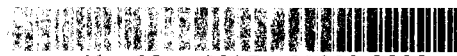


Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

P-532

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-112937-00006-0000

Fecha: 2008-02-27 10:15:55 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tipo: PATENTE Ever: 379 FASENACIONALII
Act: 444 RESPUESTA RLOQUE Folios: 63

Re: Expediente No. **03-112.937**

Solicitud de patente a nombre de **MEDGRAFT MICROTECH, INC.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **MEDGRAFT MICROTECH, INC** domiciliada Texas, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 15380 notificado por fijación en lista el 30 de noviembre de 2007, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2038, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se realizan las modificaciones más abajo enunciadas y en algunas partes de la descripción donde se corrigieron errores de estilo y de redacción.

1.1 Como primera medida me permito decir que se ha eliminado el término aproximadamente tanto de la descripción como del capítulo reivindicatorio.

1.2 Se modificó el capítulo reivindicatorio, y se eliminaron las reivindicaciones 82 a 88 por tratarse de un método para aumentar tejido blando.

1.3 Se modificaron las unidades para que éstas estén expresadas en el Sistema Internacional de Unidades y siguiendo la nomenclatura de dicho sistema.

1.4 El solicitante eliminó las reivindicaciones 31 y 38, de modo que se provee claridad a la solicitud.

1.5 Se modificó la reivindicación 32 de modo que se elimina la frase "en un frasco".

1.6 La reivindicación 17 se modificó de tal modo que allí se incluyeron las características descritas en la anterior reivindicación 79.

1.7 Se eliminó la reivindicación 79, ya que se refería a un método para obtener un

P-532.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

implante.

1.8 Se modificó la redacción de la reivindicación 43, de modo que se escribió de forma dependiente y depende de la reivindicación 1.

1.9 Se modificó la reivindicación 56, ya que debido a un error involuntario en la traducción se usó la expresión "ex", donde corresponde el término "ácido".

1.10 Se ha eliminado la anterior reivindicación 39 del capítulo reivindicatorio, teniendo en cuenta las recomendaciones realizadas por el examinador.

En cuanto a estas modificaciones me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y unidad de invención planteadas por el examinador en su concepto técnico.

Para este efecto, me permito acompañar los recibos de pago con los cuales queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a su descripción y reivindicaciones.

2. Claridad de la solicitud

Respecto a este punto me permito decir que mediante las modificaciones realizadas tanto en la descripción como en el capítulo reivindicatorio queda subsanada la mayoría de las objeciones.

Adicionalmente, es deseo del solicitante aclarar ciertos aspectos en cuanto a otras objeciones de claridad planteadas por el examinador y que no se consideró necesario realizar modificaciones.

Asimismo, el examinador afirma que las reivindicaciones 21, 23 y 26 carecen de claridad porque no definen una característica técnica esencial del implante. Con relación a esta objeción, el solicitante aclara que dichas reivindicaciones definen las características del polímero que está incluido en el implante. Por lo tanto, se está definiendo de forma indirecta el implante.

Por otro lado, el solicitante no está de acuerdo con las objeciones planteadas por ese Despacho con relación a las reivindicaciones 43 a 77, ya que éstas corresponden a una precisión de la reivindicación 1 y además no afectan la claridad de la solicitud, porque dichas reivindicaciones se refieren a las alternativas preferibles de la invención.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Así las cosas, en el caso donde ese despacho afirma que los estudios realizados por el solicitante no exponen ventajas de la presente invención con respecto a otras composiciones conocidas en el estado del arte, me permito informar a ese despacho que el solicitante no posee estudios comparativos entre los implantes divulgados y los otros implantes (los implantes de los documentos D1 y D2). En este sentido, los implantes divulgados en los documentos D1 y D2 claramente no tienen las ventajas de los implantes inyectables biodegradables mencionados en la presente invención.

Ahora bien, dado que el literal e) del artículo 28 indica: "una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y," (El subrayado es nuestro), el solicitante solo hizo mención de los compuestos más representativos pues es lo que exige la norma.

