



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

(11) PI 0708157-0 B1



* B R P I 0 7 0 8 1 5 7 B 1 *

(22) Data do Depósito: 21/02/2007

(45) Data de Concessão: 17/05/2016
(RPI 2367)

(54) Título: BIOMATERIAL E IMPLANTE INJETÁVEL DO MESMO, MÉTODO DE PREPARAÇÃO E USO

(51) Int.Cl.: A61K 8/73; A61K 8/02; A61K 8/04; A61Q 19/00; A61Q 19/08; A61L 27/52

(30) Prioridade Unionista: 24/02/2006 FR 06 01657

(73) Titular(es): CUTANEA LIFE SCIENCES, INC.

(72) Inventor(es): ELISABETH LAUGIER, FRANK GOUCHE, BERNARD GRANDMONTAGNE

**BIOMATERIAL E IMPLANTE INJETÁVEL DO MESMO, MÉTODO DE
PREPARAÇÃO E USO**

A presente invenção reivindica prioridade para FR 06 01657, depositada em 24 de fevereiro de 2006, cujo teor 5 é pela presente incorporada a título de referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se ao campo de biomateriais para implantação no corpo humano ou animal. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a um 10 biomaterial implantável, que pode compreender quitina e/ou quitosana. O biomaterial da presente invenção pode estar na forma de um gel, e pode ser injetado, em particular pela via subcutânea ou intradérmica, para formar um implante. Esse implante tem o benefício de ser bioreabsorvível.

15 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os especialistas no campo estão familiarizados com vários implantes injetáveis. Por exemplo, géis de silicone (ou óleos de silicone) são bem conhecidos, porém esses géis têm a inconveniência de não serem 20 biodegradáveis. Além disso, silicone é freqüentemente a causa de inflamação crônica, formação de granuloma e mesmo reações alérgicas retardadas. Suspensões de colágeno têm sido também amplamente usadas durante os últimos dez anos. Entretanto, colágeno é geralmente de origem bovina, o que é 25 indesejável para a saúde e geralmente sujeito a exigências reguladoras adicionais. As tentativas para reimplantar células adiposas retiradas dos próprios pacientes são também relatadas. Entretanto, a duração do efeito de preenchimento é geralmente menor do que o paciente 30 gostaria.

Outros implantes foram usados, compreendendo uma solução de colágeno ou gelatina incluindo, em suspensão,

microesferas de metacrilato de polimetila (PMMA) tendo um diâmetro de 20 a 40 μm . PMMA, entretanto, não é biodegradável e a solução de colágeno ou gelatina é geralmente derivada de fontes bovinas.

5 O EP 0 969 883 descreve um gel implantável incluindo microesferas de L-PLA (ácido poliláctico) com um diâmetro de 20 a 40 μm suspensas em um gel de carbóxi metil celulose (CMC). Esse gel é injetável e pode ser fornecido em uma seringa estéril. Esse produto mostra uma eficácia 10 aceitável porém pode apresentar seringabilidade deficiente (obstrução das agulhas de diâmetro pequeno exigidas pode ser observada) e uma biodegradabilidade que é demasiadamente lenta para algumas das aplicações desejáveis. As partículas têm a tendência de se agregar na 15 embalagem, em particular em uma seringa, tornando as injeções difíceis e levando a resultados inconsistentes. A distribuição não homogênea das partículas na área de injeção pode realmente ser observada em pacientes. O resultado estético esperado, portanto, não é obtido e áreas 20 sobrecarregadas com partículas são observadas, às vezes adjacentes a áreas livres de partículas. O tempo de reabsorção muito longo do PLA (tendo um peso molecular elevado) pode ser de vários anos, o que pode também levar a reações inflamatórias em longo prazo.

25 Há, portanto, uma necessidade real de novos biomateriais que não tenham as desvantagens da técnica anterior e, particularmente, biomateriais que sejam úteis como materiais de preenchimento imediatos, capazes de gerar fibrose e também capazes de serem reabsorvidos para evitar 30 reações inflamatórias crônicas ou rejeição em longo prazo.

