



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0821046-2 B1

(22) Data do Depósito: 08/12/2008

(45) Data de Concessão: 04/04/2017



(54) Título: HIDROGEL COESIVO MONOFÁSICO BIODEGRADÁVEL, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DO MESMO, UTILIZAÇÃO DE UM HIDROGEL, E, KIT

(51) Int.Cl.: A61K 8/73; A61K 31/738; A61L 27/20; A61L 27/26; A61L 27/52

(30) Prioridade Unionista: 07/12/2007 FR 07 59641

(73) Titular(es): LABORATOIRES VIVACY

(72) Inventor(es): ESTELLE MARIE PIRON; GUY VITALLY

“HIDROGEL COESIVO MONOFÁSICO BIODEGRADÁVEL, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DO MESMO, UTILIZAÇÃO DE UM HIDROGEL, E, KIT”

A invenção refere-se ao campo de hidrogéis biodegradáveis reticulados que têm aplicações em estética, por exemplo, ou em medicina.

Entre as aplicações estéticas cita-se, por exemplo, o preenchimento das rímulas, rugas e defeitos cutâneos e o aumento dos volumes.

Entre as aplicações médicas cita-se, por exemplo, a injeção periuretal para o tratamento da incontinência urinária por insuficiência esfinteriana, a injeção pós-cirúrgica para evitar as adesões peritoneais notadamente; a injeção para substituição de líquidos biológicos deficientes (nas articulações notadamente para substituir o líquido sinovial deficiente), e a injeção após uma cirurgia de presbitia por incisões esclerais com um laser.

Em todas as aplicações, os hidrogéis utilizados devem apresentar propriedades otimizadas em termos de persistência *in vivo*, reologia e em termo de viscosidade para garantir uma boa “injetabilidade,” estes hidrogéis sendo aplicados por injeção através de agulhas de dimensões variáveis de acordo com as aplicações, mas que devem permanecer as mais finas possíveis a fim de minimizar as reações pós-injeção.

A otimização destas diferentes propriedades conduz a compromissos frequentemente pouco satisfatórios porque são às vezes incompatíveis. Com efeito, para aumentar a persistência *in vivo* convém aumentar a taxa de reticulação, mas aumentando-se a taxa de reticulação diminui-se necessariamente a “injetabilidade”.

Numerosas soluções foram propostas e entre estas se citam as composições à base de partículas permanentes ou muito lentamente biodegradáveis dispersadas em um vetor de injeção, por exemplo, as

partículas PMMA (polimetacrilato de metila) em um gel de colágeno (Artecoll), as partículas de hidrogel acrílico em um gel de hialuronato de sódio reticulado (Dermalive, Dermadeep), as partículas de ácido poliláctico ou de polilactídeo (PLA) em um vetor aquoso (New Fill, Sculptra, o PLA sendo reabsorvido em 1 a 4 anos em função do tamanho das partículas).

Estes implantes são sujeitos a controvérsia devido aos efeitos secundários potenciais devidos às partículas sólidas, sobretudo se elas não são redondas e se têm um caráter permanente. Entre as complicações referidas, podem-se citar as inflamações, os edemas e os granulomas.

Pode-se igualmente citar os implantes biodegradáveis à base de polissacarídeos reticulados ou não, essencialmente à base de hialuronato de sódio.

Para contornar estes inconvenientes, na maior parte dos documentos da técnica anterior, por exemplo, no pedido FR2865737 depositado por ANTEIS AS ou em FR2861734, depositado por CORNEAL Industrie AS, os produtos descritos são obtidos por uma reticulação efetuada sobre uma mistura de polímeros, para obter misturas apresentando as propriedades de persistência *in vivo*, reologia e de viscosidade desejados.

Uma outra solução é o recurso às redes polímeros interpenetradas IPN (Interpenetrant Polymer Network) ou redes polímeros semi-interpenetradas (semi IPN) que permitem otimizar as propriedades e obter composições apresentando as propriedades visadas como, por exemplo, no pedido WO 2005/061611 depositado por INNOMED que descreve composições de redes semi-interpenetradas de polissacarídeos obtidos por reticulação de pelo menos um polissacarídeo na presença de pelo menos outro polissacarídeo que não é submetido a uma reticulação, ou na patente US 24.893 depositada pelo MIT (Massachusetts Institute of Technology) que descreve composições formadas de pelo menos dois polissacarídeos que são

reticulados em seguida, por exemplo, por irradiação, os polímeros reticulados independentemente uns dos outros, mas sendo interpenetrados para formar IPN.

Composições bifásicas injetáveis também foram propostas. O
5 pedido de patente FR2733427 descreve composições que compreendem uma fase contínua e uma fase dispersada constituída de fragmentos insolúveis de um hidrogel. A fase contínua aquosa serve de veículo para a injeção dos fragmentos da fase dispersada.

No entanto estas diferentes soluções não são completamente
10 satisfatórias.

Com relação aos géis bifásicos, os inconvenientes em termos de reações secundárias foram descritos na literatura, e seu nível de injetabilidade é irregular devido ao tamanho das partículas, que pode ser difícil de controlar.

15 Além disso, os mecanismos principais implicados na degradação de géis de polissacarídeos reticulados são essencialmente de superfície e aleatórios, isto ainda mais sobre os produtos bifásicos apresentando uma superfície de degradação maior.

Com relação aos produtos obtidos por realização de uma
20 reticulação sobre uma mistura como as descritas no pedido FR 2.865.737 ou FR 2.861.734 ou IPNs ou semi IPNs, embora a sua perfeita monofase ou a interpenetração das redes garantam uma boa persistência *in vivo* e uma pequena ou nenhuma reação secundária, eles não permitem obter uma solução satisfatória porque a aplicação das reações de reticulação às vezes seletivas
25 sobre as misturas, notadamente de polímeros naturais, apresenta dificuldades técnicas devido, por exemplo, às variações de massa molecular. Estes produtos não permitem garantir uma reprodutibilidade perfeita das propriedades físicas de um lote ao outro, ocasionando uma industrialização

difícil.

A presente invenção permite resolver estes diferentes inconvenientes.

A presente invenção consiste em um hidrogel coesivo
5 monofásico biodegradável caracterizado em que ele é constituído de uma
mistura homogênea de x polímeros, idênticos ou diferentes, reticulados
previamente em sua interpenetração por mistura, sob a forma de hidrogel
monofásico, os referidos polímeros reticulados sendo insolúveis em água e
miscíveis entre si e x estando compreendido entre 2 e 5.