Con todo respeto, no existe en la Decisión andina una exigencia o requerimiento de que en la descripción se incluyan ejemplos de que cada objeto reivindicado ni que deba demostrarse su eficacia. El artículo 28 es claro en determinar: *"La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:*

- a) *el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;*
- b) *la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;*
- c) *una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;*
- d) *una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;*
- e) *una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y,*
- f) *una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención."*

Dentro del contexto anterior es claro que las obligaciones del solicitante son divulgar

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. El solicitante ha cumplido a cabalidad con este requerimiento.

3. Excepción a la patentabilidad

En cuanto a este requisito, el solicitante ha eliminado las reivindicaciones 82 a 88, ya que éstas se relacionan con un método para aumentar el tejido blando y un método para mejorar la apariencia de una arruga.

En este sentido, el solicitante considera que el nuevo acpítulo reivindicatorio cumple con los requisitos de divulgación de materia que es objeto de una patente.

4. Nivel inventivo

El examinador manifiesta en su concepto técnico No. 1321 que las reivindicaciones 1 a 77 de la presente solicitud se ven afectadas en su altura inventiva por los documentos ES 2210776 (D1) y ES 2176359 (D2). Ese Despacho argumenta que a pesar que los implantes reivindicados en la presente invención difieren del implante del documento D1 porque los implantes de la presente invención comprende ácido glicólico, la presente invención no representa una ventaja o no tiene un efecto inesperado causado por esta diferencia.

En este sentido, el solicitante manifiesta que las reivindicaciones de la presente solicitud se distinguen sobre el documento D1, ya que como lo reconoció el examinador en la acción oficial, D1 no divulga implantes que comprenden ácido glicólico. Además, la presencia del ácido glicólico en los implantes reivindicados proporciona múltiples ventajas importantes sobre los implantes divulgados en el documento D1, tal y como puede ser visto en la página 11 de la descripción (la solicitud discute la solicitud Australiana No. 744,366, la cual es la correspondiente solicitud australiana de D1). Como se explica de forma clara y concisa en la descripción de la solicitud, los implantes de masa inyectables de D1 "tienden a agregarse antes y/o durante la aplicación clínica", con consecuencias negativas. Por ejemplo, los implantes de D1 son un poco más difíciles a la hora de mezclarlos, se agregan para obstruir y tapar la jeringa y la aguja, y además se agregan en el sitio de la inyección, causando hinchazón y/o edema en el sitio de la inyección, lo cual puede requerir intervención médica correctiva.

Adicionalmente, los implantes reivindicados en la presente solicitud superan los problemas asociados con los implantes de D1, dado al menos en parte a las

5
260

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

propiedades de flujo impartidas por el ácido glicólico. Por ejemplo, el bajo peso molecular y hidrofiliidad del ácido glicólico inhibe la agregación y facilita el flujo y difusión de los polímeros que comprenden unidades de repetición de ácido láctico en el sitio de la inyección. El ácido glicólico en los implantes reivindicados también fluyen hacia e hidratan las capas superiores de la dermis, renovando la elasticidad y promoviendo piel más saludable. Además, a medida que los polímeros que comprenden unidades de repetición de ácido láctico se degradan, el cuerpo incrementa los depósitos de colágeno en el área tratada, mientras que el ácido glicólico promueve la elasticidad mejorada. Asimismo, los polímeros y el ácido glicólico de los implantes reivindicados trabajan independientemente pero complementario uno del otro.

Tal y como se establece en la descripción de la solicitud, las ventajas de los implantes reivindicados se encuentran soportados por estudios animales y ensayos clínicos.

Por su parte el documento D2 (ES 2176359) no hace referencia ni sugiere implantes que comprendan monómeros de ácido glicólico, tal y como se define en los implantes reivindicados, y tampoco sugiere o hace mención de las ventajas divulgadas en la presente aplicación de ácido glicólico, como se describió anteriormente.

En este sentido, es importante señalar que la persona versada en la materia no encontraría evidente los implantes descritos en la presente invención a partir de lo revelado en D1, D2, o una combinación de las dos referencias, tal y como se muestra en los párrafos anteriores y a lo largo de la descripción de la solicitud.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad y nivel inventivo respecto a los implantes expuestos en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,


DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ

mld.

