and 7th day.

At a dosage of 0.1 ml at 0.1%, there was tissue necrosis on the 3rd day and ulcer on the 7th day.

At a dosage of 0.1 ml at 0.3% there was evident hyperaemia edema on the 3rd day, and epidermolysis and edema on the 7th day.

At a dosage of 0.1 ml at 0.2% there was a moderate hyperaemia and edema on the 3rd day, and normal tissue (regular) on the 7th day.

At a dosage of 0.1 ml at 0.01%, 40% of the animals showed a minimal oedema and hyperaemia with no edema and no hyperaemia in the remainder 60% animals.

By the results of the trials, it was concluded that the acceptable glycolic acid dosage varied between 0.02% to 0.01%, being the latter the ideal dose.

Results on trials with glycolic acid in humans:

A group of 35 human patients received an intradermal application of 5 ml of glycolic acid at 0.01% and no adverse reactions was reported in tissues of bearing hyperemia, edema or discreet ecchymosis. In comparison to the retinoids, which have a more intense action as per the collagen synthesis and the immune regulator effects in the tissues, the glycolic acid presents low local toxicity, no systemic effect or comedonic action. (Personalli)

Results on treatment of facial lipodystrophy in humans:

22

Clinical trials in humans were also conducted to establish that the injectable implants disclosed herein are innocuous, safe, bio-absorbable, and easily assimilated by the receptor (eg., patients with facial lipodystrophy) with satisfactory and lasting results.

Dosage: Each patient received a dose equivalent to 1 or 2 vials. Each vial contained 5 490.1 mg of freeze dried product constituted with 5.5 ml of injectable (demineralized and distilled) water for a total per vial of 5,990.1 mg. The areas and dosage applied were the following:

Lipodystrophy	Affected area	% of fat loss	N° of sessions	Dose per side	Injected area
Mild 5 patients	Malar	10-20%	2	3-4 cc	Superficial intradermal
Moderate 12 patients	Malar, deep smile lines, Bichat area	20-30%	3	4-5 cc	Superficial and deep intradermal
Severe 10 patients	Bichat area, deep smile lines, inner mandibula, frontal temporal, malar temporal	30-50%	4	5-8 cc	Superficial and deep intradermal & subcutaneous
Extreme 5 patients	Bichat area, deep smile lines, inner mandibula, front temporal, malar temporal, zygomatic	50%	5	6-10 cc	Superficial and deep intradermal & subcutaneous

Support: Patient's full clinical history, height, weight, age, photo study front & sides 10 (before and after treatment-sessions), Doppler and biopsies.

All procedures in compliance with GCP, Helsinki Convention.

23
24

Results:

After the first session, 26 patients presented a mild edema which lasted less than 12 hours, mainly due to the effect of the anesthetic (Lidocaine) as well as a response to the presence of the foreign body and the mechanical aggression to the tissues by the needle.

5 Only 1 patient presented a mild unilateral ecchymosis.

After the second session, 11 patients presented an idiopathic or artificial edema with no adverse reactions, allergies or any other type of complications.

After the third session an idiopathic edema was present in 8 patients, 1 patient had a moderate edema which was absorbed in 48 hours, and 1 patient presented a mild ecchymosis.

Period after last session	Correction of facial contour	Adverse reactions	Absorption %
30 days	75%	0	0
90 days	85%	0	2%
120 days	100%	0	3%
180 days	80%	0	10%

10

As an example, volume recuperation showed the following results in one patient:

Date previous	Area	Left malar area (cheek)	Right malar area (cheek)
1st treatment	Epidermis	0.07 cm	0.05 cm
14 May 2001	Dermis	0.29 cm	0.22 cm
Date after 3rd	Epidermis	0.08 cm (+0.01 cm)	0.07 cm (+0.02 cm)
02 July 2001	Dermis	0.33 cm (+0.04 cm)	0.30 cm (+0.08 cm)

While the present invention has been described in terms of specific embodiments, it is understood that variations and modifications will occur to those skilled in the art. Accordingly, only such limitations as appear in the claims should be placed on the invention.

What is claimed is:

1. A biodegradable, injectable implant comprising glycolic acid and particles comprised of a polymer comprising lactic acid repeats units, wherein the particles have a diameter of from about 20 μ to about 120 μ .
- 5 2. The implant of claim 1, wherein the particles have a diameter of from about 40 μ to about 80 μ .
3. The implant of claim 2, wherein the particles have a mean diameter of from about 50 μ to about 70 μ .
- 10 4. The implant of claim 1, wherein the implant further comprises a suspension of the particles in a pharmaceutically acceptable carrier.
5. The implant of claim 4, wherein the pharmaceutically acceptable carrier comprises water, saline, starch, hydrogel, polyvinylpyrrolidone, polysaccharide, hyaluronic acid ester, or plasma.
- 15 6. The implant of claim 4, wherein the polymer is present in a concentration of from about 30 mg to about 40 mg of polymer per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier.
7. The implant of claim 6, wherein the polymer is present in a concentration of from about 35 mg to about 38 mg per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier.
- 20 8. The implant of claim 4, wherein the glycolic acid is present in a concentration of from about 1.8 mcg to about 18.2 mcg GA per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier.
9. The implant of claim 8, wherein the glycolic acid is present in a concentration of from about 11 mcg to 14 mcg per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier.
10. The implant of claim 1 further comprising a gelling agent.
- 25 11. The implant of claim 10, wherein the gelling agent comprises a cellulose derivative or a pharmaceutically acceptable acid or ester.
12. The implant of claim 11, wherein the cellulose derivative comprises hydroxypropylmethylcellulose or carboxymethylcellulose.
13. The implant of claim 11, wherein the pharmaceutically acceptable acid or ester is selected from the group consisting of a synthetic hyaluronic acid, a lactic acid ester, sodium carmellose, and a caproic acid ester.
- 30 14. The implant of claim 1 further comprising a surfactant.
15. The implant of claim 14, wherein the surfactant comprises a polyoxyethylene sorbitan, a polysorbate or pluronic acid.
- 35 16. The implant of claim 15, wherein the polyoxyethylene sorbitan comprises polyoxyethylene sorbitan monooleate, polyoxyethylene sorbitan trioleate, polyoxyethylene

276

sorbitan monostearate, polyoxyethylene sorbitan tristearate, polyoxyethylene sorbitan monopalmitate, or polyoxyethylene sorbitan monolaurate.

17. The implant of claim 1, wherein the polymer comprises a homopolymer of lactic acid.
18. The implant of claim 17, wherein the polymer comprises poly-L-lactic acid or poly-D,L-lactic acid.
19. The implant of claim 1, wherein the polymer comprises a co-polymer of lactic acid.
20. The implant of claim 19, wherein the polymer comprises a co-polymer of lactic acid and glycolic acid.
21. The implant of claim 19, wherein the polymer comprises repeat units capable of forming crosslinks.
22. The implant of claim 19, wherein the polymer comprises at least one lactone repeat unit.
23. The implant of claim 1, wherein the polymer has an intrinsic viscosity of from about 3.5 to about 3.8 dl/g.
24. The implant of claim 1, wherein the polymer has a molecular weight of from about 150,00 to about 220,000 Daltons.
25. The implant of claim 24, wherein the polymer has a molecular weight of from about 165,00 to 180,000 Daltons.
26. The implant of claim 25, wherein the polymer has a melting point ranging from about 170 to about 200° C.
27. The implant of claim 1 further comprising a cryoprotecting agent.
28. The implant of claim 27, wherein the cryoprotecting agent comprises D-mannitol, lactose, sucrose, fructose, a sugar, a carbohydrate, or dextran.
29. The implant of claim 1 further comprising a buffering agent.
30. The implant of claim 29, wherein the buffering agent comprises a phosphate buffer or a citrate buffer.
31. The implant of claim 1, wherein the implant is in a ready for use prefilled sterile syringe.
32. The implant of claim 1, wherein the implant is in a vial in the form of a sterile suspension.
33. The implant of claim 1, wherein the implant is in the form of a lyophilized powder.
34. The implant of claim 33, wherein the powder comprises from about 0.002 % to about 0.02 % glycolic acid by weight.

35. The implant of claim 34, wherein the powder comprises from about 0.01 % to about 0.02 % glycolic acid by weight.
36. The implant of claim 33, wherein the powder comprises from about 36 % to about 45 % polymer by weight.
- 5 37. The implant of claim 36, wherein the powder comprises from about 40 % to about 41 % polymer by weight.
38. The implant of claim 1, wherein the implant is in a two-compartment prefilled syringe, wherein one compartment contains a freeze-dried powder and the other compartment contains a pharmaceutically acceptable carrier.
- 10 39. The implant of claim 1, wherein the implant has been sterilized by gamma or E-beam irradiation or exposure to ethylene oxide gas.
40. The implant of claim 1 further comprising a medicament.
41. The implant of claim 40, wherein the medicament comprises a peptide, a tissue regeneration agent, an anesthetic, an antibiotic, a steroid, fibronectin, a cytokine, a growth factor, an analgesic, an antiseptic, alpha-, beta, or gamma-interferon, erythropoietin, glucagon, calcitonin, heparin, interleukin-1, interleukin-2, filgrastim, cDNA, DNA, PROTEINS, PEPTIDES, HGH, luteinizing hormone, atrial natriuretic factor, Factor VIII, Factor IX, or follicle-stimulating hormone.
- 15 42. The implant of claim 41, wherein the medicament comprises an anesthetic which is selected from the group consisting of lidocaine, xylocaine, novocaine, benzocaine, prilocaine, ripivacaine, and propofol.
- 20 43. A biodegradable, injectable implant comprising glycolic acid and particles comprised of polylactic acid, wherein the particles have a mean diameter of from about 40 μ to about 80 μ .
- 25 44. The implant of claim 43, wherein the particles have a mean diameter of from about 55 to about 65 μ .
45. The implant of claim 43, wherein the polylactic acid comprises poly-L-lactic acid or poly-D,L-lactic acid, or co-polylactide-polyglycolide.
- 30 46. The implant of claim 43, wherein the polylactic acid has an intrinsic viscosity of from about 3.6 to about 3.8 dl/g.
47. The implant of claim 43, wherein the polylactic acid has a molecular weight as determined by viscosity from about 150,000 to about 180,000 Daltons.
48. The implant of claim 43, wherein the implant further comprises a suspension of the particles in a pharmaceutically acceptable carrier.
- 35 49. The implant of claim 48, wherein the pharmaceutically acceptable carrier comprises water.

76
28

50. The implant of claim 49, wherein the pharmaceutically acceptable carrier comprises saline, starch, hydrogel, polyvinylpyrrolidone, polysaccharide, hyaluronic acid ester, or plasma.
51. The implant of claim 49, wherein the polylactic acid is present in a concentration of from about 30 mg to about 40 mg of polymer per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier.
52. The implant of claim 49, wherein the glycolic acid is present in a concentration of from about 1.8 mcg to about 18.2 mcg GA per 100 ml of the pharmaceutically acceptable carrier.
53. The implant of claim 43 further comprising a gelling agent.
54. The implant of claim 53, wherein the gelling agent comprises a cellulose derivative or a pharmaceutically acceptable acid or ester.
55. The implant of claim 54, wherein the cellulose derivative comprises hydroxypropylmethylcellulose or carboxymethylcellulose.
56. The implant of claim 54, wherein the pharmaceutically acceptable acid or ester comprises a synthetic hyaluronic acid, a lactic acid ester, sodium carmellose, or a caproic acid ester.
57. The implant of claim 43 further comprising a surfactant.
58. The implant of claim 57, wherein the surfactant comprises a polyoxyethylene sorbitan, a polysorbate or pluronic acid.
59. The implant of claim 58, wherein the polyoxyethylene sorbitan comprises polyoxyethylene sorbitan monooleate, polyoxyethylene sorbitan trioleate, polyoxyethylene sorbitan monostearate, polyoxyethylene sorbitan tristearate, polyoxyethylene sorbitan monopalmitate, or polyoxyethylene sorbitan monolaurate.
60. The implant of claim 43 further comprising a cryoprotecting agent.
61. The implant of claim 60, wherein the cryoprotecting agent comprises d-mannitol, lactose, sucrose, fructose, or dextran.
62. The implant of claim 43 further comprising a buffering agent.
63. The implant of claim 62, wherein the buffering agent comprises a sodium phosphate or a citrate buffer.
64. The implant of claim 43, wherein the implant is in a ready for use prefilled sterile syringe.
65. The implant of claim 43, wherein the implant is in a vial in the form of a sterile suspension.
66. The implant of claim 43, wherein the implant is in the form of a lyophilized powder.

99

67. The implant of claim 66, wherein the powder comprises from about 0.002 % to about 0.02 % glycolic acid by weight.
68. The implant of claim 67, wherein the powder comprises from about 36 % to about 45 % polymer by weight.
- 5 69. The implant of claim 43 further comprising a medicament selected from the group consisting of an anesthetic, a peptide, a tissue regeneration agent, an antibiotic, a steroid, fibronectin, a cytokine, a growth factor, an analgesic, an antiseptic, alpha-, beta, or gamma-interferon, erythropoietin, glucagon, calcitonin, heparin, interleukin-1, interleukin-2, filgrastim, cDNA, DNA, PROTEINS, PEPTIDES, HGH, luteinizing hormone, atrial natriuretic factor,
- 10 Factor VIII, Factor IX, and follicle-stimulating hormone.
70. A biodegradable, injectable implant comprising:
- a) glycolic acid;
 - b) particles of polylactic acid, wherein the particles have a mean diameter of from about 40 μ to about 80 μ ;
 - 15 c) a gelling agent;
 - d) a surfactant;
 - e) a cryoprotecting agent; and
 - f) a buffering agent, wherein the implant comprises an aqueous suspension of particles of the polylactic acid.
- 20 71. The implant of claim 70, wherein the polylactic acid is poly-L-lactic acid or poly-L,D-lactic acid.
72. The implant of claim 70, wherein the polylactic acid a molecular weight of from about 160,00 to about 180,000 Daltons.
73. The implant of claim 70, wherein the polylactic acid is present in a concentration of
- 25 from about 30 mg to about 40 mg of polymer per 100 ml of suspension.
74. The implant of claim 70, wherein the glycolic acid is present in a concentration of from about 12 mcg to about 13 mcg GA per 100 ml of suspension.
75. The implant of claim 70, wherein the gelling agent comprises hydroxypropylmethylcellulose or carboxymethylcellulose.
- 30 76. The implant of claim 70, wherein the surfactant comprises a polyoxyethylene sorbitan.
77. The implant of claim 70, wherein the cryoprotecting agent comprises d-mannitol.
78. A method of making a biodegradable, injectable implant comprising:
- a) pulverizing a polymer comprising lactic acid repeat units to a first powder;

- b) cold micronizing the first powder to form particles having a mean diameter of from about 40 μ to about 80 μ ;
- c) forming an emulsion comprising the particles;
- d) obtaining a solution which comprises glycolic acid;
- 5 e) mixing the emulsion and solution during heating to obtain an aqueous slurry;
- f) drying the aqueous slurry to obtain a second powder; and
- g) lyophilizing the second powder.

79. The method of claim 78, wherein the polymer comprises a homo- or co-polymer of polylactic acid.

- 10 80. The method of claim 78, wherein the solution further comprises a gelling agent, a surfactant, a cryoprotecting agent or a buffering agent.

81. The method of claim 78 further comprising forming a suspension of the second powder in a pharmaceutically acceptable carrier.

- 15 82. A method for soft tissue augmentation comprising injecting a mammal at an injection site in need of such soft tissue augmentation a bulking agent comprising glycolic acid and polymeric particles comprising lactic acid repeat units, wherein the particles have a mean diameter of from about 40 μ to about 80 μ .

83... The method of claim 82, wherein the mammal is a human.

- 20 84. The method of claim 82 wherein the injection site is a congenital anomaly, a scar or a wrinkle.

85. The method of claim 82, wherein the bulking agent is used to augment facial fat loss in the human.

86. The method of claim 82, wherein the bulking agent is used to treat a sphincter deficiency or erectile dysfunction.

- 25 87. The method of claim 82, wherein the injection site is a tissue defining a vocal cord.

88. A method for improving the appearance of a wrinkle on a human comprising injecting glycolic acid into the human at the wrinkle.