10 A coesividade e o caráter monofásico de um gel de acordo
com a invenção é entendida para significar a propriedade do referido gel de
conservar sua estabilidade e sua unidade sem possibilidade de separar os géis
constitutivos.

15 Entende-se por “mistura” uma justaposição de x polímeros
sem criação de ligação covalente entre os mesmos. Devido à presença de
grupamentos polares e o meio aquoso, interações criam-se entre os diferentes
polímeros, estas interações sendo do tipo ligações fracas de baixa energia
fazendo intervir forças como, por exemplo, pontes hidrogênio
intermoleculares ou mesmo ligações iônicas.

20 A mistura assim obtida apresenta propriedades comparáveis às
dos IPNs sem ser um IPN no sentido da definição de NUPAC, com efeito,
esta definição exclui as misturas de redes previamente reticuladas. Aqui,
porém, os géis previamente reticulados e coesivos misturam-se intimamente,
gerando ligações intercadeias fracas entre si.

25 Eles se tornam indissociáveis um do outro, gerando assim uma
rede de géis reticulados entrelaçados cuja coesividade é próxima da dos IPNs.

Tal produto apresenta as vantagens das redes IPN sem os
inconvenientes de aplicação dos mesmos e permite a utilização de uma taxa

de reticulação diferente para cada gel constitutivo (ou idêntico se os géis têm massas moleculares muito diferentes), criar redes mais ou menos densas antes da sua hidratação final e, após mistura, obter um produto cujas propriedades reológicas poderão “ser reguladas” por medida das propriedades dos diferentes géis constitutivos antes da mistura.

As reações de reticulação podem assim ser realizadas sobre polímeros isolados, assim evitando os problemas de seletividade.

A implementação é assim facilitada e permite responder às exigências finais utilizando ao mesmo tempo produtos naturais cujas propriedades, notadamente a massa molecular, podem variar de um lote ao outro.

Além disso, a aplicação das condições de reticulação é simples, cada gel sendo reticulado independentemente do outro.

A mistura assim obtida combinará as vantagens de cada um dos diferentes géis constitutivos minimizando os seus inconvenientes sem provocar os efeitos secundários observados com a utilização das composições à base de partículas.

Será observada uma otimização e uma sinergia nas propriedades resultantes tanto em termos de injetabilidade, como em termo de persistência.

A sinergia é obtida devido à otimização dos dois parâmetros que agem reciprocamente um sobre o outro, a baixa reticulação favorecendo a injetabilidade e desfavorecendo a persistência e a forte reticulação favorecendo a persistência e, ao contrário, desfavorecendo a injetabilidade.

As propriedades respectivas das redes completam-se, assim o gel de parâmetro elástico mais elevado vai induzir um aumento do parâmetro elástico do conjunto em comparação ao gel o menos reticulado. Por outro lado, para o injetabilidade, (ligada à viscosidade do produto), o gel de nível de

injetabilidade mais baixo vai permitir diminuir o nível de injetabilidade do conjunto. Otimizam-se, assim, as características da mistura final, com uma sinergia dos parâmetros elástico e viscoso das misturas obtidas, adaptáveis em função das proporções respectivas de cada um dos géis constitutivos, e da patologia visada.

É assim possível adaptar a viscosidade da mistura ajustando a proporção de cada um dos x polímeros. No caso de uma mistura final muito fluida, a adição de um polímero fortemente reticulado permitirá a obtenção de um nível de injetabilidade conveniente. Pelo contrário, no caso de uma mistura final muito viscosa, a adição de um polímero levemente reticulado permitirá diminuir a taxa de injetabilidade da combinação.

Assim, qualquer que seja a aplicação visada, a utilização de agulhas mais finas que as geralmente utilizadas permitirá diminuir as reações inflamatórias e traumatismos após a injeção.

As características sendo reprodutíveis, a persistência do gel será conhecida e previsível além dos fatores de variação inter-indivíduos e a reprodutibilidade das propriedades de injetabilidade permitirá um grande controle da ação e a eliminação de diversos efeitos secundários.

Um hidrogel, pela sua constituição, apresentará uma cinética de degradação função do número de géis misturados e das taxas de reticulação. Com efeito, a cinética de degradação é função de vários parâmetros: a taxa de reticulação, a concentração de polímero bem como a massa molecular dos polímeros utilizados quando da reticulação.

A cinética de degradação será retardada: com efeito, misturar de modo homogêneo os géis de graus de persistência variáveis permitirá reforçar a persistência global por um efeito de “diluição” das clivagens aleatórias do gel pelo intermediário quer dos radicais livres, quer das enzimas (hialuronidases, etc.) presentes na derme ou no líquido biológico substituído.

O produto acabado, assim fabricado, será, assim, mais persistente para níveis de injetabilidade equivalentes, enquanto permanecendo perfeitamente biodegradável.

5 A persistência será otimizada igualmente devido à interpenetração das redes, aumentando a densidade de reticulações ou de ligações químicas enquanto conservando a independência mecânica e química dos 2 a x géis reticulados. Assim o ataque aleatório dos radicais livres é estatisticamente menor em relação a um gel monofásico simples (apenas 1 rede, fragilização mais rápida das ligações em superfície, densidade menor de 10 ligações químicas). A acessibilidade ao núcleo do gel será também tornada muito mais difícil para as degradações enzimáticas ou via antígenos CD44. Além disso, a utilização de diferentes massas moleculares em cada gel monofásico previamente reticulado permitirá constituir redes de estrutura ou de malhas mais ou menos densas e assim reforçar ainda a persistência *in vivo*.

15 Em um modo de realização, o hidrogel de acordo com a invenção é caracterizado em que os polímeros são escolhidos entre os polissacarídeos.

Em um modo de realização, o hidrogel de acordo com a invenção é caracterizado em que os polímeros são escolhidos no grupo 20 consistindo de ácidos polilácticos e seus derivados, N-vinil pirrolidona, os ácidos polivinílicos, poliacrilamidas e os polímeros acrílicos e derivados biologicamente aceitáveis.

Os polissacarídeos são escolhidos no grupo constituído pelo ácido hialurônico, o queratano, a heparina, a celulose e os derivados de 25 celulose, o ácido algínico, a xantana, a carreganana, a quitosana, a condroitina e seus sais biologicamente aceitáveis.

Em um modo de realização pelo menos um dos x polissacarídeos é escolhido no grupo constituído pelo ácido hialurônico e seus

sais biologicamente aceitáveis.