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1) SOLICITUD DE:

☐ Corrección de error material

☒ Modificación a una solicitud

2) SOLICITANTE

**Nombre: MEDGRAFT
MICROTECH, INC.**

**Dirección: 1330 Post Oak
Boulevard, Suite 1600,
Houston, TX 77056, Estados
Unidos**

**Nacionalidad o domicilio:
Houston, TX, Estados
Unidos**

**Lugar de constitución:
Texas, Estados Unidos**

**Teléfono:
E. Mail:**

Fax:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO _____

**3) REPRESENTANTE
O APODERADO**

**Nombre: DILIA MARÍA
RODRÍGUEZ D'ALEMAN**

**Dirección: Carrera 11 N°. 86-
53 Piso 6 Bogotá D.C.**

**Teléfono: 6181088 Fax:
6350824**

**E. Mail:
info@clarkemodet.com.co**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

**NÚMERO: 41.654.882
TP: 20824 CSJ**

4) NUMERO DE EXPEDIENTE: 03112937

5) DESCRIPCIÓN DE LA CORRECCIÓN O MODIFICACIÓN SOLICITADA:

Se presenta nuevo capítulo descriptivo y reivindicatorio.

6) Comprobante de pago No. 08-12,340 de 13 de febrero de 2008

7) Anexos:

☒ Comprobante de la tasa

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Certificado de Existencia y Representación legal, cuando el solicitante sea persona Jurídica

8)

Nombre: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Firma:

C.C.: 41.654.882 TP: 20824 CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 12,340
FECHA : FEBRERO 13 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-112937-00006-0000

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 379 FASENACIONALI
Folios: 63

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2926011	13/02/2008	42,520,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
TOTAL :			\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

P 532

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

7

IMPLANTES INYECTABLES BIODECRADABLES 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. Ellas pueden ayudar a 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 trasplante. 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 encapsules 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 1-láctico y d,1-láctico se han desarrollado para ambos dispositivo 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 ortopédico (pasadores, varillas, tornillos, clavos, ligamentos); aplicaciones dentales (regeneración de esmalte guiado, 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-glicoluro. 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,1-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 μm a 150 μm , 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 son 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 hipoalergénico, 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 hidrofiliidad 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 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 1,8 μg a 18,2 μg GA por 100 ml del portador farmacéuticamente aceptable (o de 0,0018% a

0,0002% en peso), y preferiblemente desde 12 μg a 13 μg x 100 ml del portador farmacéuticamente aceptable, o 12,7 μg por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, cuando el implante es una forma sólida preactivada, el GA puede típicamente comprender desde 0,002% a 0,02% en peso, preferiblemente 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 μm a 120 μm , preferiblemente desde 40 μm a 80 μm , y más preferiblemente tienen un diámetro medio desde 50 μm a 70 μm , o desde 55 a 65 μm , o 60 μm . 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 microlización 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 100%. Así, las modalidades de la presente invención comprenden implantes en donde el polímero comprende homopolímeros de ácido láctico, tales como ácido poli-1-láctico o ácido poli-d,1-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 homopolímeros 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 ser adecuadas para inyección a través de una jeringa de tamaño adecuado. Típicamente, los polímeros empleados aquí exhiben una viscosidad intrínseca de 3,0 a 4,5 ml/g, más típicamente desde 3,5 a 3,8 dl/g o desde 3,60 a 3,75 dl/g. Los polímeros empleados aquí pueden también tener una densidad desde 1,0 a 1,5 kg/l, preferiblemente 1,24 g/l, y un punto de fusión que varía desde 170° a 200°C.

El peso molecular determinado por la viscosidad del polímero típicamente estará en el rango desde 100.000 a 250 Daltons, preferiblemente desde 150.000 a 200.000 o 220.000 Daltons o más preferiblemente desde 165.000 a 180.000 Daltons o 172.000 Daltons.

Los implantes descritos aquí pueden incluir cantidades variantes de partículas poliméricas y pueden típicamente incluir en la forma activada desde 30 mg a 40 mg de polímero por ml de portador farmacéuticamente aceptable, preferiblemente desde 36 mg a 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 36% a 45% en peso de sólido, preferiblemente desde 40 a 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 derivado de celulosa, tal un 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 caprónico. El agente gelificante, si está presente, está clínicamente presente en el implante activado en una concentración desde 0 - 10% en peso, más típicamente desde 1 % a 5% en peso, con desde 2% a 3% en peso siendo el preferido. La forma en polvo liofilizada preactivada para el inyectable puede comprender desde 0-40%, preferiblemente desde 20 a 30% o desde 22 a 26%, en peso de agente gelificante, si es del caso.