81

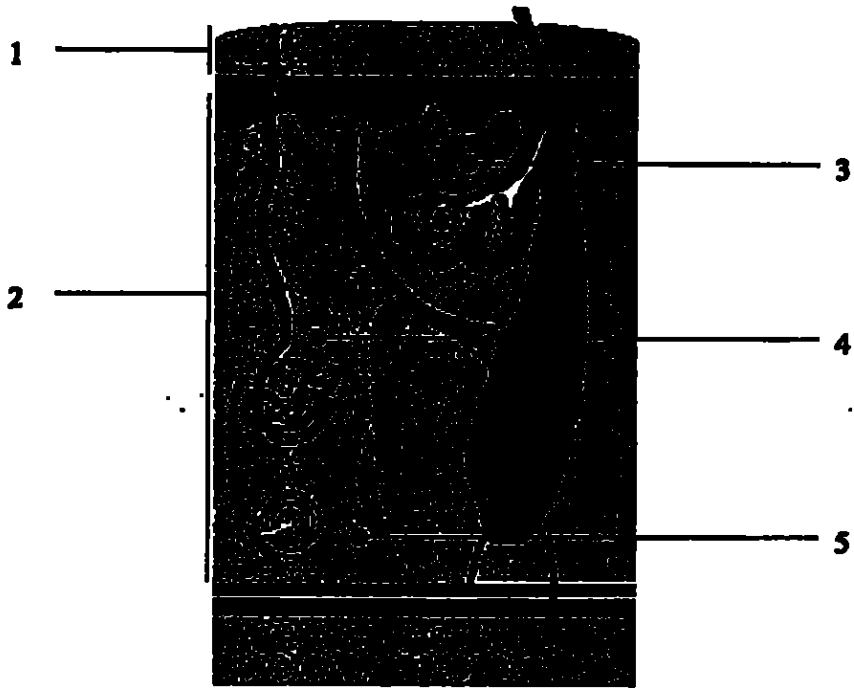


FIG. 1

82

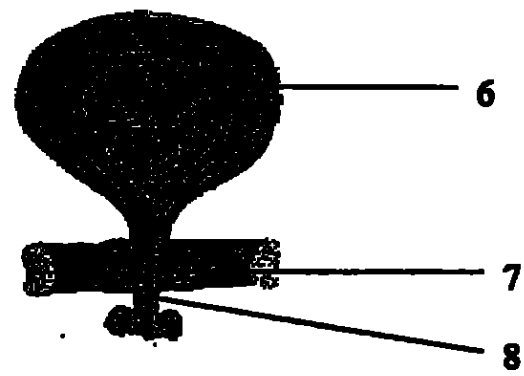


FIG. 2A

83

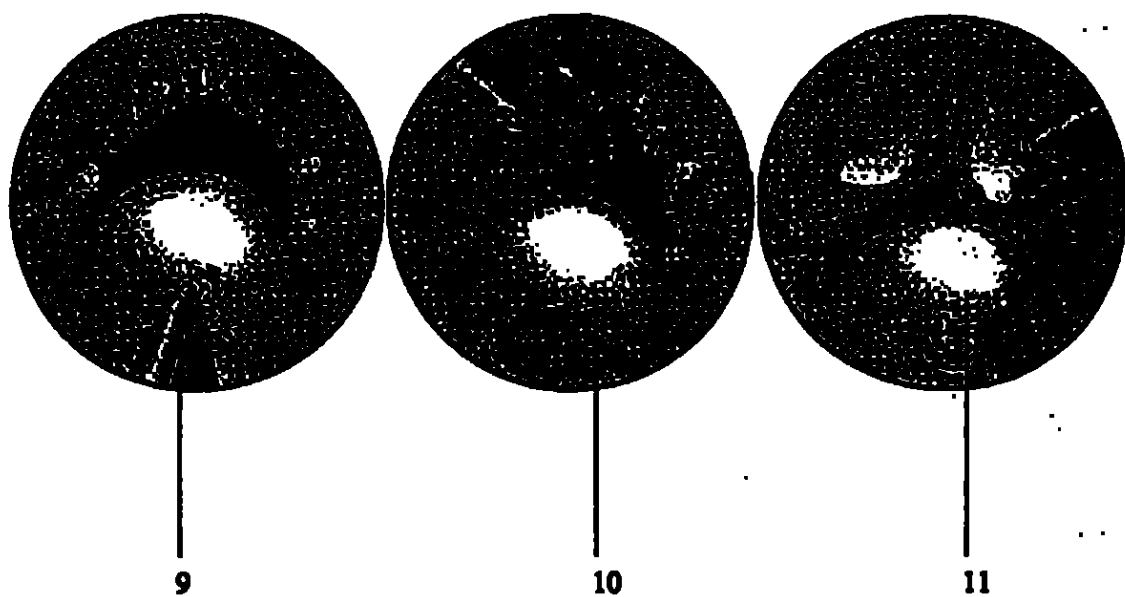


FIG. 2B

34 st

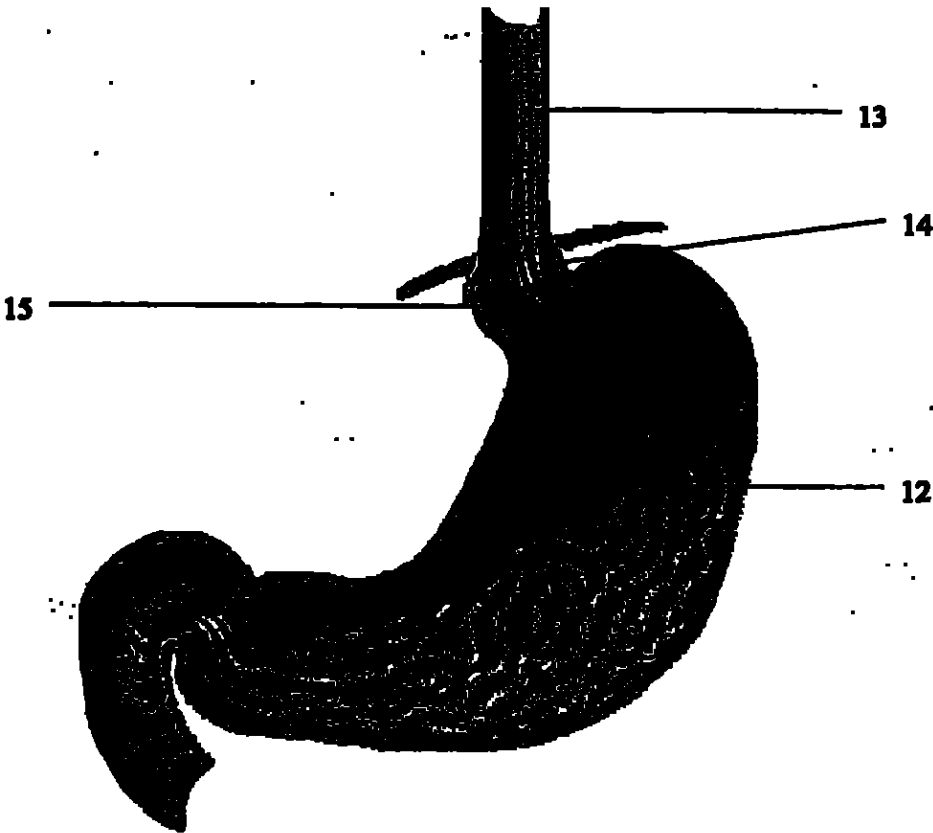


FIG. 3

95

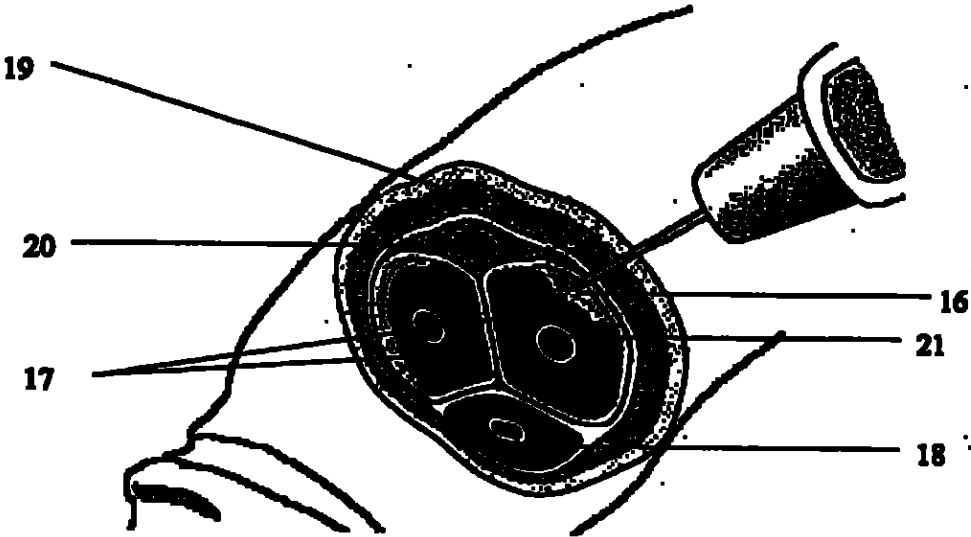


FIG. 4

**IMPLANTES INYECTABLES BIODEGRADABLES Y MÉTODOS
RELACIONADOS DE ELABORACIÓN Y USO**

Referencia Cruzada a Solicitud Relacionada

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud serie No. 10/002,283, presentada en Diciembre 5, 2001, titulada Implante Inyectable biodegradable, y solicitud México PA/a/2001/006732, presentada en Junio 29, 2001,

Campo de la Invención

Esta invención se relaciona de manera general con el campo de los Implantes médicos, y más específicamente con los Implantes Inyectables biodegradables y sus métodos de elaboración y uso.

Antecedentes de la Invención

Con el incremento de la edad y/o como consecuencia de ciertas enfermedades, los tejidos blandos del cuerpo, incluyendo el colágeno, el músculo y la grasa pueden disminuir, afectando 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 del movimiento muscular facial, tales como la sonrisa, mascado y estrabismo. Los tejidos subyacentes que mantienen la piel con apariencia juvenil y gorda comienzan a caer, a menudo dejando las líneas de risa, las líneas de sonrisa, patas de gallo o arrugas faciales sobre las áreas donde este movimiento muscular ocurre. Las áreas que circundan los ojos, la sien y las mejillas se pueden volver hundidas y huecas en apariencia. Internamente, los músculos del esfínter que controlan muchas de las funciones autonómicas del cuerpo tales como el control de la función de la vejiga y el reflujo gástrico disminuyen con la edad o la enfermedad. Un número de productos y técnicas de llenado médico se han desarrollado en un esfuerzo para corregir este déficit del tejido blando y restablecer la forma de la función.

Los llenadotes de tejido blando, más comúnmente colágeno inyectable y grasa autóloga, pueden ayudar a llenar el déficit de tejido restableciendo temporalmente una apariencia más suave, más juvenil a la piel. Cuando se inyectan intradérmicamente, estos llenadotes engordan y agregan llenura a las áreas arrugadas y hundidas de la cara. El colágeno y la grasa inyectadas son principalmente utilizadas para mejorar la apariencia de la textura



de la piel. Ellos pueden ayudara llenar las arrugas, pliegues y surcos faciales profundos, las mejillas "hundidas", las depresiones de la piel de algunos tipos de cortadas. Ellos también son utilizados para agregar una más llena, más juvenil apariencia a los labios.

Los dobleces profundos en la cara o frente causados por músculos sobreactivos por la pérdida de piel pueden ser más efectivamente tratados con cirugía cosmética, tal como levantamiento de cara o levantamiento de frente. Los Inyectables son algunas veces utilizados en conjunto con procedimientos de cirugía facial como Inyectables solos típicamente no pueden cambiar los contornos faciales como lo puede la cirugía.

El colágeno bovino Inyectable recibió aprobación de la Administración de Alimentos y Drogas en 1981 y fue el primer producto llenador Inyectable en ser comercializado en los Estados Unidos. La reacción alérgica es el riesgo primario de las Inyecciones de colágeno bovino. Las Inyecciones de colágeno deben ser utilizadas con precaución en cualquiera con una historia de alergias, y se deben desarrollar ensayos de piel un mes antes de procedimiento para ayudar a determinar si el paciente es alérgico a la sustancia. El colágeno se inyecta utilizando una

aguja fina insertada en varios puntos a lo largo del borde del sitio de tratamiento. En razón a que parte de la sustancia es salina la cual será absorbida por el cuerpo en pocos días, el doctor sobrellenará ligeramente el área. Los riesgos no necesariamente relacionados con las alergias incluyen infección, abscesos, llagas abiertas, pelado de piel, cicatrices y aterronamientos, que pueden persistir sobre el área tratada.

La longevidad del colágeno depende del estilo de vida del paciente y las características físicas así como también la parte del cuerpo tratada. En general, el material inyectado es probable que desaparezca más rápido en áreas que sean más afectadas por el movimiento muscular. La inyección puede requerir ser repetida en intervalos de seis meses o mayores para mantener el efecto cosmético máximo.

Las inyecciones de colágeno también son utilizadas como un tratamiento para la incontinencia urinaria por tensión resultante del mecanismo incompetente del esfínter. Cuando se implanta en el cuello de la vejiga, este llenador actúa como un material de masa suave aumentando la función del mecanismo del esfínter, ayudando así a restablecer la continencia urinaria. Sin embargo,

los pacientes pueden requerir retratamientos para mantener la continencia.

El procedimiento de Inyección rápida, conocidos como trasplante de grasa autóloga o microlipoinyección, involucra extraer células grasas del abdomen del paciente, muslos, nalgas o cualquier otra parte y reinyectarlos inmediatamente por debajo de la piel facial. La grasa es más a menudo utilizada para llenar en las mejillas "hundidas" o líneas de risa entre la nariz y la boca, corregir las depresiones de la piel o indentaciones, minimizar las arrugas de la frente y mejorar los labios.

Las Inyecciones de grasa ofrecen dos ventajas sobre el colágeno bovino. Las células grasas son células vivientes que son transplantadas de un área del cuerpo al sitio en donde ellas son inyectadas. Una vez las células son implantadas ellas continúan viviendo y no se caen tan rápidamente o dramáticamente como las proteínas de colágeno lo hacen. También, como la grasa inyectada es tomada del cuerpo propio del paciente no hay probabilidad de reacción alérgica a la inyección. Adicionalmente, un volumen relativamente grande (50-100 CC) de células grasas se

pueden transplantar, para aumentar las áreas deprimidas de la cara, incluyendo la sien y las mejillas.

La desventaja de la Inyección de grasa descansa en el proceso de transplante. Las células grasas removidas de un área y transplantadas a otra sufren daño en el tránsito, y pueden no encontrar un suministro de sangre adeudado en el nuevo sitio con el fin de sobrevivir. Se estima que la mitad o las dos terceras partes de las células transplantadas al nuevo sitio mueren y son absorbidas por el cuerpo. Por lo tanto, no solo se requiere dos o tres veces la cantidad de material necesario a ser Inyectado en el nuevo sitio (con el fin de asegurar que una tercera parte de la cantidad requerida se Implante adecuadamente), sino que el procedimiento debe ser repetido dos o tres veces con el fin de conseguir la cantidad correcta en el sitio. Aunque las Inyecciones de grasa ofrecen resultados más duraderos que el colágeno de bovino, el proceso de construcción toma más tiempo. Además, la disrupción causada en el área tratada (en razón de las grandes cantidades de material a ser Inyectado) pueden originar hinchamiento, desigualdades y decoloración durante tres a cinco días luego de cada tratamiento.

Los productos inyectables también se pueden preparar del colágeno propio del paciente y/o las células de fibroblasto, o de la dermis de cadáveres donados. Estos materiales funcionan similarmente a los productos bovinos pero evitan el riesgo de las reacciones alérgicas. Los donadores de tejido son típicamente inspeccionados con el fin de determinar la ausencia de enfermedades transmisibles; sin embargo, existe algún riesgo de transmisión de enfermedades virales, incluyendo virus de la inmunodeficiencia humana, con estos productos.

Un número de otros materiales llenadores biológicos se han desarrollado para propósitos de rejuvenecimiento facial. Estos incluyen un compuesto de polvo de gelatina porcino que se mezcla con la sangre propia del paciente y se inyectan para engordar la piel similarmente al colágeno inyectable) y el ácido hialurónico no derivado de animales (una sustancia encontrada en todos los organismos vivientes). Las preparaciones porcinas tienen resultados inciertos, alta antigenicidad debido a la utilización de componentes de origen animal, y riesgo de infección por vía de aplicación sanguínea. Como contraste, los productos de ácido hialurónico no originan reacciones alérgicas, pero solo duran entre 3 a 6 meses.

Un número de productos sintéticos se han desarrollado para solucionar los riesgos inherentes de los biológicos. Los productos sintéticos pueden incluir componentes no biodegradables, tales como politetrafluoroetileno expandido ("ePTFE"), polimetilmetacrilato ("PMMA"), polidimetilsiloxano ("PDMS"), y poliacrilamida. Estos materiales no se desaparecen rápidamente en el cuerpo, y son por lo tanto permanentes. El cuerpo monta una respuesta a cuerpo extraño a estos polímeros y forma una cápsula fibrosa apretada alrededor del material. Los riesgos incluyen el potencial de estos materiales a migrar afuera del sitio de inyección o formar un quiste de inclusión en el sitio de encapsulación. La FDA ha desterrado el uso de silicona líquida en los Estados Unidos como material llenador, debido a los riesgos de migración y el potencial de estimular desórdenes autoinmunes. Los inyectables no biodegradables han sido problemáticos en el tratamiento de incontinencia urinaria debido a la migración de las partículas.

Otra aproximación a suministrar material llenador sintético altamente compatible que no migre o encapsule es utilizar polímeros biodegradables. La biodegradación se ha logrado al

sintetizar polímeros que tienen enlaces hidrolíticamente inestables en la estructura. Los grupos funcionales químicos comunes con esta característica son los ésteres, anhídridos, ortoésteres y amidas. Como de 1960, un amplio rango de polímeros sintéticos biodegradables se han desarrollado incluyendo un número de polímeros derivados de fuentes naturales tales como polisacáridos modificados (celulosa, quitina y dextrano) o proteínas modificadas (fibrina y caseína).

Algunos dispositivos biodegradables comercialmente disponibles son poliésteres compuestos de homopolímeros o copolímeros de ácido glicólico y láctico. Los copolímeros de ácido glicólico con ácidos L-láctico y D,L-láctico se han desarrollado para ambos dispositivos y aplicaciones de suministro de droga. Los dispositivos médicos comprendidos de estos polímeros han sido utilizados en el cierre de heridas (suturas, sujetadores); tornillos de tejido; dispositivos de fijación ortopédica (pasadores, varillas, tornillos, clavos, ligamentos); aplicaciones dentales (regeneración de esmalte dental, tales como productos, para gomas y regeneración de hueso maxilar); aplicaciones cardiovasculares (stents, injertos); aplicaciones intestinales (anillos de anastomosis); y sistemas de aplicaciones para reparar meniscos y cartílago. Algunos polímeros

biodegradables también han sido utilizados para parches cosméticos para arrugas. Un dispositivo ampliamente utilizado es un copolímero de ácido glicólico al 90% y ácido 1-láctico al 10% desarrollado por Ethicon como un material de sutura absorbible bajo el nombre comercial Vicril™ este se absorbe en tres o cuatro meses pero tiene un tiempo de retención resistencia ligeramente mayor.

Uno de los primeros polímeros degradables bioactivos aprobado por la FDA fue el ácido polilacturo-co-glicólico. El implante basado en este polímero es un dispositivo inyectable lentamente disolvente para tratamiento de cáncer de próstata avanzado. Este dispositivo utiliza una mezcla biodegradable del ácido poliglicólico (25%) y ácido poliláctico (75%) en la forma de microesferas para liberar gradualmente un acetato durante periodos de hasta cuatro meses, evitando de esta manera la necesidad de inyecciones diarias.