Sumário da invenção

Os inventores verificaram um biomaterial que

satisfaz essa necessidade, o qual compreende uma composição injetável, preferivelmente na forma de um gel de quitina ou quitosana, como por exemplo um gel de glutamato de succinoquitosana, preferivelmente incluindo partículas em suspensão na composição, as partículas compreendendo quitina e/ou quitosana. O biomaterial da invenção é bioreabsorvível, e quando partículas estão em suspensão os mesmos são bioreabsorvíveis também. O tempo de reabsorção do gel pode ser diferente do tempo de reabsorção das 10 partículas.

De acordo com a invenção, o biomaterial da invenção produz um efeito de preenchimento, resultando a partir do volume injetado de composição. Um objetivo importante do biomaterial da invenção é induzir formação de fibrose e tecido, especialmente neotecido (derme). 15

Descrição das Figuras

A figura 1 é uma foto mostrando a distribuição de partículas de quitina para um gel de glutamato de succinoquitosana contendo 1% de partículas de quitina. A 20 foto do biomaterial de acordo com a invenção, tirada usando um microscópio óptico OLYMPUS®, confirma que as partículas são distribuídas de forma homogênea por todo o gel, naturalmente permanecendo em suspensão devido às propriedades surfactantes de quitosana, sem a necessidade 25 de surfactantes adicionais.

Descrição Detalhada da Invenção

A fibrose é induzida por biomaterial, por meio da composição e das partículas presentes no biomaterial da invenção. Quando o biomaterial é injetado, é percebido como 30 corpos estranhos e o corpo responde a esse ataque por hiperplasia de tecido conectivo, com proliferação de fibroblastos se desenvolvendo a partir de colágeno (neo-

colagenese). A reação de fibrose induzida pela injeção do biomaterial da invenção pode ocorrer entre 15 dias e 3 semanas após injeção.

A indução de fibrose pela injeção do biomaterial da invenção é direcionada a criar tecido de preenchimento natural que substituirá o biomaterial quando este é reabsorvido. É, portanto, desejável que as partículas, que podem ser consideradas como sendo principalmente responsáveis por induzir a fibrose, sejam reabsorvidas uma vez que não mais atendam sua função de induzir fibrose, preferivelmente em um período de 1 a 6 meses.

Desse modo, o biomaterial de acordo com a invenção, parcialmente devido à natureza de sua composição e parcialmente devido à presença de partículas, propõe uma solução técnica para pacientes que necessitam de material de preenchimento implantável, e o tempo de reabsorção e biodegradação de produto do biomaterial pode ser adaptado às necessidades específicas dos pacientes, por exemplo, pelo ajuste da quantidade de partículas na composição, desse modo, evitando as desvantagens dos produtos da técnica anterior.

A injeção de uma quantidade elevada do biomaterial da invenção em uma única injeção pode não ser o método ótimo de tratar pacientes que necessitam do biomaterial, uma vez que o aumento do tecido (por exemplo, derme) pode não depender da quantidade de biomaterial injetado em uma única injeção; pode ser preferido realizar várias injeções, que podem ter intervalos de algumas semanas, por exemplo, dois meses. Essa modalidade tem como objetivo deixar o biomaterial reabsorver quase totalmente antes de injetar novo biomaterial.

Na presente invenção, por seringabilidade quer se

dizer a facilidade de injeção do biomaterial, seringabilidade geralmente pode ser uma função de viscosidade e outras propriedades reológicas do biomaterial e do tamanho das partículas incluídas no biomaterial e de 5 diâmetro da agulha da seringa. Por quitina, quer se dizer um polissacarídeo linear de beta-1,4-N-acetil-D-glicosamina. Por quitosana quer se dizer um polissacarídeo linear composto de ligações distribuídas randomicamente de N-acetil-D-glicosamina ligado a beta-1,4 (unidade 10 acetilada) e D-glicosamina (unidade desacetilada). O grau de desacetilação de quitosana pode ser determinado por espectroscopia NMR.

Por derivado de quitosana, quer se dizer qualquer sal de quitosana ou quitosana derivada de ácido, glicolato 15 de quitosana, lactato de quitosana, succinato de quitosana, hidroxialquil quitosana, acetato de quitosana, glutamato de quitosana e mais preferivelmente glutamato de succinoquitosana.