Em um outro modo de realização, o hidrogel de acordo com a invenção é caracterizado em que pelo menos um dos x polissacarídeos é escolhido no grupo constituído pelos derivados de celulose e seus sais biologicamente aceitáveis.

Em um outro modo de realização, o hidrogel de acordo com a invenção é caracterizado em que pelo menos um dos x polissacarídeos é escolhido no grupo constituído pela condroitina e seus sais biologicamente aceitáveis.

Em um outro modo de realização, o hidrogel de acordo com a invenção é caracterizado em que pelo menos um dos x polissacarídeos é escolhido no grupo constituído pela quitosana e seus sais e derivados biologicamente aceitáveis.

Os polissacarídeos que podem ser empregados no hidrogel de acordo com a presente invenção são de qualquer tipo conhecido no domínio e preferivelmente são escolhidos entre os produzidos por fermentação bacteriana. Geralmente os polissacarídeos utilizáveis no quadro da presente invenção apresentam uma massa molecular MW compreendida entre cerca de 0,02 e cerca de 6 MDa, preferivelmente compreendida entre cerca de 0,04 e cerca de 4 MDa, preferivelmente ainda compreendida entre cerca de 0,05 e cerca de 3 MDa.

Prefere-se particularmente o ácido hialurônico e seus sais, em particular seus sais aceitáveis do ponto de vista fisiológico, como os sais de sódio, potássio, cálcio, com vantagem o sal de sódio.

São utilizados igualmente com vantagem a condroitina sulfato e seus sais e derivados celulósicos como hidroxipropilmetilcelulose ou carboximetilcelulose e as misturas de dois ou vários dos mesmos.

O hialuronato de sódio apresentando propriedades

particularmente vantajosas devido ao seu elevado recuo de utilização em injeção intradérmica, intra-articular, intraperitoneal, e outros, bem como devido às suas excelentes propriedades reológicas, os géis constitutivos do hidrogel de acordo com a invenção são preferivelmente à base de hialuronato de sódio.

Em um modo de realização, os x polímeros são idênticos.

Em um modo de realização, os x polímeros são diferentes.

Em um modo de realização, o hidrogel de acordo com a invenção é caracterizado em que x é igual a 2.

De acordo com um modo de realização particular, o primeiro dos x polissacarídeos é escolhido no grupo constituído pelo ácido hialurônico e seus sais, os derivados de celulose e seus sais e a xantana e o segundo é escolhido no grupo constituído pela condroitina sulfato e seus sais, a quitosana e seus sais e derivados, os derivados de celulose e seus sais e os ácidos algínicos. Em um outro modo de realização específico, o primeiro dos x polímeros é escolhido no grupo constituído pelo ácido hialurônico e seus sais, os derivados de celulose e seus sais e a xantana e o segundo é escolhidos no grupo constituído pelos ácidos polilácticos e seus derivados e os derivados acrílicos.

De acordo com um modo de realização, o primeiro dos x polímeros é escolhido no grupo do hialuronato de sódio e o segundo é escolhido no grupo constituído pela condroitina sulfato e seus sais, a quitosana e seus sais e derivados, os derivados de celulose e seus sais e os ácidos algínicos.

No hidrogel de acordo com a presente invenção, a relação ponderal entre o polissacarídeo fortemente reticulado e o polissacarídeo levemente reticulado pode variar em proporções muito elevadas, de acordo com a natureza dos polissacarídeos utilizados, suas taxas de reticulação

respectivas, e igualmente de acordo com as propriedades finais visadas.

5 Geralmente a proporção ponderal do gel de polissacarídeo fortemente reticulado no produto acabado está compreendida entre cerca de 0,1 e 99,9%, preferivelmente de 5 a 50% de gel 1 apresentando uma taxa de reticulação x1 e de 50 a 95% de gel 2 apresentando uma taxa de reticulação x2 ou ainda mais preferivelmente de 10 a 40% de gel 1 apresentando uma taxa de reticulação x1 e de 60 a 90% de gel 2 apresentando uma taxa de reticulação x2.

10 A invenção refere-se igualmente ao processo de preparação de um hidrogel biodegradável de acordo com a invenção; este processo compreende uma etapa de desenvolvimento de especificações fixando as propriedades reológicas visadas em função das aplicações.

15 Para a determinação da taxa de persistência, uma elasticidade é visada, esta resultante da taxa de reticulação e a determinação da injetabilidade, a viscosidade na taxa cisalhamento elevada ligada igualmente à taxa de reticulação é fixada, estes parâmetros dependendo dos produtos de partida, notadamente da sua massa molecular.

20 As taxas de reticulação sendo fixadas bem como as proporções respectivas dos géis constitutivos, o processo de preparação de um hidrogel coesivo monofásico biodegradável de acordo com a invenção é caracterizado em que ele compreende pelo menos as etapas:

- reticulação de um primeiro polímero a uma taxa de reticulação x1
- reticulação de um segundo polímero a uma taxa de reticulação x2
- interpenetração por mistura íntima de dois polímeros
- hidratação
- interpenetração final por mistura final após hidratação.

A hidratação é efetuada, por exemplo, por imersão em ou adição de uma solução isotônica tamponada.

De acordo com um modo de realização, o processo compreende, além disso, x etapas de reticulação dos x polímeros antes da
5 mistura dos x polímeros reticulados.

A hidratação é efetuada geralmente em um meio aquoso, por simples mistura da mistura de géis reticulados com uma solução aquosa, com vantagem fisiológica tamponada, de maneira a obter uma concentração final, variável em proporções muito elevadas, de acordo com a natureza dos
10 polissacarídeos utilizados, as suas taxas de reticulação respectivas, e igualmente de acordo com a utilização visada. A solução tamponada utilizável pode, por exemplo, ser uma solução fisiológica, osmolar apresentando um pH compreendido entre o 6,8 e cerca de 7,5.

Esta concentração final em polissacarídeos totais é
15 compreendida geralmente entre cerca de 5 e cerca de 100 mg/g, preferivelmente entre cerca de 5 e cerca de 50 mg/g, por exemplo, cerca de 20 mg/g hidrogel.

O processo da presente invenção permite assim obter um hidrogel coesivo monofásico biodegradável, injetável e de persistência longa.

20 No processo de preparação acima descrito, as duas etapas de reticulação são realizadas em um meio cujo valor de pH é idêntico ou diferente. Cada uma destas etapas pode ser efetuada em meio ácido ou básico, preferivelmente em meio básico, por exemplo, a um pH compreendido entre 8 e 14, preferivelmente entre 8 e 13.