Otros productos también han sido aprobados tales como el ProLease® y Medisorb®, dispositivos médicos para la creación de disolución lenta de productos inyectables (desde pocos días hasta varios meses). Ambas tecnologías consisten de métodos de

Inyección comprendidos por moléculas bioactivas integradas en una matriz de poli-D,L-lacturo-co-glicoluro.

El uso de homopolímeros biodegradables y copolímeros de ácido glicólico y láctico como aislantes de masa inyectables también se describe en la patente Australiana No. 744,366. Esta patente describe el uso de propósito de microesferas de ácido láctico, que tienen un diámetro medio que varía de 5 μ a 150 μ , suspendidos en un gel. De acuerdo con esta invención, las unidades repetidas de ácido glicólico se pueden incorporar dentro del polímero de ácido láctico co-glicólico, para influenciar los índices de degradación.

Sin embargo, el mayor obstáculo para utilizar los polímeros biodegradables anteriormente mencionados como agentes de masa inyectables o implantes es que, debido a aparentemente a las características de carga de superficie, las partículas poliméricas tienden a agregarse antes y/o durante la aplicación clínica. Esta agregación origina que los productos sean difíciles de mezclar luego de la reconstitución-mezcla a menudo requieren un dispositivo de laboratorio auxiliar, tal como el mezclador Vórtex, para suspender adecuadamente las micro partículas.

Adicionalmente, a pesar de la mezcla agresiva, las partículas poliméricas frecuentemente se agregan y obstruyen y tapan la Jeringa y la aguja dando como resultado desperdicio del producto y/o inyección de producto subóptima. Si se inyectan en forma agregada, los polímeros pueden no infiltrarse dentro de los espacios intersticiales en el cuerpo o ser asimilados y degradados de esta manera de una forma óptima. En su lugar, las partículas agregadas pueden formar nódulos duros, insolubles en el sitio de inyección, originando edema e hinchazón, y requiriendo intervención médica correctiva. Además, los productos, basados en ácido poliláctico, que están destinadas a reemplazar pérdidas de grasa en las sienes y/o mejillas con costosas para este propósito, en razón a que el procedimiento requiere varias intervenciones, desde 3 a 6, con 25 a 30 días de diferencia.

El monómero de ácido glicólico (GA), en solución está presente en un amplio número de productos cosméticos y su uso como biomaterial ha sido sugerido para patologías relacionadas con un incremento en la cohesión de corneocito. El GA ha sido utilizado para prevención y tratamiento de acné como un componente para soluciones tópicas e inyectables. El GA también se cree que reduce la inflamación y optimiza el humedecimiento. (Está

documentado que el ácido glicólico produce un incremento del 300% en la humectación de la piel). A pesar de su beneficio hidratante y de sus propiedades difusivas Intracelulares, hasta la fecha, no se han preparado Implantes Inyectables que contengan GA, solos o en combinación con un llenador polimérico.

En resumen, los productos Inyectables de la técnica están caracterizados por periodos de corta duración y/o reacción alérgica. Además, algunos de sus componentes son peligrosos y aún letales. Los Implantes poliméricos biodegradables que solucionan algunos de estos Inconvenientes sufren de complicaciones de aplicaciones adicionales tales como taponamiento de aguja y formación de nódulos.

De esta manera, sería deseable diseñar un Implante que se degrade muy lentamente durante el tiempo, no origine reacciones alérgicas, rechazo, o infección; no requiera cirugía o remueve residuos de daño o nódulos; y no migre a los pulmones, riñones, hígado y otras partes del cuerpo humano con resultados deletéreos. Para aplicaciones Inyectables, un implante que tenga unas propiedades de flujo superior que eviten la agregación,

taponamiento de agujas y formación de nódulos también es deseable.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención resuelve muchos de los problemas inherentes en la técnica suministrando un agente de masa biocompatible, biodegradable, inyectable o implante que degrada lentamente bajo condiciones biológicas, es hipoadérgico, no migratorio, relativamente poco costoso y simple de aplicar.

Los aspectos de la presente invención comprenden un agente de masa biodegradable, inyectable o implante (también denominado aquí como "inyectable") destinado a uso en cirugía reconstructiva para restablecer la forma y/o función de tejidos suaves alterados por la edad, trauma, enfermedad, u otros defectos que comprende una solución que contiene monómero de ácido glicólico (denominado aquí como "GA") y una suspensión de partículas o emulsión de partículas de un polímero que contiene o comprende unidades repetidas de ácido láctico (también denominadas aquí como "PLA") así como también inyectable en

forma sólida preactivada y métodos relacionados de producción y uso.

Los Inyectables descritos aquí resuelven muchos problemas inherentes en la técnica. Por ejemplo, los Inyectables de la presente Invención tienen propiedades de flujo superiores a aquellos disponibles en la técnica. Se cree que el bajo peso molecular y la hidrofilicidad del GA (el GA es altamente soluble en agua) inhibe la agregación y facilita el flujo del PLA más denso (alto peso molecular y que tiene una superficie hidrófoba), evitando de esta manera el taponamiento de la aguja y la formación de nódulos en el cuerpo. Así, cuando se agrega a la suspensión de partículas hidrófobas, las propiedades hidrofílicas del GA en la solución aparentemente soluciona la tendencia de las partículas hidrófobas a agregarse.

Además, luego de la inyección, el GA fluye e hidrata las capas superiores de la dermis, renovando su elasticidad y promoviendo una piel más saludable, mejorando de esta manera la apariencia física y mejorando el efecto de las micropartículas PLA. Más específicamente, en la medida en que el PLA se degrada, el cuerpo inicia una respuesta de fibrosis, dando como resultado

una deposición creciente de colágeno en el área tratada. El área llenada también reacciona con elasticidad mejorada promovida por la acción del GA. Esta característica le permite al PLA trabajar independientemente pero complementariamente con el GA.

Los Implantes Inyectables descritos aquí son preferiblemente biodegradables y biocompatibles. Los componentes de PLA y GA son sustancialmente, sino completamente, degradados por el cuerpo. Los polímeros de ácido láctico pueden ser no enzimáticamente hidrolizados in vivo. Los productos de hidrólisis pueden entonces ser metabolizados (por ejemplo, el ácido láctico y otras unidades repetidas son típicamente metabolizadas) y excretadas completa o parcialmente intactas. Aunque no se desea estar ligado a ninguna teoría, se cree que el PLA se degrada por vía de la difusión de agua seguida por la hidrólisis, fragmentación e hidrólisis de extensión adicional acompañada por fagocitosis, difusión y metabolización. Este proceso de degradación puede típicamente tomar hasta doce meses y es regulado por variables en la formulación y elaboración de los Inyectables descritos aquí, incluyendo las características de los polímeros, excipientes, y métodos de producción. Los subproductos de degradación

pueden ser principalmente expelidos por vía de la respiración y excreción normales.

Así, un aspecto de la presente invención se relaciona con un agente de masa inyectable biodegradable o implante que comprende ácido glicólico y una partícula polimérica biocompatible/bioabsorbible que tiene un tamaño que es suficientemente pequeño para ser inyectado a través de una aguja pero suficientemente grande para evitar engolfamiento por macrófagos.

Los implantes inyectables descritos aquí son típicamente administrados como una suspensión de las partículas poliméricas en un portador farmacéuticamente aceptable estando el ácido glicólico presente en la fase de solución. Sin embargo, se prevé que puede ser deseable almacenar los inyectables descritos aquí en una variedad de formas físicas para incrementar su vida media (por ejemplo la forma secada por congelamiento que tiene una vida media mayor de doce meses), ayuda en el embarque del producto a los clientes etc. Así, los aspectos de la presente invención incluyen inyectables que están en su forma activada (es decir listos para administración) así como también en forma

107
108

preactivada (es decir requieren manipulación adicional o procesamiento antes de administración). De esta manera, las modalidades de la presente invención comprenden, pero no están limitadas a, polvos secos por congelamiento típicamente deshidratados, esterilizados, emulsiones, suspensiones, emulsiones acuosas y similares.

Los agentes/inyectables de masa de la presente invención incluyen ácido glicólico (GA). La concentración del GA variará dependiendo de la aplicación particular y de la forma del implante. Típicamente, un experto en la técnica estará preocupado con la concentración de GA que será administrada al paciente. Por ejemplo, cuando el implante inyectable está en la forma de una suspensión de particular en un portador farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, una forma activada), el GA puede típicamente estar presente en una concentración desde aproximadamente 1,8 mcg a aproximadamente 18,2 mcg GA por 100 ml del portador farmacéuticamente aceptable (o de aproximadamente 0,0018% a aproximadamente 0,0002% en peso), y preferiblemente desde aproximadamente 12 mcg a 13 mcg x 100 ml del portador farmacéuticamente aceptable, o aproximadamente 12,7 mcg por 100 ml de portador

farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, cuando el Implante es una forma sólida preactivada, el GA puede típicamente comprender desde aproximadamente 0,002% a aproximadamente 0,02% en peso, preferiblemente aproximadamente 0,014% en peso.

El tamaño y forma de las partículas poliméricas puede variar dependiendo de la aplicación pretendida. Sin embargo, las partículas poliméricas incluidas en los inyectables típicamente tienen un diámetro desde 20 μ a aproximadamente 120 μ , preferiblemente desde aproximadamente 40 μ a aproximadamente 80 μ , y más preferiblemente tienen un diámetro medio desde aproximadamente 50 μ a aproximadamente 70 μ , o desde aproximadamente 55 a aproximadamente 65 μ , o aproximadamente 60 μ . Aunque la forma de las partículas puede variar ampliamente dependiendo de la aplicación pretendida y de los varios parámetros de producción, una forma preferida es sustancialmente esférica, (a menudo denominada en la técnica de inyectables como una microesfera). Las partículas poliméricas que tienen la forma y tamaño deseados están preferiblemente hechas mediante

pulverización del polímero a un polvo; y microllización en frío del polvo a la forma y tamaño deseados.

Las partículas poliméricas comprenden un polímero que contienen una cantidad sustancial de unidades repetidas de ácido láctico (típicamente desde 10 a 100% de unidades repetidas de ácido láctico en peso, preferiblemente de 50%, 60%, 70%, 80% o 90% hasta aproximadamente 100%. Así, las modalidades de la presente invención comprenden implantes en donde el polímero comprende homopolímeros de ácido láctico, tales como ácido poli-L-láctico o ácido poli-D,L-láctico, y copolímeros de ácido láctico.

Los copolímeros comprendidos en la presente invención pueden tener composiciones variables dependiendo de la aplicación pretendida y de los parámetros de producción. Por ejemplo, los copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico pueden ser empleados. Adicionalmente, los homo y los copolímeros de ácido láctico se pueden emplear los cuales incorporan diferentes unidades repetidas (tales como lactonas) que tienen una funcionalidad deseada. De esta manera, las unidades repetidas que contienen polímeros que permiten la reticulación o que

incrementan o disminuyen el índice de degradación del polímero o afectan el metabolismo de los productos de hidrólisis producidos por la degradación o que se unen preferiblemente a las drogas u otros compuestos bioactivos que pueden ser administrados en el sitio de la inyección del implante se pueden emplear. Además, los homopolímeros y los copolímeros de ácido láctico se pueden funcionalizar o modificar después de su síntesis y/o antes, durante o después del procesamiento a partículas discretas para incorporar grupos químicos adicionales, porciones o funcionalidades o para modificar la superficie u otras propiedades del polímero o partículas de este.

El polímero es preferiblemente sustancialmente libre de impurezas, y preferiblemente empleado en una forma altamente purificada.

Las propiedades del polímero empleado con los inyectables descritos aquí varían ampliamente dependiendo de la aplicación pretendida y la composición y son típicamente no críticos en tanto un experto en la técnica pueda formar partículas biodegradables, biocompatibles hidrófobas con este. Así, para aplicaciones inyectables, las partículas poliméricas deben se

adecuadas para inyección a través de una jeringa de tamaño adecuado. Típicamente, los polímeros empleados aquí exhiben una viscosidad intrínseca de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 4,5 ml/g, más típicamente desde aproximadamente 3,5 a aproximadamente 3,8 dl/g o desde aproximadamente 3,60 a aproximadamente 3,75 dl/g. los polímeros empleados aquí pueden también tener una densidad desde aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 kg/l, preferiblemente aproximadamente 1,24 g/l, y un punto de fusión que varía desde aproximadamente 170° a aproximadamente 200° C.

El peso molecular determinado por la viscosidad del polímero típicamente estará en el rango desde aproximadamente 100.000 a aproximadamente 250 Daltons, preferiblemente desde aproximadamente 150,00 a aproximadamente 200.000 o 220.000 Daltons o más preferiblemente desde aproximadamente 165,00 a aproximadamente 180.000 Daltons o aproximadamente 172.000 Daltons.

Los implantes descritos aquí pueden incluir cantidades variantes de partículas poliméricas y pueden típicamente incluir en la forma

activada desde aproximadamente 30 mg a aproximadamente 40 mg de polímero por ml de portador farmacéuticamente aceptable, preferiblemente desde aproximadamente 36 mg a aproximadamente 37 mg de polímero por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable.

Sin embargo, cuando los Implantes están en una forma sólida preactivada, las partículas poliméricas pueden típicamente comprender desde aproximadamente 36% a aproximadamente 45% en peso de sólido, preferiblemente desde aproximadamente 40 a aproximadamente 41% en peso.

Una modalidad de la presente invención también puede comprender un implante que adicionalmente comprende un agente gelificante. El agente gelificante puede típicamente comprender un derivado de celulosa, tal como hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o un ácido o éster farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de ácidos farmacéuticamente aceptables o agentes gelificantes de éster incluyen ácido hialurónico sintético, ésteres de ácido láctico, carmelosa de sodio, y ésteres de ácido caprílico. El agente gelificante, si está presente, está clínicamente presente en el

Implante activado en una concentración desde aproximadamente 0 – 10% en peso, más típicamente desde aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso, con desde aproximadamente 2% a aproximadamente 3% en peso siendo el preferido. La forma en polvo liofilizada preactivada para el inyectable puede comprender desde aproximadamente 0-40%, preferiblemente desde aproximadamente 20 a aproximadamente 30% o desde aproximadamente 22 a aproximadamente 26%, en peso de agente gelificante, si es del caso.

Los inyectables descritos aquí pueden también tener un tensoactivo, tal como polioxetileno de sorbitán, un polysorbato o ácido plurónico, con sorbitán monooleato de polloxetileno, sorbitán trioleato de polloxetileno, sorbitán monoestearato de polloxetileno, sorbitán triestearato de polloxetileno, sorbitán monopalmítato de polloxetileno, y sorbitán monolaurato de polloxetileno siendo los preferidos.

Otras modalidades comprenden inyectables que adicionalmente comprenden un agente crioprotector. Los agente crioprotectores adecuados incluyen azúcares y carbohidratos, por ejemplo, d-manitol, lactasa, fructosa, y dextrano.

En otras modalidades, la inclusión de estabilizadores dentro de los Inyectables descritos aquí (tales como agentes amortiguantes – por ejemplo fosfatos y citratos dibásicos y monobásicos) permiten la preservación segura durante 30 a 45 días una vez el producto Inyectable es reconstituido, o activado, con agua u otro portador farmacéuticamente aceptable. (Un producto similar, una vez activado, tiene una vida de no más de 72 horas).

Así, los Implantes Inyectables de esta Invención también Incluyen un agente o sistema amortiguante. El agente o los agentes amortiguantes pueden ser cualquier amortiguador farmacéuticamente aceptable Incluyendo pero no estando limitado a amortiguadores de fosfato y citrato. El agente amortiguante, si está presente, puede típicamente estar presente en la forma activada en una concentración desde aproximadamente 0 – 0,1 mg por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable, o desde aproximadamente 0,08 mg a aproximadamente 0,1 mg x 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable, con aproximadamente 0,01 mg por 100 ml de suspensión siendo lo preferido. La forma de polvo liofilizada para el Inyectable puede típicamente comprender

desde 0 – 0,02% en peso, o desde aproximadamente 0,09% a aproximadamente 0,11% en peso de agente amortiguante, si es del caso.

Un aspecto de la presente Invención también comprende Implantes Inyectables que comprenden un medicamento. Este medicamento puede ser una composición bioactiva, farmacéutica, droga o compuesto que se desee administrar al sitio de la Inyección del Implante. Por ejemplo, el medicamento puede comprender un anestésico para disminuir el dolor o Incomodidad asociada con la Inyección del Implante o una composición que facilite la Integración del polímero o disminuya el trauma al sitio de Inyección. Ejemplo de anestésicos incluyen pero no están limitados a lidocaína, xilocaína, novocaína, benzocaína, prilocaína, ropivacaína y propofol. Típicamente el anestésico será utilizado con una base acuosa y así será mezclado con el portador farmacéuticamente aceptable y agregado a la forma inactiva del inyectable antes de administración.

Otros medicamentos que se pueden emplear en los Inyectables descritos aquí incluyen péptidos. Un agente de regeneración de tejido, un antibiótico, un esteroide, fibronectina, una citosina, un

factor de crecimiento, un analgésico, un antiséptico, alfa-, beta, o gama-Interferón, eritropoyetina, glucagón, calcitonina, heparina, Interleucina-1, Interleucina-2, filgrastin, cADN, ADN, proteínas, péptidos, HGH, hormona luteinizante, factor natriurético atrial, factor 8, factor 9, y hormona estimulante del folículo.

Una modalidad también comprende el Implante de la forma de una suspensión de las partículas poliméricas en un portador farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables incluyen pero no están limitados a agua, solución salina, almidón, hidrogel, polivinilpirrolidona, polisacárido, éster de ácido hialurónico, y plasma, siendo preferido con agua.

Otras modalidades comprenden el Inyectable descrito aquí en una Jeringa estéril prellenada lista para utilizar, en un frasco en la forma de una suspensión estéril; en la forma de un polvo liofilizado; y en una jeringa prellenada de dos compartimentos, en donde un compartimiento contiene un polvo, preferiblemente secado por congelamiento, y el otro compartimiento contiene un portador farmacéuticamente aceptable.

