

(11) Número de Publicação: **PT 2170287 E**

(51) Classificação Internacional:

A61L 27/52 (2013.01) **A61K 9/00** (2013.01)
A61K 31/765 (2013.01) **A61L 27/18** (2013.01)
A61K 9/16 (2013.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2008.07.23	(73) Titular(es): AQTIS IP BV YALELAAN 44 3584 CM UTRECHT NL
(30) Prioridade(s): 2007.07.26 EP 07113251 2007.07.26 US 952056 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2010.04.07	(72) Inventor(es): HENDERIKUS SUPÈR NL PAUL WILLEM MIJNEN NL PIETER GERARD ZIJLSTRA NL DIRK WYBE GRIJPMAN NL
(45) Data e BPI da concessão: 2013.11.06 032/2014	(74) Mandatário: CÁTIA CRISTIANA JORGE RIBEIRO LARGO DE SÃO DOMINGOS, 1 2910-092 SETÚBAL PT

(54) Epígrafe: **MICROPARTÍCULAS COMPREENDENDO PCL E USOS DESTAS**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO RELACIONA-SE COM UM PROCESSO PARA PREPARAR PCL COMPREENDENDO MICROPARTÍCULAS, PARA MICROPARTÍCULAS QUE SE PODEM OBTER PALO DITO PROCESSO, PARA GEL DAQUI OBTIDO E PARA DIFERENTES USOS DO GEL TAIS COMO PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA TRATAR UMA ANORMALIDADE DE PELE OU DESFIGURAÇÃO, E/OU PARA CONTROLO DE FUNÇÃO DE BEXIGA E/OU CONTROLO DE REFLUXO GÁSTRICO E/OU PARA TRATAR DISFUNÇÃO ERÉTIL E/OU PARA TRATAR CORDAS VOCAIS. O GEL PODE TAMBÉM SER USADO PARA APLICAÇÕES COSMÉTICAS.

Resumo

A invenção relaciona-se com um processo para preparar PCL compreendendo micropartículas, para micropartículas que se podem obter pelo dito processo, para gel daqui obtido e para diferentes usos do gel tais como para a preparação de um medicamento para tratar uma anormalidade de pele ou desfiguração, e/ou para controlo de função de bexiga e/ou controlo de refluxo gástrico e/ou para tratar disfunção erétil e/ou para tratar cordas vocais. O gel pode também ser usado para aplicações cosméticas.

Descrição

Micropartículas compreendendo PCL e usos destas

Campo da invenção

A invenção relaciona-se com um processo para preparar micropartículas que compreendem poli (ϵ -caprolactona) ou PCL policaprolactona, para as micropartículas, para um gel biodegradável injectável e para diferentes usos do gel.

Antecedentes da invenção

Com aumento da idade e/ou como consequência de certas doenças, os tecidos moles do corpo, incluindo músculo e gordura podem diminuir, afectando a aparência e/ou diminuindo a função. Por exemplo, músculos do esfíncter que controlam muitos das funções autonómicas do corpo tais como controlo da função da bexiga e refluxo gástrico diminuem com envelhecimento ou com a idade. Diferentes enchimentos médicos têm sido desenvolvidos tais como colagénio bovino injectável. Este enchedor tem diferentes inconvenientes relativos principalmente ao risco de alergia, e a ameaça aumentada pela doença de Kreutzfeld Jacob. Como uma alternativa para o colagénio bovino injectável, outros enchimentos têm sido desenvolvidos tais como um implante que compreende uma suspensão de partículas ou emulsão de partículas de um polímero que compreende ácido láctico e/ou unidades de repetição de ácido glicólico (US 2003/093157 ou WO 98/56431).

No entanto, o enchedor como descrito em cada destas patentes tem diferentes inconvenientes: a mistura e propriedades fluidas (por exemplo fluxo de injetabilidade) de um gel que compreende o dito enchedor não são óptimas devido à constituição de produto final.

Conseqüentemente, há ainda uma necessidade para um implante de reabsorção lenta biodegradável médico ou cosmético que não cause quaisquer reacções indesejadas no corpo humano e que tenha propriedades superiores tais como propriedades fluidas devido a essencialmente as microsferas esféricas que evitam agregação, entupimento de agulha, e formação de nódulo quando injectada.