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

Otras modalidades comprenden inyectables que adicionalmente comprenden un agente crioprotector. Los agentes crioprotectores adecuados incluyen azúcares y carbohidratos, por ejemplo, dmanitol, 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 mono básicos) 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 0 - 0,1 mg por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable, o desde 0,08 mg a 0,1 mg x 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable, con 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 0,09% a 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, ripivacaína 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.

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 poli láctico (incluyendo pero no limitadas a ácido poli-1-láctico o ácido poli-d,1-láctico y co-polilacturo-poliglicoluro), en donde las partículas tienen un diámetro medio desde 40 μm a 80 μm .

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 40 μ a 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 20 μm a 120 μm preferiblemente desde 40 μm a 80 μm ;
- 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 20 μm 120 μm preferiblemente de 40 μm a 80 μm .

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 periuretral 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 28 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 20 μm a 120 μm , típicamente desde 40 μm a 80 μm , preferiblemente con un diámetro medio de 60 μm . Se prefiere emplear microesferas que tengan diámetros mayores de 40 μm para minimizar la fagocitosis inmediata mediante macrófagos y difusión intracapilar. Los diámetros más pequeños de 80 μm 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 polioxietileno (Tween 80TM) o ácido plurónico; agentes crioprotectores, tales como apirogen 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).

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, 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 agua 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 metabolicen 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 necesiten 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 poliortoésteres 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;
- Más grupos finales hidrofílicos;
- Más grupos hidrolíticos reactivos en la estructura;
- Menos cristalinidad;
- Más porosidad;
- 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 gama 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 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 de llenado/contorneado el 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 1,8 μg a 18,2 μg de GA por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable (o desde 0,0018% a 0,0002 % en peso, y preferiblemente desde 12 μg a 13 μg por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable, a 12,7 μg 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 0,002 % a 0,02% en peso, preferiblemente 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 VIO 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 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 poli láctico 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 V 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) polímero sintético es un 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 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 V, 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 producción. Por ejemplo, los de copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico se pueden emplear. Adicionalmente, los homopolímeros y los copolímeros de ácido láctico; se pueden emplear los cuales tienen incorporado unidades diferentes 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 aquí varían ampliamente descritos 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 3,0 - 4,5 dl/g (medidos en cloroformo a 25° C, preferiblemente desde dl/g, más 3,2-4,2 preferiblemente desde 3,5 o 3,6 a 3,8 dl/g, y aún más preferiblemente desde 3,62-3,75 dl/g o alrededor de 3,7 dl/g. el PLA empleado puede típicamente tener una densidad desde 1,0 a 1,5 kg/l, y preferiblemente tiene una densidad de 1,24 kg/l.

El peso molecular determinado por la viscosidad del polímero típicamente estará en el rango desde 100.000 a 250.000 Daltons, preferiblemente desde 150.000 a 200.000 o 220.000 Daltons, o desde 160.000 o 165.000 a 180.000 Daltons. El rango del punto de fusión es usualmente desde 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 30 mg a 40 mg de polímero por 100 ml del portador farmacéuticamente aceptable, preferiblemente desde 36 mg a 36 mg de polímero por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable. Cundo el implante está en una forma sólida preactivada, las partículas poliméricas pueden típicamente comprender desde 36% a 45% en peso, preferiblemente desde 40 a 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 $20\text{ }\mu\text{m}$ a $120\text{ }\mu\text{m}$ o desde $40\text{ }\mu\text{m}$ a $80\text{ }\mu\text{m}$ y preferiblemente tengan un diámetro medio desde $40\text{ }\mu\text{m}$, $50\text{ }\mu\text{m}$, o $55\text{ }\mu\text{m}$ a $35\text{ }\mu\text{m}$, $60\text{ }\mu\text{m}$ y $80\text{ }\mu\text{m}$ y/o que tengan un diámetro medio de $60\text{ }\mu\text{m}$. Este proceso 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 Gelificantes

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 gelificante y agua u otro portador farmacéuticamente aceptable para facilidad de inyección. Los agentes gelificantes son bien conocidos en la técnica y son ingredientes que ayudan a la formación de gel. Los agentes gelificantes 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 capríco, y similares, siendo el HPLC el preferido.