113 ~~XX~~

Los implantes descritos aquí pueden opcionalmente ser esterilizados mediante irradiación gama o con haces E o expuestos a gas de óxido de etileno.

Otra modalidad comprende un implante inyectable biodegradable que comprende ácido glicólico y partículas comprendidas de ácido poliláctico (incluyendo pero no limitadas a ácido poli-L-láctico o ácido poli-D,L-láctico y co-poliacturo-poli-glicoluro), en donde las partículas tienen un diámetro medio desde aproximadamente 40 μ a aproximadamente 80 μ .

Una modalidad adicional comprende un implante biodegradable, inyectable que comprende:

- a) ácido glicólico;
- b) partículas de ácido poliláctico, en donde las partículas tienen un diámetro medio desde aproximadamente 40 μ a aproximadamente 80 μ ;
- c) un agente gelificante;
- d) un tensoactivo;
- e) un agente crioprotector; y
- f) un agente amortiguante.

Los procesos para la producción de los Implantes Inyectables descritos aquí también representan un avance significativo sobre la técnica. Más específicamente, la separación descrita, el lavado y las técnicas de secado descritas aquí evitan varias transferencias y etapas de contaminantes empleadas en la técnica, facilitando de esta manera el proceso aséptico – un problema que ha plagado la fabricación y el suministro de productos análogos. Los procesos de la presente Invención también ahorran tiempo, lo cual disminuye considerablemente los costos de producción.

De esta manera, un aspecto de la presente Invención comprende un método para elaborar un Implante biodegradable, Inyectable que comprende:

- a) pulverizar un polímero que comprende oleadas repetidas de ácido láctico a un primer polvo;
- b) micronizar en frío el primer polvo para formar partículas que tienen un diámetro medio desde aproximadamente 20 μ a aproximadamente 120 μ , preferiblemente desde aproximadamente 40 μ a aproximadamente 80 μ ;

- c) formar una emulsión o suspensión que comprende las partículas;
- d) obtener una solución que comprende ácido glicólico;
- e) mezclar la emulsión y la solución durante el calentamiento para obtener una lechada acuosa;
- f) secar la lechada acuosa, típicamente bajo vacío y una corriente de aire seco, para obtener un segundo polvo; y
- g) liofilizar el segundo polvo.

Los Inyectables así preparados también pueden opcionalmente incluir agentes gelificantes, tensoactivos, agentes crioprotectores, y agentes amortiguantes.

Un aspecto de la Invención también comprende la etapa adicional de comprender la formación de una suspensión del segundo polvo en un portador farmacéuticamente aceptable, tal como agua, solución salina, almidón, hidrogel, polivinilpirrolidona, polisacárido, éster de ácido hialurónico o plasma.

Un aspecto adicional de la presente Invención comprende un método para utilizar los agentes de masa Inyectables y los

Implantes descritos aquí para reemplazar pérdida de grasa facial (lipoatrofia), por ejemplo, para suministrar volumen en áreas de tejidos blandos del paciente que sufren de pérdida de grasa, colágeno o músculo por razones de la avanzada edad o enfermedad.

Otro aspecto de la presente invención comprende un método para utilizar los agentes de masa inyectables y los implantes descritos aquí para el tratamiento de una deficiencia de esfínter, tal como una deficiencia del esfínter urinario o pilórico de esófago inferior, o para el tratamiento de disfunciones eréctiles. Por ejemplo, en casos de incontinencia el agente de masa puede ser inyectado endoscópicamente en el esfínter que controla la vejiga mientras que para tratar el reflujo de ácido, el agente amortiguante puede ser endoscópicamente inyectado esfínter duodenal.

Los implantes inyectables descritos aquí también pueden ser utilizados para tratar arrugas y cicatrices mediante inyección en el sitio de la arruga o cicatriz o tratar ciertas condiciones de las cuerdas bucales o para sostener tendones mediante inyección en aquellos sitios.

Así, un aspecto de la invención comprende un método para el aumento del tejido blando que comprende inyectar un mamífero, tal como un humano en el sitio de inyección necesitado de tal aumento de tejido blando de un agente de masa que comprende ácido glicólico y partículas poliméricas que comprenden unidades repetidas de ácido láctico, aunque las partículas tengan un diámetro medio desde aproximadamente 20 μ a aproximadamente 120 μ , preferiblemente de 40 μ a 80 μ .

El sitio de inyección puede ser anómalamente congénita, una cicatriz, tal como erupción de gallina o cicatriz de acné, o una arruga. Adicionalmente, el agente de masa puede ser utilizado para aumentar la pérdida de grasa facial en el humano o para tratar una deficiencia de esfínter. Cuando se utiliza para tratar una deficiencia de esfínter, y el sitio de inyección puede ser tejido de la uretra o periluretral o en el tejido o próximo al esfínter esofágico pilórico o inferior. El sitio de inyección también puede ser tejido que defina una cuerda vocal.

Si el inyectable utilizado incluye un medicamento u otro componente en suficiente volumen y/o que sea fácilmente

absorbido por el cuerpo, este puede ser deseable sobrellenar el sitio de inyección con el agente/implante de masa, suministrando así suficiente llenador en este sitio después de que el medicamento es absorbido o integrado de otra manera o dispersado en el sitio y el tejido circundante.

También ha sido sorprendentemente encontrado que la inyección de GA sola tiene un efecto rehidratante notorio de la piel. Por lo tanto, un aspecto de la presente invención comprende un método para mejorar la apariencia de una arruga sobre un humano que comprende inyectar ácido glicólico en el humano o en la arruga.

Breve Descripción de los Dibujos

Los siguientes dibujos forman parte de la presente especificación y están incluidos para demostrar adicionalmente ciertos aspectos de la presente invención. La invención puede ser mejor entendida con referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de las modalidades específicas presentes aquí.

LA FIGURA 1 ilustra sitios de Inyección típicos en la dermis para métodos cosméticos y lipodistrofia.

LAS FIGURAS 2A y 2B ilustran sitios de Inyección típicos para el tratamiento de esfínter uretano.

LA FIGURA 3 ilustra sitio de Inyección típico para el tratamiento de deficiencia de esfínter esofágico inferior.

LA FIGURA 4 ilustra sitio de Inyección típico para el tratamiento de disfunción eréctil.

Descripción Detallada

1 Agentes e Implantes de Masa Biodegradables, Inyectables

Los Implantes de agentes de masa biodegradables, Inyectables descritos aquí comprenden moléculas bioactivas de ácido glicólico (GA) y polímeros que contienen unidades repetidas de ácido láctico (también denominadas aquí como PLA). Los PLA preferiblemente forman una matriz hidrofílica en un sistema de

suministro basado en microesferas designado para asegurar la estabilidad del GA y las moléculas PLA y el perfil deseado del Implante seguro. Tanto las composiciones de GA como las de PLA preferidas han sido científicamente probadas por ser componentes médicos inocuos, biodegradables, biocompatibles y bioabsorbibles, exento de efectos colaterales o reacciones alérgicas.

Se cree que la interacción de las microesferas está dirigida por la difusión de la molécula bioactiva a través de la microesfera y por degradación del polímero. El proceso se modula a través de un número de variables de formulación y elaboración, incluyendo ácido glicólico, la adición de geles, crioprotectores y agentes tensoactivos, y un estabilizador de pH.

Los inyectables son típicamente empacados en frascos como un polvo seco por congelamiento, de flujo libre. Una vez activado con agua inyectable destilada u otro portador farmacéuticamente aceptable, el fluido gelatinoso (suspensión) se puede implantar mediante inyección subcutánea.

Por lo tanto, un aspecto de la presente invención comprende agentes e implantes de masa biodegradables, inyectables (denominado aquí como "inyectables") que comprenden monómeros de ácido glicólico, ("GA") y partículas biocompatibles, biodegradables de polímeros que comprenden ácido láctico ("PLA"). Los inyectables típicamente comprenden partículas PLA, preferiblemente microesferas que tienen un diámetro que varían principalmente desde aproximadamente 20 μ a aproximadamente 120 μ , típicamente desde aproximadamente 40 μ a aproximadamente 80 μ , preferiblemente con un diámetro medio de aproximadamente 60 μ . Se prefiere emplear microesferas que tengan diámetros mayores de aproximadamente 40 μ para minimizar la fagocitosis inmediata mediante macrófagos y difusión intracápsular. Los diámetros más pequeños de 80 μ son los preferidos para minimizar la textura granular del inyectable y facilitar el flujo libre del inyectable a través de las agujas intradérmicas (típicamente con un calibre 26 – 28).

En algunas modalidades los inyectables también pueden comprender agentes gelificantes, tales como derivados de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), o carboximetilcelulosa ("CMC"); tensoactivos o agentes tensoactivos,

tales como sorbitán monooleato de polioxetileno (Tween 80™) o ácido plurónico; agentes crioprotectores, tales como aprotogen manitol (d-manitol), dextrano, y otros conocidos por aquellos expertos en la técnica, y agentes amortiguantes para estabilizar pH, tales como fosfato de sodio básico y amortiguadores de citrato. Los Inyectables también pueden incluir un medicamento, tales como un anestésico para minimizar el pinchado y quemado durante el procedimiento de Inyección.

La Interacción entre partículas se afecta por variables de elaboración/formación precisas – incluyendo características de polímeros y excipientes (sustancias inertes).

Los Implantes Inyectables descritos aquí son típicamente administrados como una suspensión de las partículas poliméricas estando el GA presente en la fase de solución. Sin embargo, puede ser deseable almacenar los Inyectables descritos aquí en una variedad de formas físicas incluyendo tanto la forma activada (es decir lista para administración) como la forma preactivada (es decir que requiere manipulación o procesamiento adicionales antes de administración).

123781

La forma activa es típicamente una suspensión de las partículas poliméricas en un portador farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables de ejemplo incluyen pero no están limitados a agua, solución salina, almidón, hidrogel, polivinilpirrolidona, polisacárido, éster de ácido hialurónico, o plasma, siendo el agua la preferida. Las formas preactivadas son típicamente polvos secos a los que les falta un portador farmacéuticamente aceptable y/o uno o más de otros ingredientes que son solubles en el portador farmacéuticamente aceptable (tales como ácido glicólico, agente o agentes amortiguantes, agente crioprotector, agente gelificante, tensoactivo, medicamento, anestésico, etc.

El Inyectable de la presente invención puede ser típicamente suministrado en una jeringa estéril prellenada lista para utilizar, o en un frasco en la forma de una suspensión estéril. En las modalidades preferidas, el Inyectable puede estar en la forma de un polvo liofilizado para esterilizar y almacenamiento. En estas modalidades, los usuarios finales le agregan agua u otros portadores farmacéuticamente aceptables y/o componentes adicionales antes de la invención. El Inyectable también puede ser suministrado en una jeringa prellenada de dos compartimentos,

124

una que contiene el polvo seco congelado y la otra que contiene agua y otro portador farmacéuticamente aceptable. Si se reconstituye extemporáneamente, por ejemplo, mediante doble aguja destilada para preparaciones inyectables, el fluido similar a gel (suspensión) puede entonces ser aplicado mediante inyección intradérmica o subcutánea. La viscosidad de la suspensión es inversamente proporcional a la temperatura.

Los polímeros biodegradables utilizados deben tener propiedades mecánicas adecuadas para cumplir con el objeto médico de la aplicación particular. Ellos no deben causar enfriamiento significativo o tener efectos tóxicos y son preferiblemente metabolizados sustancialmente luego de la degradación.

La relación entre la composición de polímero y las propiedades mecánicas y de degradación de los materiales puede ser importante para la actividad de liberación del dispositivo o droga. Generalmente, las propiedades mecánicas y el tiempo de degradación deben coincidir con las necesidades de la aplicación. El polímero preferido para una aplicación particular debe ser configurado de tal forma que este es:

- tenga propiedades mecánicas que coincidan con la aplicación, permanezcan suficientemente fuertes hasta que el tejido circundante se cure;
- No invoquen una respuesta inflamatoria o tóxica.
- Se metabolizan en el cuerpo después de cumplir su propósito, no dejando trazas;
- Sea fácilmente procesables en la forma de producto final;
- Demuestre una vida media aceptable; y
- Sea fácilmente esterilizados.

Los factores que afectan el desempeño mecánico de los polímeros biodegradables incluyen selección de monómero, selección de iniciador, condiciones de proceso, y presencia de aditivos. Estos factores a su vez influyen la hidrofobicidad de los polímeros, la cristalinidad, las temperaturas de fusión y transición vítrea, el peso molecular, la distribución de peso molecular, los grupos finales, la distribución de secuencia (aleatorias versus de bloques) y la presencia de monómeros o aditivos residuales.

Una vez implantado, el agente de masa biodegradable o implante debe mantener sus propiedades mecánicas hasta que ya no se necesitan y luego ser absorbidos y excretados por el cuerpo,

dejando poca o ninguna traza. La hidrólisis química simple de la estructura hidrolíticamente inestable es el mecanismo prevalente para la degradación de los polímeros empleados aquí. Esto ocurre en dos fases. En la primera fase, el agua penetra la masa de las partículas de PLA, preferentemente atacando las uniones químicas en la fase amorfa y convirtiendo las cadenas de polímero largas en fragmentos solubles en agua más cortos. En razón a que esto ocurre en la fase amorfa inicialmente, existe una reducción del peso molecular sin una pérdida de las propiedades físicas en razón a que la matriz del polímero es aún mantenida junta por las regiones cristalinas. La reacción en el peso molecular es pronto seguida por una reducción en las propiedades físicas, en la medida en que el agua comienza a fragmentar la partícula. En la segunda fase, el ataque enzimático y la metabolización de los fragmentos ocurre, dando como resultado una pérdida rápida de la masa del polímero. Este tipo de degradación – cuando el índice al cual el agua penetra de la partícula excede a aquel en el cual el polímero es convertido en materiales solubles en agua (dando como resultado la erosión a través del dispositivo) – es llamado erosión de masa. Los dispositivos sintéticos comercialmente disponibles y las suturas se degradan por la erosión de masa.

Un segundo tipo de biodegradación, conocido como erosión de superficie, ocurre cuando el índice en el cual los parámetros de agua y las partículas son inferiores que el índice de conversión del polímero en los materiales solubles en agua. La erosión de superficie da como resultado en el dispositivo en un adelgazamiento durante el tiempo aunque manteniendo la integridad de masa. Los polianhídridos y los poliolefinas son ejemplos de materiales que sufren este tipo de erosión que típicamente ocurre cuando el polímero es hidrófobo, pero los enlaces químicos son altamente susceptibles a hidrólisis. En general, este proceso es denominado en la literatura como bioerosión. El mecanismo de degradación de la absorción es el resultado de muchos factores de interrelación que incluyen:

- La estabilidad química de la estructura del polímero;
- La presencia de catalizadores, aditivos, impurezas o plastificadores; y
- La geometría del dispositivo.

Los factores que aceleran la degradación del polímero incluyen:

- Más estructura hidrofílica;

- o Más grupos finales hidrofílicos;
- o Más grupos hidrolíticos reactivos en la estructura;
- o Menos cristalinidad;
- o Más porosidad;
- o Tamaño de dispositivo más pequeño.

Las partículas que incorporan ácido láctico polimérico biodegradable están preferiblemente no sometidas a autoclave, y son opcionalmente esterilizadas mediante irradiación gamma o de haces E o por exposición al gas de óxido de etileno (EtO). Existen ciertas desventajas, sin embargo, con ambas irradiaciones y esterilizaciones EtO. La irradiación, particularmente a dosis por encima de 2 Mrd, puede inducir degradación significativa de la cadena de polímero dando como resultado un peso molecular reducido así como también influenciar las propiedades mecánicas finales y los tiempos de degradación. En razón a que el EtO altamente tóxico puede presentar un riesgo de seguridad se debe tener gran cuidado para asegurar que todo el gas se remueve del dispositivo antes del empaque final. Las condiciones de temperatura y humedad también deben ser consideradas cuando se someten los dispositivos a esterilización. Las temperaturas deben mantenerse por debajo de la temperatura de transición

129128

vítrea del polímero para prevenir que parte de la geometría cambie durante la esterilización. Si es necesario, las partes pueden mantenerse a 0° C o menos durante el proceso de irradiación.

2 Compuestos Químicos de los Inyectables

2.1 Ácido Glicólico ("GA")

Los Inyectables de la presente invención comprenden ácido glicólico (HOCH_2COOH). El ácido glicólico es un ácido orgánico moderadamente fuerte y es el primer miembro de la serie de ácidos alfa-hidroxi. El GA es muy soluble en agua, metanol, etanol, acetona, ácido acético y acetato de etilo pero pobremente soluble en dietiléter, y muy pobremente soluble en solventes de hidrocarburo. A altas concentraciones, el ácido glicólico existe en equilibrio con oligómeros de poliéster de bajo peso molecular. Luego de dilución, neutralización, etc, estos componentes se revierten a ácido glicólico libre.

El GA para uso en la presente invención se puede obtener comercialmente o producir por métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Preferiblemente, se

emplea GA purificado adecuado para uso en aplicaciones biomédicas.

Aunque no se desea estar unida a ninguna teoría, se cree que el ácido glicólico sirve para muchos propósitos en los Inyectables de la presente invención. Primero, se cree que promueve el fácil flujo de las micropartículas de PLA hidrófobas a través de unas agujas Intradérmicas finas empleadas, evitando de esta manera el taponamiento, un problema significativo con los Implantes Inyectables de ácido poliláctico conocidos. Presumiblemente, el GA que es altamente hidrofílico, es disuelto en la fase fluida (que es típicamente acuosa). Segundo, el ácido glicólico puede facilitar la rápida difusión de micropartículas de Implante dentro del sitio de inyección, evitando la formación de nódulos – otras complicaciones con los Inyectables de ácido poliláctico.

El ácido glicólico también puede facilitar la infiltración del Implante e hidratación del área Inyectada reduciendo así también la inflamación (como resultado del trauma de tejido causado por el procedimiento de inyección

necesario). A este respecto, el ácido glicólico hidrofílico se difunde fácilmente a través de la fase acuosa intracelular sin la necesidad de proteínas retinoides plasmáticas. El GA puede también servir como regulador de queratina, inhibiendo la cohesión de corneocitos que crecen sobre los mantos de capa de córnea. Así, el GA también promueve la flexibilidad, hidratación y turgidez crecientes de las capas exteriores de la piel. La degradación del GA en la inyección preferiblemente ocurre en unas pocas semanas.