De acordo com uma modalidade preferida da 20 invenção, o biomaterial da invenção compreende ou consiste em uma composição de bioassacarídeo bioreabsorvível injetável, preferivelmente na forma de um gel, incluindo partículas reabsorvíveis em suspensão na composição, as partículas compreendendo quitina e/ou quitosana.

25 Em uma modalidade, o polissacarídeo é quitosana ou um derivado da mesma, preferivelmente tendo um grau de desacetilação de aproximadamente 30 a aproximadamente 95%, preferivelmente aproximadamente 70 a aproximadamente 90%, mais preferivelmente aproximadamente 75 a aproximadamente 30 85%, ainda mais preferivelmente aproximadamente 80 a aproximadamente 85%, e mais preferivelmente aproximadamente 85%.

Vantajosamente, o peso molecular da quitosana ou derivado de quitosana da composição de gel ou usado para fazer as partículas de quitina ou quitosana é de aproximadamente 10 000 a aproximadamente 500 000 D, 5 preferivelmente aproximadamente 30 000 a aproximadamente 100 000 D, mais preferivelmente aproximadamente 50 000 a aproximadamente 80 000 D.

De acordo com uma modalidade, o biomaterial inclui em sua composição aproximadamente 0,1 a 10 aproximadamente 20%, preferivelmente aproximadamente 1 a aproximadamente 20% p/p, mais preferivelmente aproximadamente 1 a aproximadamente 12% p/p, ainda mais preferivelmente aproximadamente 1 a aproximadamente 10%, 15 mais preferivelmente aproximadamente 1 a aproximadamente 5% p/p de polissacarídeo que é uma quitosana ou derivado de quitosana. Em uma modalidade específica, quando o polissacarídeo é um derivado de quitosana, a composição do biomaterial pode incluir aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20% de polissacarídeo. De acordo com uma 20 modalidade particularmente preferida o derivado de quitosana é glutamato de succinoquitosana.

De acordo com uma modalidade, o biomaterial da invenção compreende uma composição de polissacarídeo bioreabsorvível injetável em que o polissacarídeo é 25 glutamato de succinoquitosana. Vantajosamente, o glutamato de succinoquitosana tem um grau de desacetilação de aproximadamente 30 a aproximadamente 95%, preferivelmente aproximadamente 70 a aproximadamente 90%, mais preferivelmente aproximadamente 75 a aproximadamente 85%, 30 ainda mais preferivelmente aproximadamente 80 a aproximadamente 85%, e mais preferivelmente aproximadamente 85%. De acordo com uma modalidade, o glutamato de

succinoquitosana tem um peso molecular de aproximadamente 10 000 a aproximadamente 500 000 D, preferivelmente aproximadamente 30 000 a aproximadamente 100 000 D, mais preferivelmente aproximadamente 50 000 a aproximadamente 80 000 D. De acordo com uma modalidade, a composição compreende aproximadamente 0,1 a 20%, preferivelmente 1 a 10%, mais preferivelmente 1 a 5% p/p de glutamato de succinoquitosana em peso da composição total. Vantajosamente, o biomaterial da invenção é um gel. O glutamato de succinoquitosana pode ser derivado de quitosana de origem animal ou vegetal. Vantajosamente, o glutamato de succinoquitosana usado para fabricar o biomaterial da invenção é derivado de quitosana de grau de qualidade GMP.

Em outro aspecto preferido da invenção, o biomaterial é um gel de quitosana ou derivado de quitosana incluindo partículas de quitina.

De acordo com uma modalidade mais preferida da invenção, o biomaterial é um gel de glutamato de succinoquitosana, incluindo partículas de quitina em suspensão no gel.

De acordo com uma modalidade, a quitosana usada para fabricar o biomaterial da invenção pode ser de origem animal ou vegetal. O uso de uma quitosana de origem animal, e, mais particularmente, crustáceos (cascas de pitu) ou lulas é de benefício econômico. O uso de um produto de origem vegetal, e mais particularmente fúngico, é geralmente mais bem apreciado por consumidores. Desse modo, de acordo com uma modalidade preferida, a quitosana usada no biomaterial da invenção é extraída a partir de fungos, como por exemplo cepas *Mucoralean*, *Mucor racemosus* e *Cunninghamella elegans*, *Gongronella butleri*, *Aspergillus*

niger, *Rhizopus oryzae*, *Lentinus edodres*, *Pleurotus sajocaju*, mais preferivelmente *Agaricus bisporus*. De acordo com outra modalidade, a quitosana foi produzida a partir de duas leveduras, como, por exemplo, *Zygosaccharomyces rouxii* 5 e *Candida albicans*.