Descrição da invenção

Surpreendentemente, os inventores descobriram que microsferas com propriedades superiores, tais como propriedades fluidas podem ser obtidas num processo eficaz e rápido caracterizado por uma mistura inicial com uma viscosidade relativamente alta e que compreendendo PCL solubilizado e um agente tensioactivo é usado. Cada característica deste processo é extensivamente detalhada aqui.

Processo

Num primeiro aspecto, a invenção relaciona-se com um processo para preparar poli (ϵ -caprolactona) (PCL) compreendendo micropartículas onde o processo compreende as fases seguintes:

a1) solubilização de um polímero PCL num solvente, e misturar o polímero PCL solubilizado com um líquido que compreende um agente tensioactivo, dito agente tensioactivo sendo metilcelulose, que está presente numa concentração de entre aproximadamente 1 e aproximadamente 5 w/w%, dito líquido tendo uma viscosidade que está entre aproximadamente 1 e aproximadamente 400,000cP,

b) formar PCL compreendendo micropartículas da solução obtida em a1).

Também descrito é um processo para preparar policaprolactona (PCL) compreendendo micropartículas onde o processo compreende as fases seguintes:

a2) solubilização de um polímero PCL em diclorometano (DCM) e/ou em Tween substancialmente puro,

b) formar PCL compreendendo micropartículas da solução obtida em a2).

Numa forma de realização, um processo é englobado pela invenção onde no passo a) um polímero PCL é solubilizada em DCM e em Tween substancialmente puro, dito polímero PCL solubilizado sendo posteriormente misturado com um líquido que compreende um agente tensioactivo, dito agente tensioactivo sendo metilcelulose, que está presente numa concentração de entre aproximadamente 1 e aproximadamente 5 w/w%, dito líquido tendo uma viscosidade que é de entre aproximadamente 1 e aproximadamente 400.000 cP. Subsequentemente como no passo b) micropartículas compreendendo PCL são formados da solução obtida em a).

Passos a)

Um primeiro passo a) de um processo divulgado compreende ou consiste em ou é uma fase de solubilização.

Passo a2)

Um primeiro passo de um processo divulgado consiste em ou é um passo de solubilização: um polímero PCL é solubilizado em diclorometano (DCM) e/ou em Tween substancialmente puro. De acordo, dependendo da aplicação destinada para o gel que compreende micropartículas como aqui definido, os inventores descobriram que o uso de Tween substancialmente puro é

particularmente atrativo quando preparando uma micropartícula com um peso molecular baixo a intermédio, e devido à ausência de um solvente orgânico. Preferencialmente, peso molecular baixo a intermédio significa um peso molecular que está entre aproximadamente 1.000 e cerca de 50.000 Mn (peso molecular médio), mais preferencialmente entre aproximadamente 1.000 e aproximadamente 40.000 Mn, mais preferencialmente entre aproximadamente 5.000 e aproximadamente 40.000 Mn, mais preferencialmente entre aproximadamente 1.000 e aproximadamente 30.000 Mn, mais preferencialmente entre aproximadamente 10.000 e aproximadamente 30.000 Mn, mais preferencialmente entre aproximadamente 20.000 e aproximadamente 30.000 Mn e mais preferívelmente entre aproximadamente 1.000 e aproximadamente 30.000 Mn. Consequentemente, são descritos três processos preferenciais: um com o uso de DCM, que é adequado para fornecimento de micropartículas com peso molecular baixo a intermédio ou peso molecular intermédio a elevado. Preferencialmente, peso molecular intermédio a elevado significa um peso molecular que é disposto entre aproximadamente 30.000 e aproximadamente 500.000 Mn, mais preferencialmente entre aproximadamente 40.000 e aproximadamente 150.000 Mn, mesmo mais preferencialmente entre aproximadamente 40.000 e aproximadamente 100.000 Mn. Outro processo preferido usa Tween substancialmente puro, dito processo sendo adequado para micropartículas com peso molecular baixo a intermédio. Por último, um terceiro processo usa uma combinação de DCM e Tween substancialmente puro. Tween substancialmente puro significa pelo menos 80% de Tween, ou pelo menos 90% de Tween ou aproximadamente 100% de Tween. Tween é uma família de agentes tensioactivos sendo ésteres de polioxietileno sorbitano. Tween 20, 40, 60 ou 80 podem ser usados. Quando Tween substancialmente puro é usado no passo a2), este passo de solubilização é preferencialmente realizado perto ou acima da temperatura de fusão do PCL. A temperatura é aproximadamente a temperatura de fusão do PCL. Preferencialmente, a temperatura está entre aproximadamente 50 e aproximadamente 90°C, ou entre