Todos estos factores facilitan la infiltración de implantes de micropartícula, asimilación y degradación final y promueven una epidermis más sana en soporte del llenado/contorneado del tejido propósito del inyectable.

Para las modalidades de la presente invención en donde los inyectables están en la forma de una suspensión de partículas PLA, el GA puede típicamente ser disuelto en un portador farmacéuticamente aceptable, preferiblemente agua.

La concentración del GA en el Inyectable variará dependiendo de la aplicación pretendida, particularmente relacionado con la composición de PLA y las partículas, y la identidad de otros componentes del Inyectable, si existe alguna. Típicamente, un experto en la técnica se preocupará de la concentración del GA que se administrará al paciente, esto es, la concentración del GA en el Implante Inyectable en su forma activa. Así, cuando el Implante Inyectable está en la forma de una suspensión de partículas en un portador farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, una forma activada), el GA puede típicamente estar presente en una concentración desde aproximadamente 1,8 mcg a aproximadamente 18,2 mcg de GA por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable (o desde aproximadamente 0,0018% a aproximadamente 0,0002 % en peso, y preferiblemente desde aproximadamente 12 mcg a 13 mcg por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable, a aproximadamente 12,7 mcg por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable.

Sin embargo, se contempla que se puede desear hacer, almacenar, y transportar los implantes Inyectables descritos

aquí en una forma sólida preactivada. Cuando el implante está en la forma sólida preactivada, el GA puede típicamente comprender desde aproximadamente 0,002 % a aproximadamente 0,02% en peso, preferiblemente aproximadamente 0,14% en peso.

2.2 Ácido poliláctico ("PLA")

Los Inyectables de la presente Invención comprenden un polímetro que contiene unidades repetidas de ácido láctico, PLA. Aunque no se desea estar ligado por ninguna teoría se cree que el PLA sirve para muchos propósitos en los Inyectables de la presente Invención. Primero, el PLA sirve como el agente de contorneo de masa o tejido. El PLA también facilita un proceso enzimático aunque el PLA es degradado o asimilado en el cuerpo del paciente. Durante la asimilación del polímero, ocurre una respuesta de tejido limitada que es la reacción del cuerpo a la presencia de un cuerpo extraño. Esto dispara la fibrosis (un proceso de neocolagénesis) para reemplazar la pérdida de masa de tejido y/o masa en las áreas donde el producto es así infiltrado. La biocompatibilidad del PLA hace un soporte

superior para el crecimiento celular y la regeneración de tejido.

2.2.1 Composición y Propiedades del PLA

El PLA puede comprender cualquier polímero de ácido láctico, esto es un polímero que contiene más de un número nominal de unidades repetidas de ácido láctico. Así, el PLA empleado en los Inyectables descritos puede típicamente contener una cantidad sustancial de unidades repetidas de ácido láctico (típicamente desde 10 a 100 % de unidades repetidas de ácido láctico por peso, y preferiblemente desde 50% 60%, 70%, 80% o 90% hasta aproximadamente 100%).

Los polímeros son moléculas de alto peso molecular hechas de unidades repetidas de bajo peso molecular denominadas monómeros. El proceso de unión de los monómeros para producir los polímeros se denomina polimerización.

El ácido poliláctico es un poli-alfa-hidroxiácido que contiene unidades repetidas derivadas de ácido láctico (HOCH(CH₃)COOH). El ácido poliláctico puede estar presente como uno de varios isómeros o mezclas ópticas diferentes de estos, tales como L, D, meso e isómeros racémicos (50% L y 50% D). Un rango típico de propiedades para los L-PLA y los L,D-PLA son como sigue:

Masa molecular (Kda)	% de cristalinidad	Viscosidad N (dl/g)	Densidad P (g/cm ³)	Densidad P (g/cm ³)
L-PLA	50-756	15-74	0,61 – 8,2	1,25
LD-PLA	21-550	0 (amorfo)	0,25 – 2,01	1,29

Varias formas de ácido poliláctico están comercialmente disponibles o pueden ser preparadas mediante métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, tales como la polimerización, de dímeros de lacturo (Kronenthal, 1975). Así, en algunas modalidades preferidas, el L-lacturo puede ser

polimerizado a temperaturas elevadas utilizando octoato estañoso como un catalizador y laurilalcohol (dodecanol) como un coiniciador. Después de la polimerización y purificación (para remover el monómero residual), el polímero debe ser molido a gránulos pequeños.

El poli(1-lacturo) es un polímero sintético biodegradable, inmunológicamente inactivo, biocompatible y bioabsorbible que pertenece a la familia de los poliésteres alifáticos. La degradación ocurre naturalmente cuando está en contacto con tejido vivo o en un ambiente acuoso mediante hidrólisis a ácido láctico el cual puede ser adicionalmente biodegradado.

La degradación inicia mediante difusión de agua (inicialmente en la zonas más amorfas) sería por hidrólisis, fragmentación de material y, finalmente, una hidrólisis más extensiva junto con fagocitosis, difusión, y metabolización. Los subproductos de

degradación son eliminados, esencialmente, por vía del tracto respiratorio.

El PLA se degrada mediante hidrólisis no específica. La degradación puede ser más lenta que la cristalinidad, el contenido de L-PLA o el peso molecular se incrementa o las unidades repetidas que son menos susceptibles a hidrólisis o se incorporan para remitir la formación de reticulaciones. Así, el tiempo de resorbabilidad se puede ajustar al cambiar estas propiedades.

Las propiedades mecánicas y farmacéuticas de asimilación también dependen de la elaboración química del polímero y de su peso molecular. Por ejemplo, una formación cristalina (principalmente hecha de L-lacturo) y un alto peso molecular (mayor a 100.000 Daltons) puede permitir una asimilación extendida (ligeramente sobre un año). Diferentes fórmulas permiten la regulación de la velocidad de asimilación (agregados de radical a cadena).

Así, las modalidades de la presente Invención comprenden Implantes en donde el polímero comprende homopolímeros de ácido láctico, tales como ácido polímero-1-láctico o ácido polímero-d,1-láctico, y copolímeros de ácido láctico.

Los copolímeros comprendidos en la presente Invención pueden tener composiciones variantes dependiendo de la aplicación pretendida y los parámetros de producción. Por ejemplo, los copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico se pueden emplear. Adicionalmente, los homo y los copolímeros de ácido láctico se pueden emplear los cuales tienen incorporado diferentes unidades repetidas (por ejemplo lactona) que tengan una funcionalidad deseada. Así, por ejemplo, las unidades repetidas que permiten la reticulación o que son más o menos susceptibles a ataque hidrofílico o que están unidas preferencialmente a drogas u otros compuestos que se pueden administrar en el sitio de la inyección del implante se pueden emplear.

El polímero es preferiblemente sustancialmente libre de impurezas, y preferiblemente empleado en una forma altamente purificada.

Las propiedades del polímero empleado en los inyectables descritos aquí varían ampliamente dependiendo de la aplicación pretendida y son típicamente no críticos en tanto un experto en la técnica pueda formar partículas hidrófobas con este. Así, para las aplicaciones inyectables, las partículas poliméricas deben ser adecuadas para inyección a través de una jeringa de tamaño adecuado. La viscosidad intrínseca del PLA puede ser importante en ciertos aspectos de la presente invención es típicamente desde aproximadamente 3,0 – 4,5 dl/g (medidos en cloroformo a 25° C), preferiblemente desde aproximadamente 3,2-4,2 dl/g, más preferiblemente desde aproximadamente 3,5 o 3,6 a aproximadamente 3,8 dl/g, y aún más preferiblemente desde aproximadamente 3,62-3,75 dl/g o alrededor de 3,7 dl/g. el PLA empleado puede típicamente tener una densidad desde aproximadamente 1,0 a

aproximadamente 1,5 kg/l, y preferiblemente tiene una densidad de aproximadamente 1,24 kg/l.

El peso molecular determinado por la viscosidad del polímero típicamente estará en el rango desde aproximadamente 100.000 a aproximadamente 250.000 Daltons, preferiblemente desde aproximadamente 150.000 a aproximadamente 200.000 o 220.000 Daltons, o desde aproximadamente 160.000 o 165.000 a 180.000 Daltons. El rango del punto de fusión es usualmente desde aproximadamente 170° - 200° C (determinada por la calorimetría de exploración diferencial ("DSC"), 10° C/min), y preferiblemente desde 175° - 195° C.

Los implantes descritos aquí pueden incluir cantidades variantes de partículas poliméricas y pueden típicamente incluir las suspensiones activadas desde aproximadamente 30 mg a aproximadamente 40 mg de polímero por 100 ml del portador farmacéuticamente aceptable, preferiblemente desde aproximadamente 36 mg a aproximadamente 36 mg de polímero por 100 ml de portador

farmacéuticamente aceptable. Cuando el Implante está en una forma sólida preactivada, las partículas poliméricas pueden típicamente comprender desde aproximadamente 36% a aproximadamente 45% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 40 a aproximadamente 41% en peso.

En las modalidades preferidas, el poli-L-lacturo se emplea, preferiblemente PURASORB® PL de PURAC y el polímero poli (L-lacturo), elaborado por Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, Al, USA. Para aplicaciones biomédicas, el ácido poliláctico purificado y/o altamente purificado se prefiere de tal manera que el solvente residual sea menor a 0,01% y los monómeros residuales menor a 0,1%.

2.2.2 Preparación de Partículas PLA

Las partículas PLA que se pueden emplear en los Inyectables de la presente Invención típicamente son preparadas mediante el procesamiento de partículas PLA a un tamaño y forma apropiados. Así, en algunas

modalidades, el PLA puede estar sometido a un proceso de molienda de dos etapas. La primera etapa, el PLA se pulveriza y en la segunda etapa el sólido es utilizado en frío (por ejemplo a -80°C) para obtener partículas que tengan un diámetro de tamaño apropiado, típicamente desde aproximadamente $20\ \mu$ a aproximadamente $120\ \mu$ o desde aproximadamente $40\ \mu$ a aproximadamente $80\ \mu$ y preferiblemente tengan un diámetro medio desde aproximadamente $40\ \mu$, $50\ \mu$, o $55\ \mu$ a aproximadamente $35\ \mu$, $60\ \mu$ y $80\ \mu$ y/o que tengan un diámetro medio de aproximadamente $60\ \mu$. Este proceso es particularmente preferido para las modalidades que emplean PLA cristalino.

Aunque la forma de las partículas puede variar ampliamente dependiendo de la aplicación preferida y los varios parámetros de producción, una forma preferida es sustancialmente esférica (a menudo denominada en la técnica de Inyectables como microesferas).

2.3 Agentes Gellificantes

En algunas modalidades, los Inyectables se pueden administrar como un gel a una suspensión relativamente homogénea de partículas PLA. Los Inyectables también pueden comprender un agente gellificante y agua u otro portador farmacéuticamente aceptable para facilidad de Inyección. Los agentes gellificantes son bien conocidos en la técnica y son Ingredientes que ayudan a la formación de del. Los agentes gellificantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa ("HPLC") y carboximetilcelulosa ("CMC"), ácidos hialurónicos sintéticos, ésteres de ácido láctico, carmelosa de sodio, ésteres de ácido caprónico, y similares, siendo el HPLC el preferido.

La concentración de agente gellificante en la forma activada variará dependiendo de la aplicación pretendida, y los particulares relacionados con la composición de PLA y las partículas y densidad del agente gellificante, etc., pero, pueden típicamente variar desde aproximadamente 0 – 10% en peso, más típicamente desde aproximadamente 1% a

aproximadamente 5% en peso, con desde aproximadamente 2% a aproximadamente 3% en peso siendo el preferido. La forma de polvo activada para el Inyectable puede típicamente comprender desde aproximadamente 0 - 40%, preferiblemente desde aproximadamente 20% a aproximadamente 30%, o desde aproximadamente 22% a aproximadamente 23%, en peso de agente gelificante si es del caso. La cantidad de agente gelificante es típicamente escogida para obtener una suspensión que tenga las propiedades de flujo deseadas, es decir, no demasiado espeso o gelatinoso o demasiado líquido.

2.4 Agente Crioprotector

Para algunas modalidades, el Inyectable también puede contener un agente crioprotector. Un agente crioprotector es un 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 están limitados a azúcares y carbohidratos, tales como d-manitol, lactosa, sucrosa,

fructosa, y dextrano, siendo el d-manitol el preferido. La concentración del agente crioprotector en la suspensión activada a ser inyectada variará dependiendo de la aplicación pretendida, en particular relacionada con la composición de PLA y las partículas, la identidad del agente crioprotector, pero variará desde aproximadamente 0-50 mg por 100 ml de suspensión, químicamente desde aproximadamente 27 a aproximadamente 35 mg por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable, o en la concentración en el rango desde aproximadamente 29 a 32 mg por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable siendo el preferido. La forma de polvo liofilizada para inyectable puede típicamente comprender 0-45% en peso, o desde aproximadamente 30% a aproximadamente 40% o desde aproximadamente 33% a aproximadamente 38% o aproximadamente 35% en peso, de agente crioprotector, si es del caso.

2.5 Agentes Tensoactivos

Para algunas modalidades, los inyectables también pueden contener un agente tensoactivo. Un tensoactivo es un

químico que reduce la tensión superficial en una solución, permitiendo que se formen burbujas pequeñas, estables. Los tensoactivos adecuados incluyen, pero no están limitados a, polisorbatos, tales como sorbitanos de polioxietileno, o ácido plurónico, preferiblemente sorbitán monooleato de polioxietileno, sorbitán trioleato de polioxietileno, sorbitán monoestearato de polioxietileno, sorbitán triestearato de polioxietileno, sorbitán monopalmitato de polioxietileno, o sorbitán monolaurato de polioxietileno, siendo los más preferidos el sorbitán monooleato de polioxietileno (Tween 80™), sorbitán monoestearato de polioxietileno (Tween 60™), y sorbitán monolaurato de polioxietileno (Tween 20™), y siendo aún más preferido el sorbitán monooleato de polioxietileno (Tween 80™).

En estas modalidades, el tensoactivo está químicamente presente en la forma activada del implante en una concentración desde 0 – 0,03% en peso, más típicamente desde aproximadamente 0,019% a aproximadamente 0,024%, preferiblemente aproximadamente 0,021%, la forma de polvo liofilizado para el inyectable puede

comprender desde 0 – 0,3%, preferiblemente desde aproximadamente 0,22% a aproximadamente 0,27% a aproximadamente 0,24% del tensoactivo en peso, si es del caso.

2.6 Agentes Amortiguantes

Para algunas modalidades, los Inyectables también pueden contener un agente amortiguante. Un agente amortiguante es un compuesto químico o compuestos que se agregan a la solución para permitir que la solución resista los cambios en el pH como resultado de la disminución o adiciones pequeñas de ácidos o bases. Los sistemas amortiguantes efectivos emplean soluciones que contienen concentraciones gráficas aproximadamente iguales de un par conjugado ácido – base (o agentes amortiguantes). Los agentes amortiguantes empleados aquí pueden ser cualquier compuesto o compuestos químicos que sean farmacéuticamente aceptables, incluyendo pero no limitados a sales (ácidos y/o bases conjugados) de fosfatos y citratos. La concentración del o los agentes amortiguantes dependerán de su resistencia, la composición del Implante y

su propósito pretendido, pero pueden típicamente variar en la forma activada desde aproximadamente 0 – 0,1 mg por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable, o desde aproximadamente 0,08 mg a aproximadamente 0,1 mg por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable, con aproximadamente 0,09 mg por 100 ml de suspensión siendo el preferido. La forma de polvo liofilizada para el Inyectable puede típicamente comprender desde 0 – 0,2% en peso, o desde aproximadamente 0,09% a aproximadamente 0,12% en peso de agente amortiguante, si es del caso.

2.7 Medicamentos

Los Implantes Inyectables también pueden contener un medicamento. Como se utiliza aquí, un "medicamento" puede ser cualquier composición bioactiva, farmacéutica, droga o compuesto que uno desea administrar al sitio de la Inyección del Implante. Por ejemplo, el medicamento puede comprender un anestésico o disminuir el dolor o la Incomodidad asociada con la Inyección del Implante o una composición que facilite la Integración del polímero o disminuya el trauma del sitio de Inyección. Ejemplos de

anestésicos Incluyen pero no están limitados a lidocaína, xilocaína, novocaína, benzocaína, prilocaína, ríplivacaína y propofol. Otros medicamentos que se pueden emplear en los Inyectables descritos aquí incluyen medicamento que comprende un péptido, un agente de liberación de tejido, un antibiótico, un esteroide, fibrolectina, una citosina, un factor de crecimiento, un analgésico, un antiséptico, alfa-, beta, o gama- Interferón, eritropoyetina, glucagón, carcitonina, heparina, Interleukina-1, Interleukina-2, filgastrim, cADN, ADN, proteínas, péptidos, HGH, hormona luteinizante, factor natriurético atrial, factor VIII, factor IX, y hormona estimulante del folículo. El medicamento es a menudo agregado al inyectable justo antes a la inyección durante la mezcla de activación con el portador farmacéuticamente aceptable.

3 Métodos de Preparación de los Inyectables

Los inyectables descritos aquí son típicamente hechos al combinar partículas que contienen un polímero que contiene unidades repetidas de ácido láctico que tienen el tamaño y forma deseados con ácido glicólico y cualquier otros componentes, tales como

cualquier agente crioprotector, amortiguante, gelificante o tensoactivos. El polímero puede ser obtenido comercialmente o sintetizado y/o modificado por técnicas y reacciones que son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Las partículas poliméricas que tienen la forma y el tamaño deseado son entonces preferiblemente hechas al pulverizar el polímero a un polvo; y micronizar en frío el polvo a la forma y tamaño deseados.