De acordo com uma modalidade específica da invenção, as partículas incluídas no biomaterial da invenção contêm ou consistem essencialmente em quitina e/ou quitosana que são de origem animal ou vegetal. As 10 partículas também podem ser feitas de, ou incluem, uma mistura de quitina e quitosana. De acordo com uma modalidade, essas partículas podem consistir exclusivamente de quitina ou exclusivamente de quitosana. De acordo com uma modalidade, a quitosana usada para fazer as partículas 15 pode ter um grau de desacetilação de aproximadamente 30 a aproximadamente 95%, preferivelmente aproximadamente 70 a aproximadamente 90%, mais preferivelmente aproximadamente 75 a aproximadamente 85%, ainda mais preferivelmente aproximadamente 80 a aproximadamente 85%, e mais 20 preferivelmente aproximadamente 85%. Vantajosamente, a quitosana usada para fazer as partículas da invenção pode ser de grau de qualidade GMP. De acordo com uma modalidade preferida, as partículas são de quitina obtida por reacetilação de uma quitosana de grau de qualidade GMP. De 25 acordo com uma modalidade preferida, o biomaterial da invenção é essencialmente isento de endotoxinas. De acordo com outra modalidade, o biomaterial inclui partículas de quitina desproteinizadas essencialmente isentas de endotoxinas.

30 De acordo com uma modalidade, as partículas incluídas no biomaterial da invenção têm um tempo de bioreabsorção de 1 a 6 meses. De acordo com uma modalidade,

as partículas somente de quitina com um tempo de bioreabsorção de 1 a 3 meses, e partículas somente de quitosana têm um tempo de bioreabsorção de 1 a 4 meses.

De acordo com outra modalidade da invenção, a 5 quantidade de partículas no biomaterial da invenção pode ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/p, preferivelmente de 1 a 5% p/p, mais preferivelmente de 1 a 2% p/p.

10 A quantidade de partículas incluídas no biomaterial da invenção pode depender da aplicação final do biomaterial e do efeito desejado.

De acordo com uma modalidade preferida, o biomaterial da invenção é uma quitosana ou gel derivado de quitosana, incluindo 1 a 5% de partículas de quitosana ou 15 1 a 5% de partículas de quitina. De acordo com outra modalidade, o biomaterial da invenção é um gel derivado de quitosana, incluindo 1 a 2% de partículas de quitina. Em uma modalidade particularmente preferida, o biomaterial da invenção é um gel consistindo essencialmente de um derivado 20 de quitosana e água com partículas de quitina e/ou quitosana suspensas no gel, onde o gel está essencialmente livre de quaisquer outros agentes intensificadores de formulação como plastificantes, surfactantes, modificadores de viscosidade e similares.

25 De acordo com outra modalidade da invenção, as partículas incluídas no biomaterial da invenção têm um diâmetro médio de aproximadamente 3 a 150 μm , preferivelmente 5 a 40 μm . De acordo com uma modalidade, os diâmetros médios das partículas são de 3 a 12 μm , e 30 preferivelmente de 5 a 10 μm . De acordo com outra modalidade, os diâmetros médios das partículas são de 10 a 32 μm . Preferivelmente, as partículas são microesferas.

Além disso, essas partículas bioreabsorvíveis em suspensão no biomaterial da invenção devem ter um diâmetro tal que a seringabilidade do produto usando agulhas 27G (ou possivelmente 30G) permanece satisfatória.