La concentración de agente gelificante en la forma activada dependiendo de la aplicación pretendida, y los particulares relacionados con la composición de PLA y las partículas y densidad del agente gelificante, etc., pero, pueden típicamente variar desde 0 - 10% en peso, más típicamente desde 1% a 5% en peso, con 2% a 3% en peso siendo el preferido. La forma de polvo activada para el

inyectable típicamente desde puede comprender 0 - 40%, preferiblemente desde 20% a 30%, o desde 22% a 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 0-50 mg por 100 ml de suspensión, químicamente desde 27 a 35 mg por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable, o en la concentración en el rango desde 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 30% a 40% o desde 33% a 38% o 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 monoplamitatot de polioxietileno, o sorbitán monolaurato de polioxietileno, siendo los más preferidos el sorbitán monooleato de polioxietileno (Tween 80TM), sorbitán monoestearato de polioxietileno (Tween 60TM), y sorbitán "monolaurato de

polioxietileno (Tween 20TM), y siendo aún más preferido el sorbitán monooleato de polioxietileno (Tween 80TM).

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 0,019% a 0,024%, preferiblemente 0,021 %, la forma de polvo liofilizado para el inyectable puede comprender desde 0 - 0,3%, preferiblemente desde 0,22% a 0,27% a 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 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 0 - 0,1 mg por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable, o desde 0,08 mg a 0,1 mg por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable, con 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 0,09% a 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, ripivacaína 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 crápulas 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 cierres 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 prostectomía 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 periuretral. 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 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 creciente, 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 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. 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 con también relaciona se composiciones y métodos para suministrar la liberación controlada de agentes 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 25° 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 poli 1-láctico muy puro (homopolímero de (3S-cis) 3,6-dimetil-1,4-dioxano- 2,5 diana), 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 156,6° un rango de punto de fusión desde 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 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 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 $\pm 150/200 \mu m$ con una pérdida verificada de $\pm 5\%$, dando como resultado 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 $40\text{ }\mu\text{m}$ a $80\text{ }\mu\text{m}$ Y un diámetro medio de $60\text{ }\mu\text{m}$, mediante presión de N_2 gasificado fijado en una proporción de $0,20\text{ }\mu\text{m}$ 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 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 biodestilada.

El HPMC (414, 750 g) y el d-manitol (595 g) se agregaron a 2 l de cloroformo y 5 l de agua (ppi) bajo atmósfera de N_2 , se mezclaron y emulsificaron vigorosamente en un vórtice, típicamente durante 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 N_2 con 5 l de agua ppi 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 (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: Aislamiento 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 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 μm 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 μm fueron expelidas junto con los medios a 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 periodo 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 periodo de secado, fueron recolectadas mediante una membrana de filtración (tamaño de poro 0,45 μm), 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, 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 μ m bares, conjunto eutético de 10° C. un glóbulo seco uniforme blanco fue el resultado, cubriendo 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 (λ)

Ejemplo 3: Formulaciones de ejemplo

Una jarra liofilizada contenida:

COMPONENTES	Masa (mg)	%
Acido glicólico (GA)	0,07	0,01
Acido Poliláctico (PLA)	200,00	40,81
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	118,33	24,14
D-Manitol apirogen	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
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	118,33	1,98
D.Manitol apirogen	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 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 contacto de 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 infectada.