En las soluciones de las modalidades preferidas que contiene algunos componentes son obtenidas primero mezcladas con una lechada de las partículas poliméricas para formar una emulsión, que es lavada, filtrada, y finalmente secada para obtener el polvo. Este polvo es entonces adicionalmente procesado (típicamente liofilizado) para formar los implantes inyectables preactivados. Estos inyectables preactivados son finalmente reconstituidos, o activados, para formar una suspensión activada de partículas poliméricas.

Una etapa importante de la preparación de los productos basados en micropartículas o microesferas es la recuperación del sólido de la lechada y el secado del producto final. Esto se hace

crecientemente difícil en la medida en que el tamaño de las partículas disminuye. Los métodos estándar tales como la centrifugación y la filtración, seguido por el secado al vacío y la liofilización involucran varias etapas de transferencia que dan como resultado la pérdida del producto y el riesgo de contaminación, siendo el último muy serio cuando se requiere un proceso aséptico, no soportando los tres a cuatro días requeridos por los métodos estándar conocidos.

El presente método representa un avance sobre los métodos conocidos en la medida en que es capaz de sembrar las microesferas del medio lechoso, lavándolas sobre el tamiz y secando la microesfera recuperada. Las características originales de las microesferas son mantenidas y el tiempo del proceso no es más de siete octavos de hora.

4 Métodos de Uso de los Inyectables

Los inyectables descritos aquí se pueden utilizar como agentes de masa para aumentar el tejido blando en mamíferos en una variedad de tratamientos, tales como el tratamiento cosmético de cicatrices, arrugas y pérdida de grasa facial, el tratamiento

urinario o de deficiencia en el esfínter pilórico, tales como deficiencias que contribuyan a la incontinencia o al reflujo ácido, el tratamiento de parálisis de cuerdas bucales, y la corrección de anomalías congénitas. Los presentes inyectables también se pueden utilizar como vehículos de suministro de droga para administrar un medicamento a un mamífero necesitado de este. Los mamíferos preferidos para el tratamiento son los humanos.

En estos métodos, los inyectables son típicamente introducidos en el sitio de tejido a ser tratado o medicado típicamente mediante inyección con jeringa, intradérmica o subcutánea. Aunque cualquier jeringa se puede emplear, la jeringa de cámpulas es la preferida.

4.1 Tratamiento Cosmético de Cicatrices, Arrugas y Pérdida de Grasa Facial

Los implantes inyectables de la presente invención pueden ser utilizados para llenar y suavizar defectos de tejido blando tales como marcas o cicatrices de pústulas (tales como cierrres de pollo o cicatrices de acné, anomalías congénitas (tales como labios hendidos) y arrugas. Los implantes

también se pueden utilizar como agentes de masa para aumentar la grasa facial perdida en el humano

El área anatómica para uso eficiente es el Implante Inyectable o sitio de Inyección puede ser la piel típicamente de la región facial. Estructuralmente, la piel consiste de dos partes principales: la epidermis 1 que es la porción exterior más delgada, que está compuesta de epitelio y unida al tejido interior, más grueso, colectivo y un tejido subcutáneo, adiposo (graso) 2. Los sitios de Inyección típicos para varios tratamientos cosméticos y de lipodistrofia son mostrados en la figura 1 e incluyen sitios para tratar cicatrices de acné y líneas faciales finas 3, sitios más profundos para tratar arrugas, líneas de expresión y modelar el perfil facial 4, y sitios más profundos 5 para tratar lipodistrofias.

4.2 Tratamiento de Deficiencia de Esfínter (Urinaria y Pilórica)

Los Inyectables descritos aquí pueden ser utilizados para tratar varias deficiencias de esfínter. En instancias de

Incontinencia urinaria, o después de una prostatectomía en hombres, es necesario comprimir la uretra para ayudar al músculo de esfínter para evitar la chorreadura de orina desde la vejiga.

La Incontinencia urinaria (pérdida del control de la vejiga), tiene varias calificaciones:

Tensión debida a movimiento fisiológico (tos, estornudos, ejercicios);

Urgencia o chorreadura de grandes cantidades en momentos inesperados, incluyendo el sueño, y

Una mezcla de estos, esto es, una ocurrencia de tensión y de urgencia juntas.

Todos los tipos de Incontinencia pueden ser tratados sin importar la edad del paciente. La continencia depende de un reservorio dócil y una eficiencia del esfínter que tiene dos componentes: (1) el músculo liso involuntario sobre el

cuello de la vejiga 6; y (2) el músculo voluntario del esqueleto 7 del esfínter externo.

Así, un aspecto de la presente invención comprende utilizar los agentes inyectables de masa descritos para agregar masa y localizar con presión al músculo del esfínter o uretra 8, reduciendo de esta manera el tamaño del lumen a través de una o más inyecciones de los agentes de masa y así reducir sustancialmente o eliminar la incontinencia por tensión urinaria, ver figuras 2A y 2B. En estas instancias el implante se puede insertar mediante inyección dentro del tejido de la uretra o periluretral. Así, un procedimiento típico involucra inyectar un agente de masa con la ayuda de un citoscopio y los tejidos alrededor del cuello de la vejiga 6 creando una masa de tejido creciente como se muestra en los insertos fotográficos 9 - 11 de la figura 2B, y la coaptación subsecuente del lumen de la uretra. Los implantes le agregan masa y ayudan a cerrar la uretra para reducir la incontinencia por tensión. La inyección puede típicamente ser repetida anualmente para resultados óptimos. El producto puede ser inyectado en aproximadamente media hora utilizando anestesia local.

En casos de reflujo ácido, los agentes de masa se pueden utilizar para tratar una deficiencia del esfínter pilórico. La enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) involucra la regurgitación del estómago 12 de ácido gástrico y otros contenidos en el esófago 13 y el diafragma 14. El 70% de los episodios de reflujo ocurren durante relajación espontánea del esfínter esofágico inferior, o debido a una relajación prolongada después de tragar. El 30% ocurre durante periodos de presión del esfínter bajo. Los síntomas primarios es quemazón de pecho (30 a 60 minutos después de comida). Manifestaciones atípicas de GERD incluyen, asma; tos crónica; laringitis; dolor de garganta; y dolor de pecho no relacionado con asuntos cardiacos. El GERD es una enfermedad duradera que requiere modificaciones del estilo de vida así como también una intervención médica.

De esta manera, un aspecto de la presente invención comprende utilizar los agentes/inyectables de masa descritos para agregar masa y localizar compresión en el esfínter esofágico inferior 15. Así, un procedimiento típico involucra inyectar el agente de masa con la ayuda de un

endoscopio en los tejidos alrededor del esfínter esofágico inferior 15 creando una masa de tejido creclente, ver figura 3, y subsecuente coacción, presión de esfínter normalizado. El implante agrega masa y ayuda a cerrar el esfínter para reducir el reflujo. La inyección se puede repetir anualmente para resultados óptimos. El producto se puede inyectar en aproximadamente 45 minutos o una hora utilizando anestesia local.

4.3 Tratamiento de Disfunción Eréctil

La Disfunción Eréctil (ED), o la consistente Incapacidad de mantener una erección, es generalmente categorizada como: orgánica, sicogénica, o ambas (orgánica y sicogénica). La mayoría de los casos de desórdenes eréctiles en machos tienen un origen orgánico en lugar de sicogénico. El ED orgánico es el resultado de una condición fisiológica aguda o crónica, incluyendo endocrinológica, neurológica o etiologías vasculares. Aproximadamente el 80% de los casos son efectos secundarios de enfermedades orgánicas, el 70% de aquellos son anomalías arteriales o venosas.

Adicionalmente, la pérdida transiente de efectos de erección inadecuada en hombres de todas las edades.

Así, un aspecto de la presente Invención comprende utilizar los agentes inyectables de masa descritos para tratar ED. Un procedimiento típico involucra inyectar el agente de masa directamente en la fascia profunda 16 a través de la longitud del corpus cavernoso 17 como se muestra en la figura 4 la cual también muestra la uretra 18, la vena dorsal superficial 19, la vena dorsal profunda 20, y la arteria profunda 21.

4.4 Tratamiento de Cuerdas Bucales

Un aspecto de la presente Invención comprende el uso de Implantes inyectables descritos aquí como agentes de masa para inyecciones intracordales de generador de voz laríngeo al cambiar la forma de esta masa de tejido blando.

4.5 Vehículos de Suministro de Droga

La presente Invención también se relaciona con composiciones y métodos para suministrar la liberación

controlada de agentes o medicamentos benéficos farmacéuticamente activos.

Como se utilizan aquí "un" y "una" significan una o más.

* * *

Los siguientes ejemplos están incluidos para demostrar las modalidades preferidas de la Invención. Se debe apreciar por aquellos expertos en la técnica que los materiales y las técnicas descritos en los ejemplos que siguen representan las técnicas materiales descubiertas por los Inventores para funcionar bien en la práctica de la Invención, y pueden así ser considerados para constituir modos preferidos de su práctica. Sin embargo, aquellos expertos en la técnica deben, a la luz de la presente descripción, apreciar que muchos cambios se pueden hacer en las modalidades específicas que son descritas y aún obtener un resultado parecido o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la Invención.

Ejemplo 1: Materiales

Los materiales descritos adelante fueron empleados en los Ejemplos para Investigar ciertas modalidades preferidas de la presente invención. Otros materiales similares también pueden ser empleados.

Ácido glicólico. Glypure®, una forma altamente purificada de ácido glicólico en la cual impurezas orgánicas e inorgánicas en trazas encontradas en el grado técnico se han minimizado, se obtuvo de DU Pont Chemical Solutions Enterprise. Glypure® es una solución de líquido claro que contiene 70% de ácido glicólico y 30% de agua en la cual la especificación de ácido total de la solución es 70% - 72% y el ácido libre típico es 64,1% - 66,7%. El Glypure® exhibe un pH de 0,1 a 250 C (77° F) y una densidad de 1,25 g/cm³ a 26° C (79° F). en los ejemplos, el Glypure® es diluido adicionalmente a 0,01%:

Ácido Poliláctico. El PURASORB® PL, es un ácido poliláctico muy puro (homopolímero de (3S-clS) 3,6-dimetil- 1,4-dioxano- 2,5 diona), fue obtenido de PURAC. El PURASORB® PL es un sólido inoloro, insoluble en agua blanco cristalino que tiene una densidad de 1,24

kg/l; un rango de viscosidad Intrínseco de 3,5 – 4,5 dl/g en cloroformo a 25° C, objetivo 3,62 dl/g; un rango de peso molecular determinado por la viscosidad desde 170.000 a 220.000 Dalton, objetivo 172.000; una rotación óptima específica (en cloroformo a 20° C) de aproximadamente 156,6° un rango de punto de fusión desde aproximadamente 170 – 200° C (determinada por calorimetría de exploración diferencial ("DSC"), 10° C/min, objetivo desde 178,0 – 190,1° C; y un calor de fusión (determinado por DSC, 10° C/min) de aproximadamente 86,5 J/g.

El PURASORB® PL contiene <0,01% de solvente residual (tolueno y acetato de etilo) determinado por cromatografía de gas de espacios de cabeza y <0,1% de monómero determinado por GC. El contenido de agua se determinó por el método de Karl Fisher.

Hidroxipropilmetilcelulosa. La hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), un éter de propilenglicol metilcelulosa, está comercialmente disponible de varios vendedores. El HPMC así obtenido fue típicamente secado durante aproximadamente 2 horas a 105° C.

D- manitol. El D- manitol, un polvo blanco cristalino, está comercialmente disponible de numerosos vendedores. El D- manitol empleado en los ejemplos contenían no menos de 96% y no más de 102% de $C_6H_{14}O_6$ calculado contra el químico seco. El D- manitol es fácilmente soluble en agua soluble en soluciones alcalinas, ligeramente soluble en piridina, muy soluble en etanol, y virtualmente insoluble en éter.

El fosfato dibásico de Sodio. El fosfato dibásico de sodio puede ser anhidro o una forma hidratada (por ejemplo $Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$) y es una sal granular blanca o incolora. El Na_2HPO_4 empleado en los ejemplos contenían no menos de 98% y no más de 100,5% del fosfato dibásico de sodio calculado con referencia al químico seco y fue fácilmente soluble en agua y solo muy ligeramente soluble en etanol.

Ejemplo 2: Preparación de Inyectables

El siguiente procedimiento general se utilizó para preparar los Inventarios descritos en los ejemplos.

Fase I: Preparación de Mezclas

El PLA (1 kg) fue pesado y sometido a un proceso de molienda de dos etapas. El primero, el PLA (cristales de polímero brutos para 1-PLA) se pulverizó a un polvo de: $\pm 150/200 \mu$ con una pérdida verificada de $\pm 5\%$, dando como resultado aproximadamente alrededor de 150 g. de polímero procesado utilizable. Este polvo fue entonces micronizado en frío (a -80°C) bajo una atmósfera de N_2 para obtener un polvo de microesferas con diámetros que varían desde aproximadamente 40μ a 80μ y un diámetro medio de aproximadamente 60μ , mediante presión de N_2 gasificado fijado en una proporción de 0,20 μ observando una temperatura (crítica) de -80°C , aire SCFM @ 70°F & 100 PSIG, vapor (lb/h) @ 700°F & 200 PSIG, con una pérdida verificada de $\pm 10\%$, dando como resultado aproximadamente 855 g de un polímero procesado utilizado.

Las esferas fueron entonces preparadas con una técnica de alta emisión para obtener las esferas de PLA hidrófobas. El PLA molido ($\pm 855 \text{ g}$) se disolvió en un recipiente de acero inoxidable (interior terminado tipo espejo) en 10 l de CH_2Cl_2 (cloroformo). A esta mezcla se agregó 2,6 ml de 11,7 l de NaCl y 2% de PVA (polivinil

alcohol) por 10 g de PLA (10% p/p a cloroformo/sodio). Este se emulsificó al revolver vigorosamente durante 5 minutos para obtener unas esferas hidrófobas. La mezcla producida en el vórtice fue entonces sometida a un sistema sónico acústico de salón durante 10 minutos.

35 ml del ácido glicólico se diluyeron (0,1 ml) a 0,01% en 350 ml en agua desmineralizada biodestillada.

El HPMC (414, 750 g) y el d-manitol (595 g) se agregaron a 2 l de cloroformo y 5 l de agua (ppl) bajo atmósfera de N₂, se mezclaron y emulsificaron vigorosamente en un vórtice, típicamente durante aproximadamente 15 minutos dependiendo del volumen, altitud y temperaturas.

El agente tensoactivo (sorbitán monooleato de polioxietileno (Tween 80) (22,5 g)) y estabilizadores de pH (agentes amortiguantes – fosfato dibásico de sodio (0,583 g), fosfato monobásico de sodio (1,166 g)) se combinaron bajo una atmósfera de N₂ con 5 l de agua ppl y se mezclaron vigorosamente durante 30 minutos.

Fase II: Mezcla Integral

Las anteriores cuatro soluciones fueron vertidas en un tanque de calentamiento a presión y calentada (bajo atmósfera de N_2) a 80° C para evaporar los solventes. La mezcla vigorosa (700 rpm) se sostuvieron durante 3 horas hasta el proceso de calentamiento. (aproximadamente 95% del agua se evaporó y el residuo es un lodo que es adicionalmente secado en frío durante una etapa posterior para remover sustancialmente toda el agua).

Fase III: Alisamiento del Producto Sólido

Una unidad operacional PharmaSep® se utilizó para transferencia aséptica de todos los sólidos contenidos en la mezcla final y la remoción de los medios de fluido de la mezcla, así como también para el secado del producto sólido recolectado por vía de aplicación de aire purgado/vacío para recuperación de las partículas secas. La unidad también facilitó el lavado de partículas y el enjuague antes de secado. Después de completar el enjuague, todas las microesferas capturadas fueron secadas mediante aplicación simultánea de vacío en producción de aire seco. Las

microesferas secas fueron bajadas a través de un tarugo de descarga.

Específicamente, el residuo de microesferas/lechada acuosa de la Fase II se introdujo a través de la entrada o el puerto de alimentación al índice óptimo predeterminado (típicamente aproximadamente 200 gramos por minuto) aunque la unidad era vibratoria. Con el fin de obtener movimiento óptimo en el tamiz del producto, el regulador de la unidad se ajustó al punto de peso máximo de 100% y el punto de peso mínimo de 90% con el ángulo de control principal a 30°; con estos parámetros la unidad obtuvo 0,52 pulgadas de amplitud horizontal, una amplitud vertical de 0,54 pulgadas, y un ángulo de fase delgada 84,7 en el tamiz del producto.

Un tamiz superior se utilizó, el cual sería una malla de tamiz 150 μ de material y un tamiz de pulgadas para productos que tenían una malla de tamiz de 25 litros de material. La velocidad del motor se fijó en 1.800 rpm. La vibración se mantuvo a lo largo de toda a la etapa de secado.

Los sólidos de microesfera se introdujeron en la unidad a través de un hueco de alimentación a un paso predeterminado óptimo aunque la máquina estaba vibrando. Los agregados y las microesferas mayores fueron recolectadas en la malla superior y las microesferas con un rango de tamaño de 40 micras a 80 micras fueron recolectadas en la malla del producto. Las microesferas extrafinas, con tamaños menores de 40 μ fueron expelidas junto con los medios través de conductos de drenaje. Las microesferas recolectadas en las mallas de producto fueron empujadas 5 veces con 300 ml dobles de agua destilada. Después de enjuague, las microesferas recolectadas fueron secadas mediante aplicación de vacío (22 pulgadas de mercurio) en la parte superior, y por debajo de la malla bajo una atmósfera de nitrógeno (100 - 299 ml/min) medido mediante un fluómetro.

El período de secado fue de 7 – 8 horas a temperatura ambiente de cuarto. Aire seco, purgado, (nitrógeno) se introdujo para facilitar la exclusión de la humedad y solvente residual. Las microesferas extrafinas pasaron a través de la malla del producto, durante la introducción de los sólidos y el período de secado, fueron recolectadas mediante una membrana de filtración

(tamaño de poro $0,45 \mu$), se secaron al vacío y se categorizaron. La pérdida se verificó entre 6 – 8%.