5 De acordo com uma modalidade, partículas de quitina e/ou quitosana são obtidas a partir de cristais de quitina ou quitosana, tendo uma granulometria média no início de 200 a 300 μm . A granulometria é reduzida por qualquer técnica apropriada conhecida por uma pessoa versada na arte para diminuir o tamanho de partícula das partículas, como por exemplo, porém não limitativamente, secagem por pulverização ou micronização, opcionalmente repetida mais de uma vez. Essas partículas podem ser então submetidas a uma série sucessiva de micronizações, o que 10 evita criomicronização que às vezes danifica a integridade das moléculas micronizadas. Subseqüentes etapas de peneiração eliminam essas partículas que têm uma granulometria que é demasiadamente grande ou demasiadamente 15 pequena.

20 De acordo com uma modalidade, as partículas da invenção não contêm ácido polimetacrílico e/ou derivado de éster do mesmo contendo grupo hidroxila, poliacrilamida, polimetacrilamida, poli-N-vinil-2-pirrolidona, álcool polivinílico.

25 De acordo com outra modalidade, as partículas não são compósitas, porém são feitas de um único ingrediente, que é preferivelmente quitina.

30 De acordo com uma modalidade vantajosa, o biomaterial da invenção tem um pH que é compatível com uso dermatológico, preferivelmente um pH entre 6,5 e 7,5, e de forma ideal entre 6,8 e 7,2.

De acordo com outra modalidade da invenção, a

densidade do biomaterial da invenção é comparável com aquela das partículas, preferivelmente entre 0,95 e 1,20, e de forma ideal entre 1,00 e 1,10.

As partículas podem ser mantidas em suspensão 5 pela viscosidade do gel que contém a partícula, pelo efeito surfactante natural de quitina e quitosana, e também através do tamanho pequeno das partículas e pelo fato de que sua densidade é mais ou menos igual àquela do gel. Essa homogeneidade de densidade, as propriedades surfactantes de 10 quitina e quitosana e o tamanho pequeno de partícula asseguram homogeneidade satisfatória do gel, evitando formação de aglomerado que pode bloquear as agulhas finas, e evitar a necessidade de agentes modificadores de formulação adicionais como plastificantes, surfactantes e 15 modificadores de viscosidade.

A invenção também detalha um processo para fabricar um biomaterial compreendendo uma composição de polissacarídeo bioreabsorvível injetável contendo partículas de quitina e/ou quitosana reabsorvíveis em 20 suspensão, o processo envolvendo etapas nas quais a quitosana ou derivado de quitosana com um grau de desacetilação de aproximadamente 30 a aproximadamente 95%, preferivelmente aproximadamente 70 a aproximadamente 90%, mais preferivelmente aproximadamente 75% a aproximadamente 25 85%, ainda mais preferivelmente aproximadamente 80 a aproximadamente 85%, e mais preferivelmente aproximadamente 85% é dissolvido, seguido por adição sucessiva de ácido glutâmico e, então, anidrido succínico, e neutralização. A adição de partículas contendo quitina e/ou quitosana sob 30 agitação pode ser executada em vários estágios no processo, por exemplo, antes ou após adição de ácido glutâmico ou no final do processo.

Durante a etapa de neutralização, o pH desse biomaterial é ajustado para algo entre 6,5 e 7,5, de forma ideal entre 6,8 e 7,2, por adição de uma base como hidróxido de sódio ou trietanolamina.

5 O biomaterial resultante pode não ser afetado por pH ou temperatura. O mencionado por último é de particular interesse visto que isso significa que o produto permanece estável quando armazenado em temperatura ambiente.

10 O processo de fabricação de acordo com a invenção, também inclui, preferivelmente, uma etapa de esterilização, tal como uma etapa que envolve irradiação ou esterilização a vapor, por exemplo.

15 De acordo com uma modalidade da invenção, a quitina e a quitosana usada para fabricação do biomaterial da invenção e/ou partículas são de uma fonte, que é preferivelmente quitosana de grau de qualidade GMP. De acordo com outra modalidade, o processo de fabricação das partículas de quitina suspensas no biomaterial usa quitina obtida por reacetilação de uma quitosana de grau de 20 qualidade GMP. De acordo com uma modalidade da invenção, a quitina usada no processo de fabricação da composição e/ou das partículas é essencialmente isenta de proteína.

25 A invenção também se refere a um dispositivo médico contendo o biomaterial. De acordo com uma modalidade específica do dispositivo médico, o biomaterial está pronto para uso em uma seringa estéril.