25 As reações de reticulação empregadas no processo da invenção são reações bem conhecidas do versado da arte. Para cada polissacarídeo e/ou agente reticulante, o versado da arte poderá desenvolver e otimizar as condições de reticulações em função do polissacarídeo e do agente

reticulante: taxa de reticulação, temperatura, pH. Contudo é precisado que as etapas de reticulação são realizadas a pH constante, quer ácido, quer básico, como indicado previamente.

Os agentes reticulantes que intervêm nas etapas de reticulação
5 são geralmente reticulantes bi- ou polifuncionais de diferentes tipos, e podem, por exemplo, ser escolhidos entre o DVS (divinilsulfona) em meio alcalino (ver US 4.582.865), os epóxi bi- ou polifuncionais (ver US 4.716.154), carbodiimidas, formaldeído (ver GB 2.151.244).

Preferem-se, em particular, os agentes de tipo bi- ou poli-
10 epóxidos, as reações sendo feitas em meio básico para gerar ligações éter com as funções - OH do polissacarídeo, ou em meio ácido o que dá lugar a ligações de tipo éster. O pedido de patente WO 2000/46253 utiliza sucessivamente estas duas condições de pH a fim de otimizar a reticulação do polissacarídeo. Prefere-se, contudo, realizar as reações de reticulação em
15 condições de pH básico, dado que, em meio aquoso, as ligações éster, obtidas em meio ácido, são geralmente mais lábeis que as ligações éter, obtidas em meio básico.

A título de agente reticulante, pode-se utilizar um epóxido ou os seus derivados, e notadamente o 1,4-butanodioldiglicidil éter (BDDE), o
20 diepoxi-octano ou 1,2-bis- (2,3-epóxipropil) - 2,3-etileno. Prefere-se particularmente utilizar 1,4- butanodioldiglicidil éter (BDDE) para cada uma das etapas de reticulação.

Deve ser compreendido que cada uma das etapas de reticulação pode ser efetuada com um ou vários agentes reticulantes, estes
25 podendo ser idênticos ou diferentes em uma ou outra das etapas, nas condições de pH indicadas acima.

Após cada uma das etapas de reticulação, os polissacarídeos podem ser com vantagem purificados, de acordo com técnicas clássicas de

purificação (por exemplo, por lavagem por fluxo de água contínuo, banhos de diálise, e outro), a fim de eliminar o agente de reticulação residual não tendo reagido.

Além disso, as etapas de reticulação podem com vantagem ser seguidas por uma etapa de neutralização (isto é até um valor de pH de cerca de 7), por exemplo, por adição de uma quantidade apropriada de ácido clorídrico 1 N.

No hidrogel de acordo com a invenção, os x polímeros apresentam taxas de reticulação diferentes, pelo menos um dos x polímeros apresentando uma taxa de reticulação x_1 e pelo menos um dos x polímeros apresentando uma taxa de reticulação x_2 e x_1 superiores a x_2 .

Em um modo de realização em hidrogel de acordo com a invenção, os x polímeros apresentam taxas de reticulação idênticas. Entende-se que os polímeros podem ter massas moleculares diferentes.

Em um modo de realização x_1 e x_2 estão compreendidos entre 0,02 e 0,4 e preferivelmente entre 0,08 e 0,2.

Na conclusão da reticulação, pode ser vantajoso neutralizar o gel obtido, de acordo com os processos padrões conhecidos no domínio, e, por exemplo, por adição de ácido quando a reticulação é conduzida em meio básico, e por adição de uma base, quando a reticulação é conduzida em meio ácido.

A mistura obtida proveniente do processo pode ser submetida eventualmente a uma etapa de hidratação complementar, a fim de obter um gel sob a forma de hidrogel injetável, adaptado às aplicações visadas.

A invenção refere-se à utilização de um hidrogel de acordo com a invenção, para a formulação de uma composição de viscosuplementação.

A invenção refere-se à utilização de um hidrogel de acordo

com a invenção, para a formulação de uma composição para preenchimento de rugas.

As aplicações visadas são mais particularmente as aplicações geralmente observadas no âmbito dos viscoelásticos injetáveis de polissacarídeos utilizados ou potencialmente utilizáveis nas patologias ou tratamentos seguintes:

- injeções estéticas: preenchimento de rugas, defeitos cutâneos ou para volume (bochechas, queixos, lábios);

- tratamento da artrose, injeção na articulação em substituição ou complemento do líquido sinovial deficiente;

- injeção periuretral para o tratamento da incontinência urinária por insuficiência esfinteriana;

- injeção pós-cirúrgica para evitar as adesões peritoneais notadamente;

- injeção após uma cirurgia de presbitia por incisões esclerais com laser;

- injeção na cavidade vítrea.

Mais particularmente, em cirurgia estética, em função das suas propriedades viscoelásticas e de persistência, o hidrogel de acordo com a invenção poderá ser utilizado:

- para o preenchimento de rugas finas, médias ou profundas, e ser injetado com agulhas de diâmetro fino (calibre 27, por exemplo);

- como formador de volume com uma injeção por agulhas de diâmetro maior, de calibre 22 a 26, por exemplo, e mais longas (30 a 40 mm, por exemplo); neste caso, o seu caráter coesivo permitirá garantir a sua manutenção ao lugar da injeção.

O hidrogel de acordo com a invenção encontra igualmente uma aplicação importante em cirurgia articular e em cirurgia dental para o

preenchimento das bolsas parodontais, por exemplo.

Estes exemplos de utilização não são de nenhum modo limitantes, o hidrogel de acordo com a presente invenção sendo mais amplamente previsto para:

- 5 - preencher volumes;
- gerar espaços no seio de alguns tecidos, favorecendo assim o seu funcionamento ótimo;
- substituir líquidos fisiológicos deficientes.

10 O hidrogel de acordo com a invenção pode igualmente encontrar uma aplicação completamente interessante como matriz de liberação de um (ou vários) princípio (s) ativo (s) previamente dispersado(s) (s) em seu núcleo. Por princípio ativo entende-se qualquer produto ativo no plano farmacológico: princípio ativo medicamentoso, antioxidante (sorbitol, manitol...), antisséptico, anti-inflamatório, anestésicos locais (lidocaína...)
15 etc.

 De maneira prática, o hidrogel de acordo com a invenção, preferivelmente após purificação e hidratação em hidrogel, pode ser condicionado, por exemplo, em seringas, e esterilizado de acordo com qualquer meio conhecido em si (por exemplo, por autoclave) para
20 comercialização e/ou utilização direta.