Control del Proceso. Con el fin de verificar el efecto del proceso de secado sobre las microesferas, aproximadamente 1,6 litros de sólidos fueron divididos en tres fracciones idénticas (tres tandas secundarias).

Análisis de Microesfera: cada tanda secundaria de microesfera se evaluó para establecer el desempeño, el contenido de humedad, el tamaño de partícula, la morfología de superficie, la densidad de masa y el área de superficie específica.

El contenido de humedad se calculó utilizando un analizador de humedad.

La distribución del tamaño promedio de microesferas se calculó utilizando un calibrador láser.

La superficie específica se calculó utilizando un analizador BET.

La morfología de superficie se revisó con un microscopio electrónico de exploración.

Fase IV: Embotellamiento, Secado por Congelamiento y Preparación del Producto Final

Frascos (7 mm vidrio/22 diámetro) fueron llenados con 475,74 mg del polvo seco proveniente de un Vibro Filter Dryer® y cerrado con tapones de caucho especiales para productos Inyectables (bromobutilo). El polvo fue entonces secado por congelamiento durante 36 horas a -28°C , presión de vacío de $50\ \mu\text{ bares}$, conjunto eutéctico de 10°C . un glóbulo seco uniforme blanco fue el resultado, cubriendo aproximadamente la tercer parte del fondo del frasco. Los frascos del lote aprobado que contenían los Inyectables liofilizados secos se sellaron con plástico (PVC) y un anillo de seguridad de aluminio y luego se esterilizaron con rayos gamma (γ).

Ejemplo 3: Formulaciones de ejemplo

Una jarra liofilizada contenida:

17040

COMPONENTES	Masa (mg)	%
Acido glicólico (GA)	0,07	0,01
Acido poliláctico (PLA)	200,00	40,81
Hidroxiopropilmetilcelulosa (HPMC)	118,33	24,14
D-Manitol aprotogen	170,00	34,69
Estabilizador de pH (amortiguador de fosfato de sodio di-básico)	0,50	0,10
Tensoactivo (Tween 80)	1,20	00,24
Total	490,10	99,99

Este se activó extemporáneamente con 5,5 ml de doble agua destilada para preparaciones inyectables para producir el siguiente inyectable:

COMPONENTES	Masa (mg)	%
Acido glicólico (GA)	0,07	0,0012
Acido poliláctico (PLA)	200,00	3,34
Hidroxiopropilmetilcelulosa (HPMC)	118,33	1,98

12/12/16

D-Manitol aprotogen	170,00	2,84
Estabilizador de pH (amortiguador de fosfato de sodio di-básico)	0,50	0,0083
Tensoactivo (Tween 80)	1,20	0,02
Doble agua destilada	5,500	91,82
Total	5.990,10	100,00

Ejemplo 4: Estudios en animales y clínicos

Los Implantes Inyectables y los agentes de masa fueron utilizados en estudios en animales y ensayos clínicos para determinar su eficacia y seguridad.

El siguiente procedimiento general se utilizó para los estudios clínicos evaluando lipodistrofia y procedimientos cosméticos que emplean los agentes inyectables de masa y e implantes descritos aquí. Antes de aplicación, una limpieza completamente aséptica del área a ser tratada se hace con jabón quirúrgico y yodo y el área a ser tratada se marca. Jeringas de 3 ml (por ejemplo tipo insulina) con agujas calibre 26 se emplean (con la destrucción de las agujas después de uso). Dependiendo del tipo de tratamiento,

se aplica un anestésico local o regional. Por ejemplo, se puede utilizar anestesia local o bloqueo de la rama nerviosa (Infiltrada por mucosa cutánea u oral) con lidocaína 2% en agua para alivio del dolor. El Implante Inyectable se Inyecta con aguja en un ángulo entre 45° a 55° en los cuadrantes faciales designados. Se hace un reflujo para corroborar que no se han punzado vasos sanguíneos. Los cuadrantes faciales son Infiltrados utilizando "tunelamiento" (esto es, al mismo tiempo que el producto es Inyectado la aguja es sustraída lentamente, creando un túnel donde el producto permanece) y técnicas "parrillas" (esto es, tunelamiento en forma entrecruzada). Una sobre corrección con tacto de aproximadamente 10% a 20% es llevada a cabo con un masaje suave del área para difundir el producto de manera regular. Inmediatamente después de la Inyección, se aplica un paquete de hielo durante 5 o 10 minutos para evitar la equimosis y/o el edema del área Inyectada.

Ensayos Clínicos en Animales:

Se llevó a cabo un estudio en animales entre octubre de 2000 y febrero de 2001. los animales utilizados fueron ratones de laboratorio (48), divididos en 6 grupos de 8 ratones cada uno. Cada

ocho ratones en los seis grupos se inyectaron en 4 diferentes áreas del cuerpo con una dosis de 0,2 cc de la fórmula constituida de ácidos glicólico y poliláctico del ejemplo 3. Subsecuentemente, cada grupo se dividió en 4 subgrupos con 2 ratones en cada grupo.

Los controles fueron llevados a cabo 3 días después del inicio del programa, y 15, 45 y 90 días posteriormente. En cada periodo de control, se hicieron 8 biopsias en cada tejido. El objeto era detectar reacciones tales como inflamación, fibrosis, encapsulación y absorción.

Las partes del cuerpo designadas a ser tratadas fueron la dermis; la mucosa; tejido celular pericondríco y de cartílago (la administración sub-pericóndrica y la biopsia de ambos); y subcutáneo; músculo; periostio y hueso (la administración sub-periostio y los estudios de ambos).

Todos los ratones fueron marcados y etiquetados de acuerdo con los estándares Internacionales (GCP).

La respuesta del tejido a la absorción del producto en la dermis, el tejido celular subcutáneo, la mucosa, y el músculo fueron mínimos durante los primeros días, en razón a que el material de cuerpo extraño se encontró en forma extra celular.

En una longitud de tiempo mayor la absorción se incremento gradualmente, se determinó mediante el Intracelular para el cuerpo extraño.

Con relación a la reacción en el pericondríco y el cartílago, se encontraron datos positivos de fagocitosis en el pericondríco y los tejidos blandos adyacentes. El cartílago estaba intacto en todos los cortes y no se reportó absorción en ninguna de las células de cartílago.

En el perlostio y el hueso, se observó que el cuerpo extraño (PLA), tomó mayor tiempo presentarse así mismo en forma Intracelular en el perlostio y los tejidos blandos. No se encontró ningún material en el espículo del hueso.

Como resultado de estas respuestas de tejido, se concluyó que la formulación de GA y PLA es una combinación bioabsorbible. La

absorción tiene lugar lentamente en razón a que se encontró material extraño extracelular al final del periodo de 90 días. El índice de absorción se determinó mediante la apariencia del producto a la forma intracelular. Una mayor concentración del producto se encontró a largo plazo, principalmente en los tejidos blandos (dermis, tejido celular subcutáneo, mucosa y músculo). En el pericondrio y el periostio, la absorción tuvo lugar en menor grado. No hubo absorción en el cartílago o hueso.

La fórmula primero condicionó una respuesta inflamatoria, y a largo plazo, esta se manifestó en sí misma como una reacción crónica y de granulomatosis a gran escala.

Resultados en los ensayos con ácido glicólico en cerdos de guinea:

En un ensayo preliminar, 39 cerdos de guinea se utilizaron para definir la concentración del producto para las inyecciones intradérmicas. Todos eran animales adultos y el sexo no se consideró. Ellos se dividieron en 4 diferentes jaulas, conteniendo cada una 9, 10, 10 y 10 animales. El ácido glicólico se disolvió en

una solución acuosa propil glicólica qsp. Las evaluaciones fueron hechas después del 3^{er} y 7^{mo} día.

A una dosis de 0,1 ml a 0,1%, se presentó necrosis de tejido al 3^{er} día, y una úlcera al 7^{mo} día.

A una dosis de 0,1 ml a 0,3% fue evidente el edema de hiperemia al 3^{er} día, y epidermolisis y edema al 7^{mo} día.

A una dosis de 0,1 ml a 0,2% se presentó una hiperemia moderada y edema al 3^{er} día, y tejido normal (regular) al 7^{mo} día.

A una dosis de 0,1 ml a 0,01%, 40% de los animales mostraron un edema mínimo y una hiperemia sin edema y sin hiperemia en el resto del 60% de los animales.

Por los resultados de los ensayos, se concluyó que la dosis de ácido glicólico aceptable varía entre 0,02% a 0,01%, siendo la última la dosis ideal.

Resultados en ensayos con ácido glicólico en humano:

Un grupo de 35 pacientes humanos recibieron una aplicación intradérmica de 5 ml de ácido glicólico a 0,01% sin reacciones adversas reportadas en tejidos que tenían hiperemia, edema y equimosis discretas. En comparación con los retinoides, que tienen una acción más intensa debido a la síntesis de colágeno de los efectos reguladores inmune en los tejidos, el ácido glicólico presenta baja toxicidad local, ningún efecto sistémico o acción comedonica (personell)

Resultados en el tratamiento de lipodistrofia facial en humanos

Los ensayos clínicos en humanos también fueron conducidos para establecer que los implantes inyectables descritos aquí son inocuos, seguros, bioabsorbibles, y fácilmente asimilados por el receptor (por ejemplo pacientes con lipodistrofia facial) con resultados satisfactorios y duraderos.

Dosis: cada paciente recibió una dosis equivalente a una o dos frascos. Cada frasco contenía 490,1 mg de producto seco

congelado constituido con 5,5 ml de agua inyectable (desmineralizada y destilada) para un total por frasco de 5.990,1 mg. La áreas y dosis aplicadas fueron las siguientes:

Lipodistrofia		Área afectada	% de pérdida de grasa	No. De sesiones	Dosis por lado	Área Inyectada
Suave	5	Malar	10-20%	2	3-4 cc	Superficial Intradérmica
Moderado	12	Malar, líneas de solvencia profundas, área Bichat	20-30%	3	4-5 cc	Superficial e Intradérmica profunda
Severo	10	Área Bichat, línea de sonrisa profunda, mandíbula Interior, temporal frontal, temporal malar	30-50%	4	5-8 cc	Superficial e Intradérmica profunda y subcutánea
Extremo	5	Área Bichat, línea de sonrisa	50%	5	6-10 cc	Superficial e Intradérmica profunda y

	profunda, mandíbula interior, temporal frontal, temporal malar, temporal zigomático				subcutánea
--	---	--	--	--	------------

Soporte: historia clínica completa de los pacientes, altura, peso, edad, foto estudio frontal y lateral (antes y después de sesiones de tratamiento), Doppler y biopsias.

Todos los procedimientos de acuerdo con la GCP, Convención Helsinki.

Resultados:

Después de la primera sesión, 26 pacientes presentaron un edema suave que duró menos de 12 horas, principalmente debido al efecto del anestésico (Lidocaína) así como también una respuesta a la presencia de cuerpo extraño y la agresión mecánica a los

tejidos por la aguja. Solo un paciente presentó una equimosis unilateral suave.

Después de la segunda sesión, 11 pacientes presentaron un edema Idlopático o artificial sin reacciones, alergias o ningún otro tipo de complicaciones adversas.

Después de la tercer sesión se presentó un edema Idlopático en 8 pacientes, un paciente tuvo un edema moderado que fue absorbido en 48 horas, y un paciente presentó una equimosis suave.

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

como un ejemplo, la recuperación en volumen mostró los siguientes resultados en un paciente:

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

Aunque la presente invención se ha descrito en términos de modalidades específicas, se entiende que pueden ocurrir variaciones y modificaciones para los expertos en la técnica. De acuerdo con esto, solo las limitaciones tales como aparecen en las reivindicaciones deben ser consideradas en la invención.

REIVINDICACIONES:

1. Un Implante biodegradable, inyectable que comprende ácido glicólico y partículas comprendidas de un polímero que comprende unidades repetidas de ácido láctico, en donde las partículas tienen un diámetro desde aproximadamente 20 μ a aproximadamente 120 μ .
2. El Implante de la reivindicación 1, en donde las partículas tienen un diámetro desde aproximadamente 40 μ a aproximadamente 80 μ .
3. El Implante de la reivindicación 2, en donde las partículas tienen un diámetro medio desde aproximadamente 50 μ a aproximadamente 70 μ .
4. El Implante de la reivindicación 1, en donde el implante comprende además una suspensión de las partículas en un portador farmacéuticamente aceptable.
5. El Implante de la reivindicación 4, en donde el portador farmacéuticamente aceptable comprende agua, solución

salina, almidón, hidrogel, polivinilpirrolidona, polisacárido, éster de ácido hialurónico, o plasma.

6. El Implante de la reivindicación 4, en donde el polímero está presente en una concentración desde aproximadamente 30 mg a aproximadamente 40 mg de polímero por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable.
7. El Implante de la reivindicación 6, en donde el polímero está presente en una concentración desde aproximadamente 35 mg a aproximadamente 38 mg por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable.
8. El Implante de la reivindicación 4, en donde el ácido glicólico está presente en una concentración desde aproximadamente 1,8 mcg a aproximadamente 18,2 mcg GA por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable.
9. El Implante de la reivindicación 8, en donde el ácido glicólico está presente en una concentración desde

184 154

aproximadamente 11 mcg a aproximadamente 14 mcg x 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable.

10. El implante de la reivindicación 1 que comprende además un agente gelificante.
11. El Implante de la reivindicación 10, en donde el agente gelificante comprende un derivado de celulosa o un ácido o éster farmacéuticamente aceptable.
12. El Implante de la reivindicación 11, en donde el derivado de celulosa comprende hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa.
13. El Implante de la reivindicación 11, en donde el ácido o éster farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que cosiste de ácido hialurónico sintético, un éster de ácido láctico, carmelosa de sodio y éster de ácido caprílico.
14. El Implante de la reivindicación 1, que comprende además un tensoactivo.

185

15. El Implante de la reivindicación 14, en donde el tensoactivo comprende polioxietileno sorbitán, un polysorbato o ácido plurónico.
16. El implante de la reivindicación 15, en donde el polioxietileno sorbitán comprende polioxietileno sorbitán monooleato, polioxietileno sorbitán trioleato, polioxietileno sorbitán monoestearato, o polioxietileno sorbitán triestearato, polioxietileno sorbitán monopalmitato, o polioxietileno sorbitán monolaurato.
17. El Implante de la reivindicación 1, en donde el polímero comprende un homopolímero de ácido láctico.
18. El Implante de la reivindicación 17, en donde el polímero comprende ácido poli-1-láctico o ácido poli-d,1-láctico.
19. El Implante de la reivindicación 1, en donde el polímero comprende un copolímero de ácido láctico.

20. El Implante de la reivindicación 19, en donde el polímero comprende un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico.
21. El Implante de la reivindicación 19, en donde el polímero comprende unidades repetidas capaces de formar reticulaciones.
22. El Implante de la reivindicación 19, en donde el polímero comprende al menos una unidad repetida de lactona.
23. El Implante de la reivindicación 1, en donde el polímero tiene una viscosidad intrínseca de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 3,8 dl/g.
24. El Implante de la reivindicación 1, en donde el polímero tiene un peso molecular desde aproximadamente 150,00 a aproximadamente 220.000 Daltons.
25. El Implante de la reivindicación 24, en donde el polímero tiene un peso molecular desde aproximadamente 165,00 a 180.000 Daltons.

26. El Implante de la reivindicación 25, en donde el polímero tiene un punto de fusión que varía desde aproximadamente 170 a aproximadamente 200° C.
27. El Implante de la reivindicación 1, que comprende además un agente crioprotector.
28. El Implante de la reivindicación 27, en donde el agente crioprotector comprende D-manitol, lactosa, sucrosa, fructosa, un azúcar, un carbohidrato, o dextrano.
29. El Implante de la reivindicación 1 que comprende además un agente amortiguador.
30. El Implante de la reivindicación 29, en donde el agente amortiguador comprende un amortiguador de fosfato o un amortiguador de citrato.
31. El Implante de la reivindicación 1, en donde el Implante está en una Jeringa estéril prellenada lista para utilizar.

- 32. El Implante de la reivindicación 1, en donde el Implante está en un frasco en la forma de una suspensión estéril.**
- 33. El Implante de la reivindicación 1, en donde el Implante está en la forma de un polvo liofilizado.**
- 34. El Implante de la reivindicación 33, en donde el polvo comprende desde aproximadamente 0,002% a aproximadamente 0,02% de ácido glicólico en peso.**
- 35. El Implante de la reivindicación 34 en donde el polvo comprende desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,02% de ácido glicólico en peso.**
- 36. El Implante de la reivindicación 33, en donde el polvo comprende desde aproximadamente 36% a aproximadamente 45% de polímero en peso.**
- 37. El Implante de la reivindicación 36, en donde el polvo comprende desde aproximadamente 40% a aproximadamente 41% de polímero en peso.**

38. El Implante de la reivindicación 1, en donde el Implante es una Jeringa prellenada de dos compartimentos, en donde un compartimento contiene polvo seco congelado y el otro compartimento contiene un portador farmacéuticamente aceptable.
39. El Implante de la reivindicación 1, en donde el Implante ha sido esterilizado mediante irradiación gamma o de rayos E o expuesto a gas de óxido de etileno.
40. El Implante de la reivindicación 1, que además comprende un medicamento.
41. El Implante de la reivindicación 40, en donde el medicamento comprende un péptido, un agente de regeneración de tejido, un anestésico, un antibiótico, un esteroide, fibronectina, una citoquina, un factor de crecimiento, un analgésico, un antiséptico, alfa, beta, o gama interferón, eritroietina, glucagones, calcitonina, heparina, Interleuquina-1, Interleuquina-2, filgrastim, cADN, proteínas, péptidos, HGH, hormona luteinizante, factor

natriurético atrial, factor VIII, factor IX, u hormona estimulante del folículo.