30 Outro aspecto da presente invenção refere-se a um método para tratamento de reparo estético, no qual o biomaterial é injetado por uma via subcutânea ou intradérmica para encher uma cavidade do rosto ou corpo em seres humanos ou animais. Mais especificamente, uma aplicação principal da invenção é reestruturação facial

para pacientes acometidos de lipoatrofia, em particular aqueles pacientes acometidos pelo vírus de HIV.

Lipoatrofia é caracterizado por uma perda de tecido adiposo subcutâneo. No rosto, perda dos 5 preenchimentos gordurosos das bochechas ocasiona essa alteração morfológica muito característica. Esses preenchimentos gordurosos estão situados na região média da bochecha com várias extensões na região facial que podem ser afetadas pela perda razoavelmente marcada de tecido 10 adiposo. Em particular, a perda principal pode ser vista na extensão sinusal que dá uma aparência muito afundada para o rosto, embora muito freqüentemente haja também afundamento 15 característico da região temporal. Essa atrofia também é muito freqüentemente acompanhada por uma perda de tecido adiposo retro-orbital, resultando em enoftalmia que exacerba adicionalmente a deterioração facial. Lipoatrofia resulta em uma aparência física mórbida ou doentia muito degradante em pacientes que, paradoxalmente, tendem a ter 20 um estado virológico e imune satisfatório.

Por essa razão, pacientes que ignoram à eficácia 25 de terapia tripla podem considerar somente os efeitos destrutivos em sua aparência física e podem não pensar duas vezes sobre pôr em risco seu tratamento, falhando em seguir o tratamento adequadamente ou no mínimo seguindo o mesmo com muita apreensão ou desespero.

Outro objetivo da invenção é o uso do biomaterial como um implante injetável em tratamento estético, para preencher rugas, linhas finas, depressões da pele, cicatrizes de acne e outras cicatrizes.

Outro assunto da invenção é um método para 30 tratamento estético para preencher uma cavidade no rosto ou corpo humano, que pode envolver várias injeções sucessivas

do biomaterial, particularmente no caso de lipoatrofia, pelo que cada injeção poderia ser seguida por massagem da superfície da pele sobre a área da injeção.

Outro assunto da invenção é o uso do biomaterial 5 para preencher cavidades de gengiva ou como um preenchedor gengival.

Outro assunto da invenção é o uso do biomaterial na fabricação de um dispositivo médico direcionado a ser implantado em pessoas que sofrem de incontinência urinária 10 por estresse somente ou em associação a outras formas de incontinência. O biomaterial é, portanto, usado para preencher um esfíncter uretral deficiente que ocorre em 10 a 15% de mulheres ativas que sofrem de uma síndrome de incontinência urinária. Na presente ausência de qualquer 15 tratamento satisfatório, esse gel de partícula preencheria um papel especial como um tratamento muito não invasivo comparado com os procedimentos cirúrgicos atualmente disponíveis. Esse método não é agressivo, reproduzível, sem 20 efeitos colaterais e somente envolve um anestésico local seguido pela injeção para-uretral do gel de partícula 25 através da parede vaginal ou acima da uretra entre a uretra e o osso púbico (uma injeção em torno de 1 a 4 cc).

A invenção será mais bem entendida mediante a leitura do exemplo detalhado abaixo, que ilustra de um modo 25 não limitador modalidades específicas da invenção.

EXEMPLO 1

Gel contendo 4% de QUITOSANA (p/p)

Quitosana, fonte de crustáceo GMP, grau de desacetilação de 85%, viscosidade intrínseca de 30 aproximadamente 150 cps (em uma solução de ácido acético a 1%) foi dissolvida em água purificada. Ácido glutâmico foi adicionado em quantidade estequiométrica (de acordo com

DDA) na solução que, após 15 a 20 minutos, produziu glutamato de quitosana. Anidrido succínico foi então adicionado (mesma quantidade que ácido glutâmico) fornecendo um gel na forma de glutamato de succinoquitosana. O pH do gel foi ajustado para 6,8 - 7,2 com hidróxido de sódio. Gel foi então filtrado através de um filtro de 160 μm para eliminar qualquer partícula indesejável possível. Água purificada foi então adicionada de modo a obter uma concentração de 4% de quitosana pura no gel. O gel obtido tinha uma viscosidade de aproximadamente 2500 cps, e foi fácil injetar através de uma agulha de calibre 30. Não era sensível a pH ou temperatura.