 De acordo com outro aspecto, a presente invenção refere-se a um kit que compreende o hidrogel de acordo com a invenção, acondicionado em seringa estéril.

 As características dos géis de acordo com a invenção são
25 destacadas nos exemplos seguintes.

Exemplos

Taxa de reticulação:

As taxas de reticulação x nos exemplos que seguem são

definidas:

x = número de moles de reticulante introduzido no meio reacional/número total de unidades dissacarídeas introduzidas no meio reacional.

Exemplo 1

5 Reticulação de Gel 1

Etapa a): Hidratação de fibras de hialuronato de sódio sob a forma de um gel não reticulado

Fibras de hialuronato de sódio de qualidade injetável (1 g; massa molecular: cerca de 2,7 MDa); são pesadas em um recipiente. Uma
10 solução aquosa de hidróxido de sódio a 1% na água (7,4 g) é adicionada, o todo homogeneizado durante cerca de 1 hora com espátula, em temperatura ambiente e 900 mm Hg.

Etapa b): Reticulação

BDDE (65 mg) é adicionado ao gel de hialuronato de sódio
15 (NaHA) não reticulado obtido na etapa precedente, o todo homogeneizado com espátula durante cerca de 30 minutos em temperatura ambiente. O conjunto é colocado em seguida em banho-maria a 50°C durante 2h20 a fim de obter uma taxa de reticulação x_1 de cerca de 0,14.

Etapa c): Neutralização, purificação

20 O gel final reticulado é neutralizado em seguida por adição de HCl 1 N, e colocado em um banho de tampão fosfato para estabilizar o pH e permitir a sua hidratação, ou intumescimento até a 30 mg/g de HA. Obtém-se assim um hidrogel de NaHa reticulado pela via classicamente utilizada: G1 de concentração em HA cerca de 30 mg/g.

25 Uma parte do gel é conservada a esta concentração, outra é diluída por adição de tampão fosfato para obter 20mg/g de HA ao final, Este gel é em seguida homogeneizado antes de ser colocado em seringas que são esterilizadas por autoclave: seringas estéreis de gel G1 a 20 mg/g.

Reticulação de Gel 2

Etapa a): Hidratação das fibras de hialuronato de sódio sob forma de gel não reticulado.

5 Fibras de hialuronato de sódio de qualidade injetável (1 g, massa molecular: cerca de 1,5 MDa) são pesadas e previamente secadas em um recipiente. Uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 1% em água (6,3 g) é adicionada, o todo é homogeneizado durante cerca de 1 h com espátula, em temperatura ambiente e 900 mm Hg.

Etapa b) Reticulação

10 BDDE (43 mg) é adicionado ao gel de hialuronato de sódio (NaHA) não reticulado obtido na etapa precedente, o todo homogeneizado com espátula em temperatura ambiente e pressão atmosférica durante cerca de 30 min. O conjunto é em seguida colocado em banho Maria a 50°C durante 2 h20, a fim de obter uma taxa de reticulação x2 de cerca de 0,09.

Etapa c): Neutralização, purificação

15 O gel final reticulado é em seguida neutralizado por adição de HCl 1N, e colocado em um banho de tampão fosfato para estabilizar o pH e permitir sua hidratação, ou intumescimento até 30 mg/g de HA. Obtém-se, assim, um hidrogel de NaHA reticulado por via classicamente utilizada. G2
20 de concentração em HA cerca de 30 mg/g.

Exemplo 2:

Mistura/interpenetração do gel 1 e gel 2 em proporção 10% G1 - 90% G2

Misturas/interpenetração dos géis G1 e G2 a 10% - 90%

25 18g de gel G2 a 30 mg/g são pesados, e 2 g de gel G1 obtido em fim de etapa c) precedente (G1 a 30 mg/g) são adicionados. 10 g de tampão fosfato são adicionados e os 2 géis são colocados sob agitação mecânica lenta durante 1 h sob pressão hiperbárica.

A mistura assim obtida é um gel homogêneo a 20mg/g de HA, composto de 2 redes interpenetradas, este gel então é acondicionado em seringas e autoclave.

Exemplo 3

Mistura/interpenetração dos Géis 1 e 2 em proporção 50% - 50%.

Os géis obtidos em fim de etapa c) de cada exemplo acima: gel 1 reticulado a x1 cerca de 0,14 e G2 reticulado x2 cerca de 0,09, todos os dois de concentração de cerca de 30 mg/g de HA são pesados: 10 g de G1 + 10g de G2.

10g de tampão fosfato são adicionados igualmente e os 2 géis são colocados sob agitação mecânica lento durante 1 h sob pressão hiperbárica.

A mistura assim obtida é um gel homogêneo a 20mg/g de HA, composto de 2 redes interpenetradas, este gel então é acondicionado em seringas e autoclave.

Exemplo 4

Caracterização dos géis dos exemplos 1 e 2:

- gel G1 reticulado a x1,
- mistura 10% G1 e 90% G2 reticulado a x2,
- mistura 50% G1 e 50% G2,

estes 3 produtos finais estando todos os 3 a uma concentração final de 20mg/g em HA.

Caracterização da força de extrusão ou “injetabilidade”:

Este teste é realizado sobre os géis acondicionados em seringas e esterilizados, com agulhas 27G1/2, sobre um banco de tração com uma velocidade de compressão de 13 mm/min. Os resultados das forças de extrusão cada um dos exemplos 1, 2 e 3 são dados na tabela abaixo:

Gel testado	Injetabilidade (N)
Gel 1	37
10% Gel 1 + 90% Gel 2	21
50% Gel 1 + 50% Gel 2	31

Observa-se efetivamente uma injetabilidade mais baixa das redes interpenetradas de géis reticulados em relação ao gel G1 sozinho.

Teste de degradação

Estes diferentes géis foram caracterizados igualmente por um teste de degradação *in vitro* em temperatura. Este teste permite simular a persistência ulterior *in vivo* dos géis injetados de modo intra-dérmico. O teste de persistência foi desenvolvido com base na descrição da patente FR2861734. Os géis foram todos colocados em estufa a 93°C durante 14h, 24 h e 48h, com caracterização da elasticidade após cada tempo. As curvas de tendência dos resultados de degradação destes diferentes géis que permitem em seguida avaliar a meia-vida destes diferentes géis (duração necessária para ter $G' = G' O/2$, em horas), com $G' O$ = elasticidade a W do gel caracterizado. Os tempos de meia-vida obtidos são dados igualmente na tabela abaixo.