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 poli láctico 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 pericondrico 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 pericondrico y el cartílago, se encontraron datos positivos de fagocitosis en el pericondrico 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 periostio y el hueso, se observó que el cuerpo extraño (PLA), tomó mayor tiempo presentarse así mismo en forma intracelular en el periostio y los tejidos blandos. No se encontró ningún material en el espiculo 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 si 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 glicolica 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 ulcera 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 varia entre 0,02% a 0,01 %, siendo la ultima 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 lo 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 (personeli)

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. Las áreas y dosis aplicadas fueron las siguientes:

Lipodistrofia	Área afectada	% de pérdida de grasa	No. De sesiones	Dosis por lado	Área inyectada
Suave 5 pacientes	Malar	10-20%	2	3-4 cc	Superficial intradérmica

Moderado 12 pacientes	Malar, líneas de solvencia profundas, área Bichat	20-30%	3	4-5 cc	Superficial e intradérmica profunda
Severo 10 pacientes	Area 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 pacientes	Area Bichat, línea de sonrisa profunda, mandíbula interior, temporal frontal, temporal malar, temporal zigomático	50%	5	6-10 cc	superficial e intradérmica profunda y 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 idiopático o artificial sin reacciones, alergias o ningún otro tipo de complicaciones adversas.

Después de la tercer sesión se presentó un edema idiopático 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	Reacciones adversas	Absorción %
30 días	75%	O	O
90 días	85%	O	2%
120 días	100%	O	3%
180 días	80%	O	10%

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

Fecha previa	Área	Área malar izquierda (mejilla)	Área malar derecha (mejilla)
1er tratamiento 14 mayo 2001	Epidermis	0,07 cm	0,05 cm
	Dermis	0,29 cm	0,22 cm
Fecha después del 3er 02 julio 2001	Epidermis	0,08 cm (+ 0,01 cm)	0,07 cm (+ 0,02 cm)
	Dermis	0,33 cm (+ 0,04 cm)	0,30 cm (+ 0,08 cm)

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 20 μm a 120 μm .
2. El implante de la reivindicación 1, en donde las partículas tienen un diámetro desde 40 μm a 80 μm .
3. El implante de la reivindicación 2, en donde las partículas tienen un diámetro medio desde 50 μm a 70 μm .
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 30 mg a 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 35 mg a 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 1,8 μg a 18,2 μg 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 11 μg a 14 μg 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 consiste de ácido hialurónico sintético, un éster de ácido láctico, carmelosa de sodio y éster de ácido capríco.

14. El implante de la reivindicación 1, que comprende además un tensoactivo.

15. El implante de la reivindicación 14, en donde el tensoactivo comprende polioxietileno sorbitán, un polisorbato 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 homó^o o un copolímero de ácido poliláctico.

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 3,5 a 3,8 dl/g.
24. El implante de la reivindicación 1, en donde el polímero tiene un peso molecular desde 150.000 a 220.000 Daltons.
25. El implante de la reivindicación 24, en donde el polímero tiene un peso molecular desde 165.000 a 180.000 Daltons.
26. El implante de la reivindicación 25, en donde el polímero tiene un punto de fusión que varía desde 170 a 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 la forma de una suspensión estéril.
32. El implante de la reivindicación 1, en donde el implante está en la forma de un

polvo liofilizado.

33. El implante de la reivindicación 32, en donde el polvo comprende desde 0,002% a 0,02% de ácido glicólico en peso.

34. El implante de la reivindicación 33 en donde el polvo comprende desde 0,01 % a 0,02% de ácido glicólico en peso.

35. El implante de la reivindicación 32, en donde el polvo comprende desde 36% a 45% de polímero en peso.

36. El implante de la reivindicación 35, en donde el polvo comprende desde 40% a 41 % de polímero en peso.

37. El implante de la reivindicación 1, que además comprende un medicamento.

38. El implante de la reivindicación 37, 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 luetinizante, factor natriurético atrial, factor VIII, factor IX, u hormona estimulante del folículo.

39. 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, ripivacaína, y propofol.

40. El implante de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende ácido glicólico y partículas comprendidas de ácido poliláctico, en donde las partículas tienen un diámetro medio desde 40 μm a 80 μm .

41. El implante de la reivindicación 40, en donde las partículas tienen un diámetro medio desde 55 a 65 μm .

42. El implante de la reivindicación 40, en donde el ácido poliláctico comprende

ácido poli-1-láctico o ácido poli-d,1-láctico, o co-polilacturo-poliglicoluro.

43. El implante de la reivindicación 40, en donde el ácido poliláctico tiene una viscosidad intrínseca desde 3,6 3,8 dl/g.

44. El implante de la reivindicación 40, en donde el ácido poliláctico tiene un peso molecular según se determinó por viscosidad desde 150.000 a 180.000 Daltons.