42. El implante de la reivindicación 1, en donde el medicamento comprende un anestésico que es seleccionado del grupo que consiste de lidocaína, xilocaína, novocaína, benzocaína, prilocaína, ríplivacaína, y propofol.
43. Un implante biodegradable, inyectable que comprende ácido glicólico y partículas comprendidas de ácido poliláctico, en donde las partículas tienen un diámetro medio desde aproximadamente 40 μ a aproximadamente 80 μ .
44. El implante de la reivindicación 43, en donde las partículas tienen un diámetro medio desde aproximadamente 55 a aproximadamente 65 μ .
45. El implante de la reivindicación 43, en donde el ácido poliláctico comprende ácido poli-L-láctico o ácido poli-D,L-láctico, o co-polilacturo-poli-glicoluro.

46. El Implante de la reivindicación 43, en donde el ácido poliláctico tiene una viscosidad intrínseca desde aproximadamente 3,6 a aproximadamente 3,8 dl/g.
47. El Implante de la reivindicación 43, en donde el ácido poliláctico tiene un peso molecular según se determinó por viscosidad desde aproximadamente 150.000 a aproximadamente 180.000 Daltons.
48. El Implante de la reivindicación 43, en donde el implante comprende además una suspensión de partículas en un portador farmacéuticamente aceptable.
49. El implante de la reivindicación 48, en donde el portador farmacéuticamente aceptable comprende agua.
50. El implante de la reivindicación 49, en donde el portador farmacéuticamente aceptable comprende solución salina, almidón, hidrogel, polivinilpirrolidona, polisacárido, éster de ácido hialurónico, o plasma.

51. El Implante de la reivindicación 49, en donde el ácido poliláctico está presente en una concentración desde aproximadamente 30 mg a aproximadamente 40 mg de polímero de 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable.
52. El implante de la reivindicación 49, en donde el ácido glicólico está presente en una concentración desde aproximadamente 1,8 mcg a aproximadamente 18,2 mcg GA por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable.
53. El Implante de la reivindicación 43, que comprende además un agente gelificante.
54. El Implante de la reivindicación 53, en donde el agente gelificante comprende un derivado de celulosa o un ácido o éster farmacéuticamente aceptable.
55. El Implante de la reivindicación 54, en donde el derivado de celulosa comprende hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa.

56. El Implante de la reivindicación 54, en donde el ex o éster farmacéuticamente aceptable comprende un ácido hialurónico sintético, éster de ácido láctico, carmelosa de sodio o éster de ácido caprílico.
57. El Implante de la reivindicación 43, que comprende además un tensoactivo.
58. El Implante de la reivindicación 57, en donde el tensoactivo comprende un polloxietileno sorbitán, un polysorbato o ácido plurónico.
59. El Implante de la reivindicación 58, en donde el polloxietileno sorbitán comprende polloxietileno sorbitán monooleato, polloxietileno sorbitán trioleato, polloxietileno sorbitán monoestearato, polloxietileno sorbitán triestearato, polloxietileno sorbitán monopalmitato, o polloxietileno sorbitán monolaurato.
60. El Implante de la reivindicación 43 que comprende además un agente crioprotector.

61. El Implante de la reivindicación 60, en donde el agente crioprotector comprende t-manitol, lactosa, fructosa, o dextrano.
62. El Implante de la reivindicación 43 que comprende además un agente amortiguador.
63. El Implante de la reivindicación 62, en donde el agente amortiguador comprende un fosfato de sodio o un amortiguador de citrato.
64. El Implante de la reivindicación 43, en donde el Implante está en una jeringa estéril rellena lista para utilizar.
65. El implante de la reivindicación 43, en donde el implante está en un frasco en la forma de una suspensión estéril.
66. El Implante de la reivindicación 43, en donde el Implante está en la forma de un polvo liofilizado.

67. El Implante de la reivindicación 66, en donde el polvo comprende desde aproximadamente 0,002% a aproximadamente 0,02% de ácido glicólico en peso.
68. El Implante de la reivindicación 67, en donde el polvo comprende desde aproximadamente 36% a aproximadamente 45% de polímero en peso.
69. El Implante de la reivindicación 43 que comprende además un medicamento seleccionado del grupo que consiste de un anestésico, un péptido, un agente de regeneración de tejido, anestésico, un antibiótico, un esteroide, fibronectina, una citoquina, un factor de crecimiento, un analgésico, un antiséptico, alfa, beta, o gama Interferón, eritroietina, glucagones, calcitonina, heparina, Interleuquina-1, Interleuquina-2, filgrastim, cADN, proteínas, péptidos, HGH, hormona luteinizante, factor natriurético atrial, factor VIII, factor IX, u hormona estimulante del folículo.
70. Un Implante biodegradable, inyectable que comprende:

- a) ácido glicólico;
- b) partículas de ácido poliláctico, en donde las partículas tienen un diámetro medio desde aproximadamente 40 μ a aproximadamente 80 μ ;
- c) un agente gelificante;
- d) un tensoactivo;
- e) un agente crioprotector; y
- f) un agente amortiguador, en donde el Implante comprende una suspensión acuosa de partículas del ácido poliláctico.

71. El Implante de la reivindicación 70, en donde el ácido poliláctico es ácido pol-L-láctico o ácido pol-L,D-láctico.

72. El Implante de la reivindicación 70, en donde el ácido poliláctico tiene un peso molecular desde aproximadamente 160,00 a 180.000 Daltons.

73. El Implante de la reivindicación 70, en donde el ácido poliláctico está presente en una concentración desde aproximadamente 30 mg a aproximadamente 40 mg del polímero por 100 ml de suspensión.

74. El implante de la reivindicación 70, en donde el ácido glicólico está presente en una concentración desde aproximadamente 12 mcg a aproximadamente 13 mcg GA por 100 ml de suspensión.
75. El implante de la reivindicación 70, en donde el agente gelificante comprende hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa.
76. El implante de la reivindicación 70, en donde el tensioactivo comprende un polioxietileno sorbitán.
77. El implante de la reivindicación 70, en donde el agente crioprotector comprende D-manitol.
78. Un método para hacer un implante biodegradable, inyectable que comprende:
- a) pulverizar un polímero que comprende unidades repetidas de ácido láctico a un primer polvo;

- b) micronizado frío el primer polvo para formar partículas que tengan un diámetro medio desde aproximadamente 40 μ a aproximadamente 80 μ ;
- c) formar una emulsión que comprenda las partículas;
- d) obtener una solución que comprende ácido glicólico;
- e) mezclar la emulsión y la solución durante calentamiento para obtener una lechada acuosa;
- f) secar la lechada acuosa para obtener un segundo polvo; y
- g) liofilizar el segundo polvo.

79. El método de la reivindicación 78, en donde el polímero comprende homo- o copolímeros de ácido poliláctico.

80. El método de la reivindicación 78, en donde la solución comprende además un agente gelificante, un tensoactivo, un agente crioprotector, o un agente amortiguante.

81. El método de la reivindicación 78 que comprende además formar una suspensión del segundo polvo en un portador farmacéuticamente aceptable.

- 82. El método para aumento del tejido blando que comprende**
inyectar a un mamífero en un sitio de inyección necesitado
de tal aumento de tejido blando un agente de masa que
comprende ácido glicólico y partículas poliméricas que
comprenden unidades repetidas de ácido láctico, en
donde las partículas tienen un diámetro medio desde
aproximadamente 40 μ a aproximadamente 80 μ .
- 83. El método de la reivindicación 82, en donde el mamífero es**
un humano.
- 84. El método de la reivindicación 82 en donde el sitio de**
inyección es una anomalía congénita una cicatriz o una
arruga.
- 85. El método de la reivindicación 82, en donde el agente de**
masa se utiliza para aumentar la grasa facial perdida en el
humano.

86. El método de la reivindicación 82, en donde el agente de masa se utiliza para tratar una deficiencia de esfínter o una disfunción eréctil.
87. El método de la reivindicación 82, en donde el sitio de inyección es un tejido que define una cuerda vocal.
88. El método para mejorar la apariencia de una arruga en un humano que comprende inyectar ácido glicólico en el humano en la arruga.

201-201

1/5

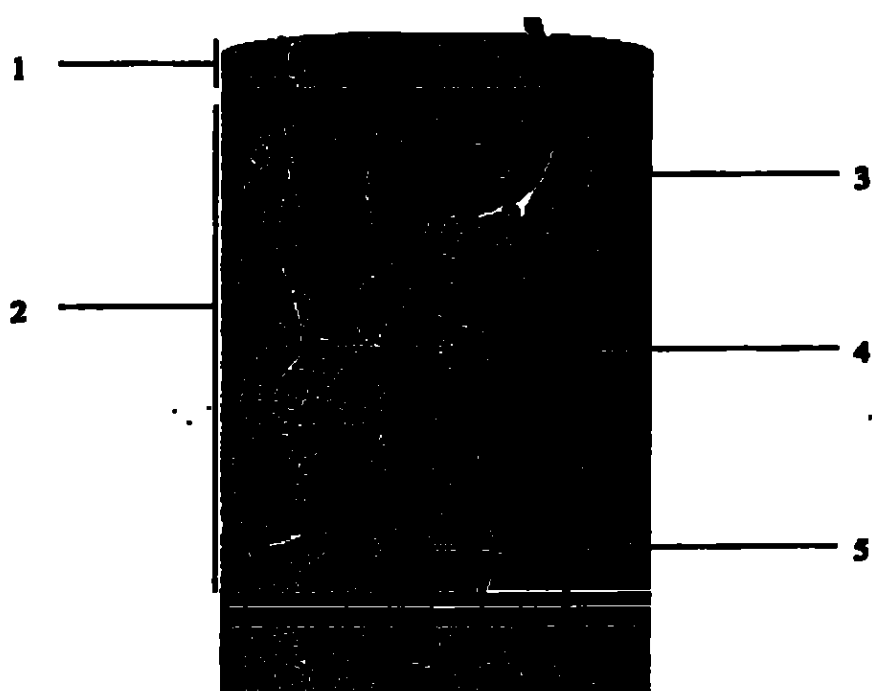


FIG. 1

2/5

2/5

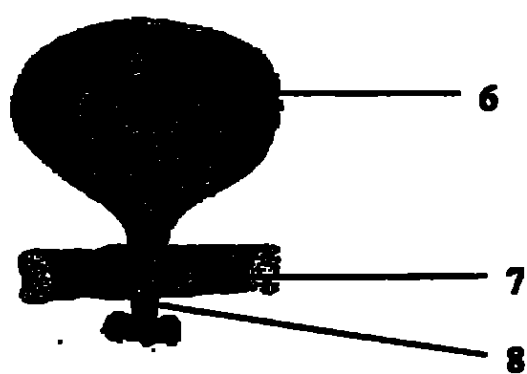


FIG. 2A

3/5

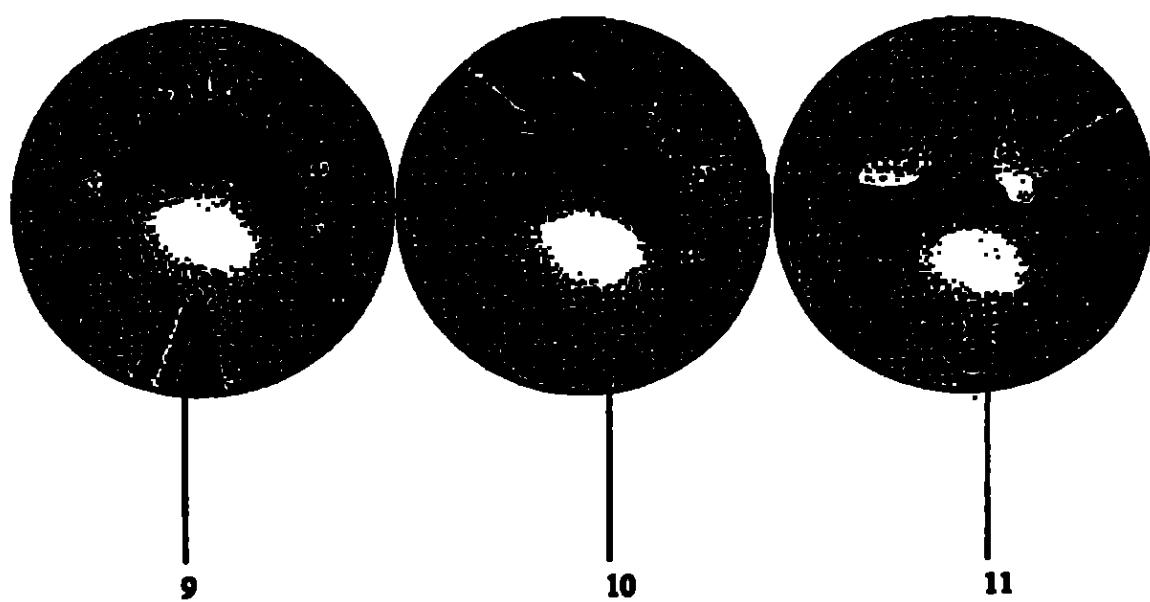


FIG. 2B

204

4/5

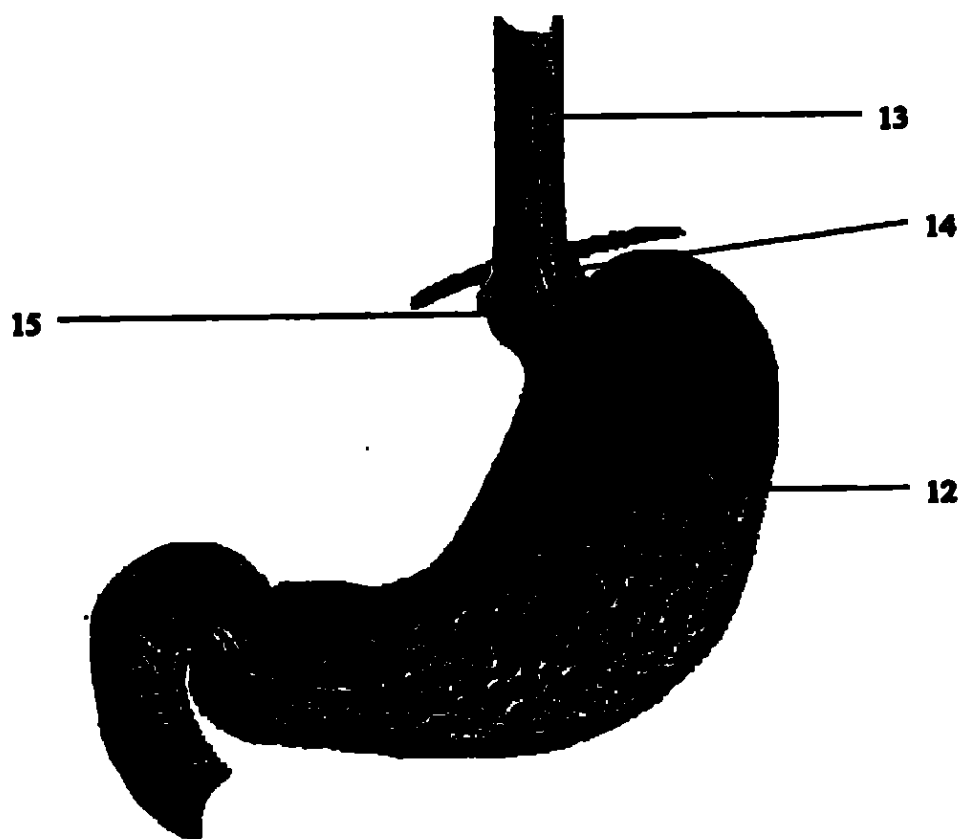


FIG. 3

205 20

5/5

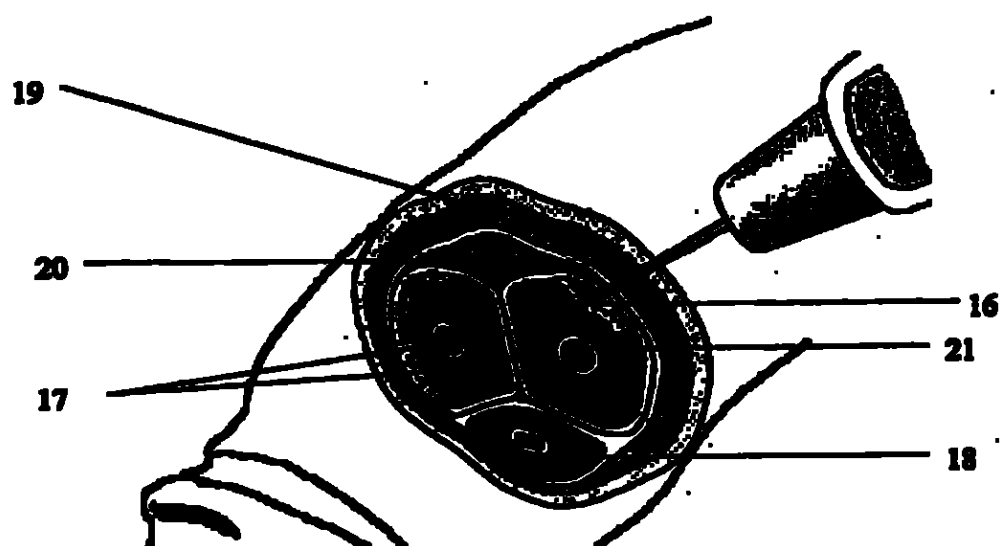


FIG. 4

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESE
TRAMITE

206
206
SUPERINTENDENCIA Y LICENCIAMIENTO
Radicación: 03112517 00000000
Fecha (UM): 2003-12-29 16:51:09
Tramite: 011 PCI-PATENTE DE PATENTE DE PATENTE
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

Firma Responsable: 

Fecha:



202
207

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
Apoderada
MEDGRAFT MICROTECH INC.

Oficio N° 01327

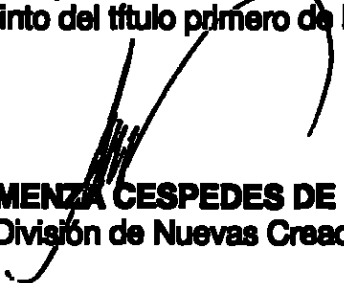
ASUNTO:	Radicación N°	03-112937
	Solicitud Internacional	PCT/US02/20802
	Fecha inicio fase nacional	29/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT); regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ Los dibujos adjuntos no son legibles o copiables para trámites posteriores de publicación y título.
- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 06 FEB 2004.