EXEMPLO 2

Gel contendo 2% de QUITOSANA, no qual 1% de microesferas de QUITINA (p/p) estava em suspensão

Um gel foi preparado do mesmo modo que no exemplo 1, exceto pela concentração que foi ajustada para 2% de QUITOSANA pura (p/p). Simultaneamente, Quitosana foi dissolvida em uma solução de ácido acético a 1%, e etanol foi adicionado em uma proporção de 30% da solução final. Um secador de pulverização do tipo Buchi foi então usado para obter microesferas de Quitosana, com uma granulometria de 5 a 13 μm . Essas microesferas foram vertidas em uma solução acética (quantidade estequiométrica de ácido acético calculado em DDA, de modo a ser capaz de reacetilar 25 a 30% do polímero, de modo a obter mais de 50% de acetilação final). As microesferas de quitina resultantes foram então incorporadas no gel de modo a ter 1% de microesferas (p/p). A suspensão coloidal final tinha uma viscosidade de aproximadamente 3500 cps, o que tornou fácil injetar através de uma agulha de calibre 27, e não era sensível a pH ou temperatura.

EXEMPLO 3

Gel contendo 5% de QUITOSANA, no qual 1% de partículas micronizadas de QUITINA (p/p) estava em suspensão

5 Um gel foi preparado do mesmo modo que no exemplo 1, exceto pela concentração que foi ajustada para 5% de QUITOSANA pura (p/p). QUITINA genuína foi obtida a partir do fornecedor de Quitosana GMP. A granulometria desse pó era 200 - 300 μm . O pó foi micronizado e peneirado de modo 10 a obter um pó com uma granulometria de 5 a 32 μm . Partículas de quitina foram então incorporadas no gel de modo a ter 1% de suspensão no gel. A suspensão final tinha uma viscosidade de aproximadamente 4500 cps, e era ainda possível injetar o mesmo através de uma agulha de calibre 15 27. O produto final não era sensível a pH ou temperatura.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição caracterizada pelo fato de compreender um gel injetável de polissacarídeo bioreabsorvível injetável selecionado dentre quitosana e derivados de quitosana, e em suspensão no gel, partículas reabsorvíveis de quitina e/ou quitosana 5
compreendendo 0,1 a 20%, preferivelmente 1 a 10%, mais preferivelmente 1 a 5% p/p de quitosana ou derivado da mesma, como o polissacarídeo bioreabsorvível injetável, e 10
em que a quantidade de partículas reabsorvíveis na composição está entre 0,1 e 10%, preferivelmente entre 1 e 5%, mais preferivelmente de 1 a 2% em peso por peso total da composição.
2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, 15 caracterizada pelo fato de que o polissacarídeo é selecionado dentre quitosana ou um derivado da mesma, tendo um grau de desacetilação de 30 a 95%, preferivelmente 70 a 90%, mais preferivelmente 75 a 85%, ainda mais preferivelmente 80 a 85%, e mais preferivelmente 85%.
3. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o polissacarídeo bioreabsorvível injetável é glutamato de succinoquitosana. 20
4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizada pelo fato de que o polissacarídeo é quitosana ou um derivado de quitosana de origem vegetal. 25
5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, caracterizada pelo fato de que 30 o polissacarídeo é quitosana ou um derivado de quitosana de origem animal.
6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, caracterizada pelo fato de que

as partículas reabsorvíveis consistem essencialmente de quitina.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5, caracterizada pelo fato de 5 que as partículas reabsorvíveis são microesferas.

8. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que as partículas reabsorvíveis têm um diâmetro médio de 3 a 150 μm , preferivelmente 5 a 40 μm .

10 9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizada pelo fato de que a composição é essencialmente isenta de quaisquer agentes modificadores de formulação adicionais.

15 10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, caracterizada pelo fato de que as partículas reabsorvíveis têm um tempo de bioreabsorção de 1 a 6 meses.

20 11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, caracterizada pelo fato de que a densidade da composição é comparável com a densidade das partículas.