45. El implante de la reivindicación 40, en donde el implante comprende además una suspensión de partículas en un portador farmacéuticamente aceptable.

46. El implante de la reivindicación 45, en donde el portador farmacéuticamente aceptable comprende agua.

47. El implante de la reivindicación 46, en donde el portador farmacéuticamente aceptable comprende solución salina, almidón, hidrogel, polivinilpirrolidona, polisacárido, éster de ácido hialurónico, o plasma.

48. El implante de la reivindicación 46, en donde el ácido poliláctico está presente en una concentración desde 30 mg a 40 mg de polímero de 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable.

49. El implante de la reivindicación 46, en donde el ácido glicólico está presente en una concentración desde 1,8 µg a 18,2 µg GA por 100 ml de portador farmacéuticamente aceptable.

50. El implante de la reivindicación 40, que comprende además un agente gelificante.

51. El implante de la reivindicación 50, en donde el agente gelificante comprende un derivado de celulosa o un ácido o éster farmacéuticamente aceptable.

52. El implante de la reivindicación 51, en donde el derivado de celulosa comprende hidroxipropilmetilcelulosa carboximetilcelulosa.

53. El implante de la reivindicación 51, en donde el ácido o éster

farmacéuticamente aceptable comprende un ácido hialurónico sintético, éster de ácido láctico, carmelosa de sodio o éster de ácido capríco.

54. El implante de la reivindicación 40, que comprende además un tensoactivo.

55. El implante de la reivindicación 54, en donde el tensoactivo comprende un polioxietileno sorbitán, un polisorbato o ácido plurónico.

56. El implante de la reivindicación 55, en donde el polioxietileno sorbitán comprende polioxietileno sorbitán nomooleato, polioxietileno sorbitán trioleato, polioxietileno sorbitán monoestearato, polioxietileno sorbitán triestearato, polioxietileno sorbitán monopalmitato, o polioxietileno sorbitán monolaurato.

57. El implante de la reivindicación 40 que comprende además un agente crioprotector.

58. El implante de la reivindicación 57, en donde el agente crioprotector comprende t-manitol, lactosa, fructosa, o dextrano.

59. El implante de la reivindicación 40 que comprende además un agente amortiguador.

60. El implante de la reivindicación 59, en donde el agente amortiguador comprende un fosfato de sodio o un amortiguador de citrato.

61. El implante de la reivindicación 40, en donde el implante está en una jeringa estéril rellena lista para utilizar.

62. El implante de la reivindicación 40, en donde el implante está en un frasco en la forma de una suspensión estéril.

63. El implante de la reivindicación 40, en donde el implante está en la forma de un polvo liofilizado.

64. El implante de la reivindicación 63, en donde el polvo comprende desde 0,002% a 0,02% de ácido glicólico en peso.

65. El implante de la reivindicación 64, en donde el polvo comprende desde 36% a 45% de polímero en peso.

66. El implante de la reivindicación 40 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 luetinizante, factor natriurético atrial, factor VIII, factor IX, u hormona estimulante del folículo.

67. Un implante biodegradable, inyectable que comprende:

- a) ácido glicólico;
- b) partículas de ácido poliláctico, en donde las partículas tienen un diámetro medio desde 40 μm a 80 μm ;
- 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.

68. El implante de la reivindicación 67, en donde el ácido poliláctico es ácido poli-1-láctico o ácido poli-1,d-láctico.

69. El implante de la reivindicación 67, en donde el ácido poliláctico tiene un peso molecular desde 160.000 a 180.000 Daltons.

70. El implante de la reivindicación 67, en donde el ácido poliláctico está presente en una concentración desde 30 mg a 40 mg del polímero por 100 ml de suspensión.

71. El implante de la reivindicación 67, en donde el ácido glicólico está presente en una concentración desde 12 μg a 13 μg GA por 100 ml de suspensión.

72. El implante de la reivindicación 67, en donde el agente gelificante comprende

hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa.

73. El implante de la reivindicación 67, en donde el tensoactivo comprende un polioxietileno sorbitán.

74. El implante de la reivindicación 67, en donde el agente crioprotector comprende D-manitol.

75. 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 40 μm a 80 μm ;
- 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.