Gel testado	1/2 vida (horas)
Gel 1	19
10% Gel 1 + 90% Gel 2	22,5
50% Gel 1 + 50% Gel 2	20,5

Observa-se uma degradação maior para o gel 1 sozinho em comparação às duas redes interpenetradas de géis previamente reticulados.

Assim, para uma injetabilidade inferior e, assim, um melhor controle da ação cirúrgica, os tempos meia-vida das redes interpenetradas de géis obtidos de acordo com a invenção são mais longos, garantindo um tempo de persistência *in vivo* superior.

Exemplo 5

A fim de verificar a coesividade e o caráter monofásico dos hidrogéis de acordo com a invenção, dos testes de centrifugação manual de 3 vezes de 5 minutos foram realizados sobre as misturas 10/90 e 50/50 a 20 mg/g de NaHA obtidas aos exemplos precedentes.

Em comparação, um produto de tipo “bifásico”, como descrito na técnica anterior foi realizado seguindo o modo operacional da patente EP0466300 com 50% de partículas de NaHA reticulados, dispersadas em 50% de viscoso de NaHA não reticulado, as 2 fases tendo sido previamente hidratadas em um tampão fosfato, a 20 mg/g de NaHA.

Os produtos de acordo com a invenção obtidos nos exemplos precedentes não mostram nenhuma decantação, o produto se for ejetado após as centrifugações, apresenta sempre um aspecto homogêneo.

Por outro lado, o produto de tipo “bifásico” após centrifugação mostra partículas decantadas no fundo da seringa. Se for ejetado o produto da seringa, o viscoso sai em primeiro lugar, em seguida as partículas que não têm nenhuma coesividade entre elas, aglomeradas no fundo da seringa, e que tornam a injetabilidade particularmente difícil.

Exemplo 6

Mistura/interpenetração dos géis G1 e G2 do exemplo 1, para obtenção ao final de géis e misturas de géis a uma concentração de 25,5 mg/g de acordo com o processo descrito no exemplo 2 com ajuste das concentrações em NaHA por adição de tampão fosfato, nas proporções seguintes:

Gel tipo IPN 1: 70% Gel 1 ret. x1 + 30% Gel 2 ret. x2

Gel tipo IPN 2: 50% Gel 1 ret. x1 + 50% Gel 2 ret. x2

Gel tipo IPN 3: 30% Gel 1 ret. x1 + 70% Gel 2 ret. x2

Estes géis são então acondicionados em seringas e esterilizados

por autoclave.

Caracterização da força de extrusão e a elasticidade destes géis tipo IPN e o Gel 1 reticulado a x1 e levado a uma concentração em NaHa de 25,5 mg/g:

5 A força de extrusão é caracterizada sobre banco de tração Mecmesin sob velocidade de compressão 50 mm/min com agulhas 23G1%, os resultados são dados na tabela abaixo.

A elasticidade é caracterizada sobre Reômetro TA Instruments AR 2000 Ex, em oscilação a 25°C, o valor da elasticidade sendo revelado a
10 uma frequência de 1 Hz, os resultados sendo dados na tabela abaixo.

	Gel 1 a 25,5 mg/g	Gel 1 inter- penetrante 25,5 mg/g	Gel 2 inter-- penetrante 25,5 mg/g	Gel 3 inter- penetrante 25,5 mg/g
Força extrusão (N) Agulha 3G1¼ Taxa 50 mm/min	63	61	61	57
Elasticidade: G' (Pa) a 1 Hz	200	225	244	265

Observa-se sobre os 3 géis interpenetrados: forças de extrusão bastante próximas, mas muito inferiores ao gel 1, para elasticidades que crescem. Assim, a utilização desta técnica de interpenetração de géis reticulados permite obter produtos acabados de reologia variável: elasticidade
15 crescente (portanto, um melhor efeito formador de volume e uma persistência esperada superior) para níveis de injetabilidade mais baixos.

Exemplo 7

Síntese de gel 3: Um gel é sintetizado seguindo o protocolo/condições operacionais do exemplo 1, Gel 1:

20 Etapa a): Hidratação de fibras de hialuronato de sódio sob a forma de gel não reticulado

Esta etapa é idêntica à etapa a) de síntese do gel 1 exemplo 1.

Etapa b): Reticulação do gelo

Esta etapa é idêntica à etapa b) de síntese do gel 1 do exemplo 1, com 81 mg de BDDE. Obtém um Gel 3 de taxa de reticulação x3 de cerca de 0,17.

5 Etapa c): Neutralização, purificação

Esta etapa é idêntica à etapa c) de síntese do Gel 1 do exemplo 1, para obter um gel G3 de concentração em HA de cerca de 30 mg/g.

Uma parte do gel é conservada a esta concentração, a outra é diluída por adição de tampão fosfato para obter 24 mg/g de HA ao final, este
10 gel PE em seguida homogeneizado antes de ser colocado em seringas que são esterilizadas por autoclave: seringas estéreis de gel G3 a 24 mg/g.

Interpenetração Gel 1/Gel 3 em proporções 80/20:

16g de gel G1 a 30 mg/g são pesados, e 4 g de gel G3 a 30 mg/g obtidos em fim de etapa c) precedente são adicionados. 5 g de tampão
15 fosfato são adicionados e os 2 géis são colocados sob agitação mecânica lenta durante 1 h.

A mistura assim obtida é um gel homogêneo a 24 mg/g de HA, composto de 2 redes interpenetradas, este gel então é acondicionado seringas e autoclave.

20 Caracterização dos géis e géis interpenetrados descritos acima:

- o gel 3 com uma taxa de reticulação x3, a 24 mg/g,
- o gel 1 com uma taxa de reticulação x1 e previamente levado a 24 mg/g, acondicionado seringas e esterilizado,
- e a mistura de géis interpenetrados 80% Gel 1 + 20% Gel 3, a
25 24 mg/g.

Estes géis são caracterizados em força de extrusão. Os testes estão realizados com agulhas 27G1/2, sobre um banco de tração Mecmesim com uma velocidade de compressão de 13 mm/min. Os resultados das forças

de extrusão de cada um destes géis são dados na tabela abaixo.

Estes géis são caracterizados igualmente pelo teste de degradação *in vitro* na temperatura descrita no exemplo 4. Os tempos de meia-vida obtidos são dados igualmente na tabela abaixo.