25 12. Método para preparar uma composição conforme qualquer uma das reivindicações 1 a 11 caracterizado pelo fato de que quitosana com um grau de desacetilação de aproximadamente 70 a aproximadamente 90%, é dissolvida, seguido por adição sucessiva de ácido glutâmico e então anidrido succínico, neutralização, adição de partículas contendo quitina e/ou quitosana sob agitação sendo executada antes ou após a adição de ácido glutâmico, ou ao 30 final do método, e opcionalmente esterilização.

13. Método de tratamento cosmético não-terapêutico caracterizado pelo fato de que a composição conforme qualquer uma das reivindicações 1 a 11 é injetada

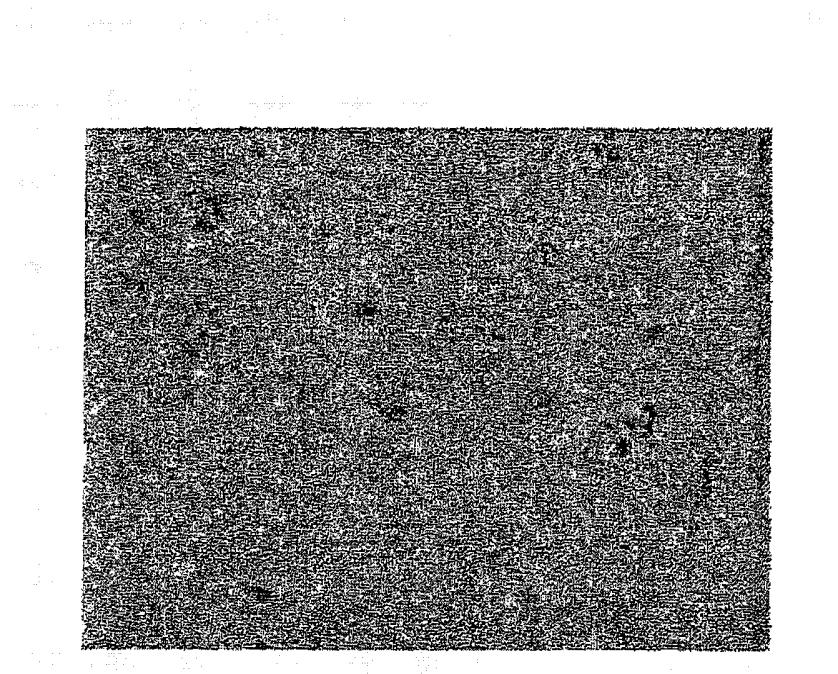
por uma via subcutânea ou intradérmica para preencher uma cavidade do rosto ou corpo em humanos ou animais.

14. Método, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que a cavidade para preencher é 5 uma cavidade na região da derme com rugas, linhas finas, depressões da pele, cicatrizes de acne ou outras cicatrizes.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 ou 14, **caracterizado** pelo fato de que 10 várias injeções sucessivas são realizadas.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14, 15 ou 16, **caracterizado** pelo fato de que a cavidade é um resultado de lipoatrofia.

17. Método, de acordo com qualquer uma das 15 reivindicações 13, 14, 15 ou 16, **caracterizado** pelo fato de que o tratamento é para preencher cavidades da gengiva.

Figura 1

RESUMO

**BIOMATERIAL E IMPLANTE INJETÁVEL DO MESMO, MÉTODO DE
PREPARAÇÃO E USO**

A presente invenção refere-se a um biomaterial 5 compreendendo uma composição de polissacarídeo bioreabsorvível injetável em que o polissacarídeo pode ser glutamato de succinoquitosana. A presente invenção também se refere a um biomaterial compreendendo uma composição de polissacarídeo bioreabsorvível injetável na qual partículas 10 reabsorvíveis podem estar em suspensão, as partículas compreendendo ou consistindo essencialmente de quitina e/ou quitosana, que podem ser isentas de quaisquer agentes modificadores de formulação adicional, e um processo para fabricar a mesma. A presente invenção também se refere a um 15 dispositivo médico incluindo o biomaterial e a um método de reparo ou tratamento que inclui o preenchimento de cavidades no corpo ou rosto humano.