76. El método de la reivindicación 75, en donde la solución comprende además un agente gelificante, un tensoactivo, un agente crioprotector, o un agente amortiguante.

77. El método de la reivindicación 75 que comprende además formar una suspensión del segundo polvo en un portador farmacéuticamente aceptable.

319
~~319~~

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 03-112937

Clasificación Internacional (IPC): A61K9/10; A61K45/00

Concepto Técnico No. 990

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/US02/20802

Fecha de Presentación Internal.

28-junio-2002

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción:

Folios: 86 a 181

(como se radicó inicialmente)

Folios 263 a 310

(modificación.)

1.2. Reivindicaciones:

Folios 182 a 200

(como se radicó inicialmente)

Folios 311 a 318

(modificación)

1.3. Dibujos:

Folios 201 a 205

como se radicó inicialmente

1.4. Rta. del Solicitante:

Folios: 256 a 260

1.5. Prioridad:

Folios: 1

Fecha: 29-06-2001,

País: México; número: PA/a2001/006732

2. Modificaciones ~~no~~ aceptadas (artículo 34 D.486)

Se aceptaron las modificaciones porque estas no ampliaron la protección divulgada en la solicitud inicial

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la prioridad para la materia contenida en la presente solicitud.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "IMPLANTES INYECTABLES BIODEGRADABLES Y MÉTODOS RELACIONADOS DE ELABORACIÓN Y USO". (folios 1 y 86)

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en: una agente de masa biodegradable, inyectable o implante destinado a uso en cirugía reconstructiva para restablecer la forma y/o función de tejidos suaves alterados.

Reivindicaciones 1- 74: Un implante

Reivindicaciones 75-77: Un método para hacer un implante.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de implantes que se degraden muy lentamente durante el tiempo, no origine reacciones alérgicas, rechazo, o infección; no requiera cirugía o remoción de residuos de daño o nódulos, no migre a los pulmones, riñones, hígado y otras partes del cuerpo con resultados deletéreos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un agente de masa biocompatible, biodegradable, inyectable o implante que contiene monómero de ácido glicólico y una suspensión de partículas de un polímero que contiene o unidades repetidas de ácido láctico.

La invención se catalogó según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC.) como: A61K9/10; A61K45/00.

4 De la solicitud de Patente

4.3 Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción cumple con los requisitos de claridad y divulgación completa de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

4.4 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio es claro y conciso y esta sustentado en forma suficiente por la descripción.

5 Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La solicitud sí cumple con el requisito de unidad de invención.

6 No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

Las reivindicaciones sí son invenciones.

7 Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

Las reivindicaciones si son patentables.

8 Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

La materia de las las reivindicaciones son invenciones.

9 Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

La solicitud no presenta oposiciones.

10 Determinación del Estado de la Técnica

Luego de consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica no se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud.

11. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 311 a 318) y un capítulo descriptivo corregido en respuesta al concepto técnico 2038, luego del estudio de estos documentos, esta oficina establece que las modificaciones no implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial y que por el contrario dichas modificaciones resuelven de manera satisfactoria las objeciones que se habían establecido respecto a la claridad de la solicitud, por lo cual estos documentos se aceptan para el estudio de patentabilidad.

El solicitante establece que la presencia de ácido glicólico en los implantes reivindicados proporciona las ventajas frente a los implantes conocidos en el estado de la técnica ya que no se presenta agregación antes y/o durante la aplicación ni taponan la jeringa gracias a las propiedades de flujo que proporciona el ácido glicólico. Luego del estudio de estos argumentos y de la información contenida en el capítulo descriptivo, esta oficina establece que las ventajas mencionadas le confieren el efecto técnico inesperado a la solicitud y el nivel inventivo requerido.

12. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

12.1 Novedad (artículo 16 D486)

La invención contenida en las reivindicaciones 1-77 es novedosa de acuerdo a lo estipulado en el art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

12.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Para las reivindicaciones 1 a 77 no se encontró dentro del estado de la técnica, tal como se estipula en el numeral 10, documento alguno que afecte el nivel inventivo. Por lo tanto la invención tiene nivel inventivo de acuerdo a lo estipulado en el art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

12.3 Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 77 sí tienen Aplicación Industrial.