	Força de extrusão (N) Agulha 27G1/2 - 13 mm/min	1/2 vida (horas)
Gel 1 - x1 - 24 mg/g	27	17
Gel 3 - x3 - 24 mg/g	30	21
80% Gel 1/20% Gel 3 - 24 mg/g	23	20.5

5 Assim, observa-se uma persistência equivalente dos géis interpenetrados e o gel 3 reticulado na taxa a mais elevada x3, isto para um nível de injetabilidade inferior destes géis interpenetrados

Exemplo 8

10 Síntese de 3 géis reticulados monofásicos de acordo com os exemplos 1 e 2:

• Gel 4:

15 Etapa a): idêntica à etapa a) de síntese do gel 1 do exemplo 1 com 1 g de HA de massa molecular de cerca de 2,7 MDa e de 6,8 g de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 1% na água. As condições de homogeneização são as mesmas que no exemplo 1.

Etapa b): Reticulação: idêntica à etapa b) de síntese do gel 1 do exemplo 1 com 62 mg de BDDE. O conjunto é levado ao banho-maria a 50°C durante 3 horas, para obter uma taxa de reticulação x4 de cerca de 0,13.

20 Etapa c): Neutralização, purificação: idêntica à etapa c) de síntese do gel 1 do exemplo 1 para obter um gel 4 com 30 mg/g. Uma parte do gel é conservada a esta concentração, a outra é diluída por adição de tampão fosfato para obter 24 mg/g de HA ao final, este gel sendo homogeneizado em seguida antes de ser colocado em seringas que são esterilizadas por autoclave: seringas estéreis de gel G4 a 24 mg/g.

• Gel 5:

Etapa a): idêntica à etapa a) de síntese do gel 4.

Etapa b): Reticulação: idêntica à etapa b) de síntese do gel 4 com 80 mg de BDDE. O conjunto é levado ao banho-maria a 50°C durante 3 horas, para obter uma taxa de reticulação x5 de cerca de 0,17.

Etapa c): Neutralização, purificação: idêntica à etapa c) de síntese do gel 4 para obter um gel 5 a 30 mg/g. Uma parte do gel é conservada a esta concentração, a outra é diluída por adição de tampão fosfato para obter 24mg/g de HA ao final, este gel sendo homogeneizado em seguida antes de ser colocado em seringas que são esterilizadas por autoclave: seringas estéreis de gel G5 a 24 mg/g.

• Gel 6:

Etapa a): Idêntica à etapa a) de síntese do gel 2 do exemplo 1 com 1 g de hialuronato de sódio de massa molecular de cerca de 1,3 MDa e de 5,7 g de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 1% na água.

Etapa b): Reticulação

Idêntica à etapa c) do exemplo 1 com 41 mg de BDDE. O conjunto é levado ao banho-maria a 50°C durante 3 horas, para obter uma taxa de reticulação x6 de cerca de 0,09.

Etapa c): Neutralização, purificação

Idêntica à etapa c) de síntese do gel 5 precedente para obter um gel 6 a 30 mg/g. Uma parte do gel é conservada a esta concentração, a outra é diluída por adição de tampão fosfato para obter 24 mg/g de HA ao final, este gel sendo homogeneizado em seguida antes de ser colocado em seringas que são esterilizadas por autoclave: seringas estéreis de gel G6 a 24 mg/g.

Interpenetração dos géis 4, 5 e 6 (proporções respectivas: 25%, 5%, 70%)

5 g de gel G4 a 30 mg/g são pesados, 1 g de gel G5 a 30 mg/g, depois 14 g de gel G6 a 30 mg/g. 5 g de tampão fosfato são adicionados e os 3 géis são colocados sob agitação mecânica lenta durante 1 h. Obtém-se assim um gel final G7 monofásico a 24 mg/g de hialuronato de sódio composto de 3 géis reticulados monofásicos interpenetrados.

Caracterização da elasticidade e da força de extrusão dos 3 géis clássicos e da mistura interpenetrada:

De acordo com os métodos descritos nos exemplos precedentes.

	Gel 4 24 mg/g	Gel 5 24/mg	Gel 6 24 mg/g	Gel G7 (interpenetrante 4, 5 e 6) 24 mg/g
Força extrusão (N) Agulha 23G1¼ Taxa 3 mm/min	31	38	18	16
Elasticidade: G'(Pa) at 1 Hz	245	415	186	224

O gel G7 composto da interpenetração dos 3 géis reticulados (G4, G5 e G6) apresenta a força de extrusão mais baixa, isto para um valor de elasticidade superior de cerca de 20% ao do gel G6 de nível de injetabilidade próximo, mas levemente superior.

Sua elasticidade é inferior de 10% apenas em relação à do gel 4 cujo nível de injetabilidade é superior em mais de 40%.

Nota-se efetivamente o interesse destes géis interpenetrados.

Exemplo 9

Interpenetração de géis HA reticulado e CMC (carboximetil celulose) reticulado

- Gel reticulado de CMC: gel G8

Etapas a): Hidratação da CMC Na sob a forma de gel não reticulado

1 g de carboximetil celulose de sódio de viscosidade intrínseca (fornecida por SIGMA) é pesado em um recipiente. Uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 1% na água (7,3 g) é adicionada, o todo homogeneizado durante cerca de 90 minutos com espátula, em temperatura ambiente e 900 mm Hg.

Etapa b): Reticulação

BDDE (37 mg) é adicionado ao gel CMC não reticulado obtido na etapa precedente, o todo sendo homogeneizado com espátula durante cerca de 30 minutos em temperatura ambiente. O conjunto é em seguida colocado em banho-maria a 50°C durante 3 h a fim de obter uma taxa de reticulação X8 de cerca de 0,19.

Etapa c): Neutralização, purificação

O gel final reticulado é neutralizado em seguida por adição de HCl 1 N, e colocado em um banho de tampão fosfato para estabilizar o pH e permitir a sua hidratação, ou intumescimento até 45 mg/g de CMC. Obtém-se assim um hidrogel de CMC Na reticulado pela via classicamente utilizada: G8 de concentração em CMC cerca de 45 mg/g.

• Interpenetração gel G1 de HA e gel G8 de CMC

O gel G1 de HA reticulado a uma taxa de 0,14, a uma concentração de 30 mg/g é adicionado em diversas proporções ao gel G8 de CMC Na reticulado, tampão fosfato é adicionado para ajustar as concentrações finais a 26 mg/g em HA e 37 mg/g em CMC, os 2 géis são colocados sob agitação mecânica lenta com o tampão fosfato durante 1 hora sob pressão hiperbárica. Obtém-se assim 3 géis interpenetrados tais como foi descrito abaixo:

Gel 9: 30% G1 + 70% G8

Gel 10: 50% G1 + 50% G8

Gel 11: 70% G1 + 30% G8

Estes 3 géis interpenetrados são em seguida acondicionados em seringas e caracterizados em reologia (módulo elástico G') e injetabilidade sob uma velocidade 13 mm/min com agulhas 27G1/2. Os géis G1 e G8 são ajustados igualmente às concentrações de 26 mg/g para G1 e 37 mg/g para G8 a fim de comparar os mesmos com os 3 géis interpenetrados.

Os resultados das caracterizações são agrupados na tabela abaixo.

	G1 (HA reticulado, 26 mg/g)	G8 (CMC reticulado, 37 mg/g)	G9 gel inter penetrante 30%G1+ 70%G8	G10 gel inter penetrante 50%G1+ 50%G8	G11 gel inter penetrante 70%G1+ 30%G8
Módulo elástico G' a 1 Hz (Pa)	235	265	240	243	264
Injetabilidade agulha 27G1/2 (N)	33	18	18	12	16

Observa-se um módulo elástico quase constante dos 5 géis interpenetrados ou não, mas com níveis de injetabilidade mais baixos para os géis interpenetrados que para cada gel reticulado independente, com um efeito de sinergia grande sobre a mistura 50/50 (Gel 10).

REIVINDICAÇÕES

1. Hidrogel coesivo monofásico biodegradável, caracterizado em que:

- ele é constituído por uma mistura homogênea de x polímeros, idênticos ou diferentes, reticulados em um forma de hidrogel monofásico, previamente em sua interpenetração por misturar intimamente gerando ligações intercadeias fracas entre os polímeros, os referidos polímeros reticulados sendo insolúveis em água e miscíveis entre si,

- x estando compreendido entre 2 e 5; e

- o x polímeros sendo indissociáveis.

2. Hidrogel de acordo com a reivindicação 1, caracterizado em que os x polímeros apresentam taxas de reticulação diferentes, pelo menos um dos x polímeros apresentando uma taxa de reticulação x_1 e pelo menos um dos x polímeros apresentando uma taxa de reticulação x_2 , x_1 sendo superior ou igual a x_2 .

3. Hidrogel de acordo com a reivindicação 1, caracterizado em que os x polímeros apresentam taxas de reticulação idênticas.

4. Hidrogel de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado em que os polímeros são escolhidos entre os polissacarídeos.

5. Hidrogel de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado em que os polissacarídeos são escolhidos no grupo consistindo no ácido hialurônico, o queratano, a heparina, a celulose e os derivados de celulose, o ácido algínico, a xantana, carragenano, a quitosana e a condroitina e seus sais biologicamente aceitáveis.

6. Hidrogel de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado em que os x- polissacarídeos são escolhidos no grupo consistindo no ácido hialurônico e seus sais biologicamente aceitáveis.

7. Hidrogel de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 5, caracterizado em que pelo menos um dos x polissacarídeos é escolhido no grupo consistindo nos derivados de celulose e seus sais biologicamente aceitáveis.

5 8. Hidrogel de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado em que pelo menos um dos x polissacarídeos é escolhido no grupo consistindo na condroitina e seus sais biologicamente aceitáveis.

9. Hidrogel de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado em que pelo menos um dos x polissacarídeos é escolhido no grupo consistindo na quitosana e seus sais biologicamente aceitáveis.

10 10. Hidrogel de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado em que x é igual a 2.

11. Hidrogel de acordo com a reivindicação 10, caracterizado em que o primeiro dos x polímeros é o ácido hialurônico e o segundo é escolhido no grupo consistindo na condroitina sulfato e seus sais, a quitosana e seus sais e derivados, os derivados de celulose e seus sais e os ácidos algínicos.

12. Hidrogel de acordo com a reivindicação 10, caracterizado em que o primeiro dos x polissacarídeos é escolhido no grupo consistindo no ácido hialurônico e seus sais, os derivados de celulose e seus sais e a xantana e o segundo é escolhido no grupo consistindo na condroitina sulfato e seus sais, a quitosana e seus sais e derivados, os derivados de celulose e seus sais e os ácidos algínicos.

13. Hidrogel de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizado em que ele pode compreender um ou vários princípio(s) ativo(s) escolhido(s) entre os antioxidantes, os antissépticos, os anti-inflamatórios e os anestésicos locais, sozinhos ou em combinação.

14. Hidrogel de acordo com a reivindicação 13, caracterizado em que os antioxidantes são escolhidos entre o manitol e o sorbitol, sozinho

ou em combinação.

15. Hidrogel de acordo com a reivindicação 13, caracterizado em que o anestésico local é lidocaína.

16. Processo de preparação de um hidrogel coesivo
5 monofásico biodegradável conforme definido nas reivindicações de 1 a 15, caracterizado em que ele compreende pelo menos as etapas de:

- reticulação de um primeiro polímero a uma taxa de reticulação x1,

- reticulação de um segundo polímero a uma taxa de
10 reticulação x2,

- interpenetração por mistura íntima de dois polímeros,

- hidratação,

- interpenetração final por mistura final após hidratação.

17. Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado
15 em que ele compreende, por outro lado, x etapas de reticulação dos x polímeros antes da mistura dos x polímeros reticulados.

18. Processo de acordo com um das reivindicações 16 e 17, caracterizado em que as reticulações são efetuadas por ação de um agente reticulante polifuncional, escolhido a partir do grupo consistindo nos epóxi bi-
20 ou poli- funcionais, divinil sulfona, carbodiimidas ou formaldeído.

19. Processo de acordo com uma das reivindicações 16 a 18, caracterizado em que os agentes reticulantes empregados nas etapas de reticulação são idênticos ou diferentes.

20. Processo de acordo com uma das reivindicações 16 a 19, caracterizado
25 em que a taxa de reticulação x1 é superior ou igual à taxa de reticulação x2.

21. Processo de acordo com uma das reivindicações 16 a 20, caracterizado em que as taxas de reticulação estão compreendidas entre 0,02 e

0,4, preferivelmente, entre 0,08 e 0,2.

22. Utilização de um hidrogel conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizada pelo fato de ser para a formulação de uma composição de viscosuplementação.

5 23. Utilização de um hidrogel conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizada pelo fato de ser para a formulação de uma composição para preenchimento rugas.

24. Kit caracterizado pelo fato de compreender um hidrogel conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14,
10 acondicionado em uma seringa estéril.