aproximadamente 60 e aproximadamente 90°C. Mais preferencialmente, esta temperatura é de cerca de 60°C ou aproximadamente 80°C.

Se DCM for usado no passo a2), a solução obtida em a2) é posteriormente adicionada com um líquido que compreende um agente tensioactivo para obter um líquido que compreende micropartículas. Um agente tensioactivo é um químico que reduz a tensão de superfície numa solução, que permite, partículas pequenas estáveis se formem. Um agente tensioactivo estabilizará as micropartículas durante a sua formação. Agentes tensioactivos adequados incluem, mas não estando limitados, metilcelulose (MC), álcool polivinílico (PVA), polisorbatos, tais como polioxietileno sorbitano, ou PluronicTM, preferencialmente monooleato de polioxietileno sorbitano, trioleato de polioxietileno sorbitano, monoestearato de polioxietileno sorbitano, triestearato de polioxietileno sorbitano, monopalmitato de polioxietileno sorbitano, ou monolaurato de polioxietileno sorbitano, com monoelato de polioxietileno sorbitano (Tween 80(TM)), monoestereato de polioxietileno sorbitano (Tween 60(TM)), e monolaurato de polioxietileno sorbitano (Tween 20(TM)) sendo preferido, e monoelato de polioxietileno sorbitano (Tween 80(TM)), sendo mesmo mais preferido. Numa divulgação preferencial, um agente tensioactivo não é um agente tensioactivo com biocompatibilidade limitada tais como álcool polivinílico (PVA) que é descrito na EP 1 872 803 ou na US 2003/0157187. Um agente tensioactivo mais preferido entre outros é o MC devido à sua biocompatibilidade. Consequentemente, um processo usando DCM e posteriormente MC como agente tensioactivo é esperado ser mais eficaz que um processo usando DCM e posteriormente PVA como agente tensioactivo: devida à sua biocompatibilidade, não há necessidade de lavar intensivamente as micropartículas formadas para eliminação do agente tensioactivo no fim do processo.

Um líquido, preferencialmente um líquido ou gel líquido que compreende um agente tensioactivo é preferencialmente definido como um líquido com uma viscosidade que está entre aproximadamente 1 e aproximadamente 400.000 cP, ou entre aproximadamente 10 e aproximadamente 100.000 cP, ou entre aproximadamente 50 e aproximadamente 100.000 cP, ou entre aproximadamente 75 e aproximadamente 50.000 cP, ou entre aproximadamente 100 e aproximadamente 50.000 cP ou entre aproximadamente 100 e aproximadamente 1.000 cP ou entre aproximadamente 75 e aproximadamente 1.000 cP. Mais preferivelmente, a viscosidade é entre aproximadamente 75 e aproximadamente 300 cP. A viscosidade é preferencialmente medida à temperatura ambiente ou numa temperatura em que o PCL é solubilizado. Numa forma de realização preferida, uma concentração de um agente tensioactivo, mais preferencialmente MC de cerca de aproximadamente 1 e cerca de 5.0 w/w % é adicionado, mais preferencialmente MC de cerca de aproximadamente 1 e aproximadamente 2.5 w/w % é adicionado, e mais preferivelmente cerca de 1.0 w/w % de MC é adicionado. Diferentes tipos de MC estão comercialmente disponíveis com pesos moleculares diferentes: Mn=14000. Mn=41000; Mn=63000 ou Mn=88000). Preferencialmente, MC com um peso molecular de Mn=63000 é usado.

Numa realização preferida, preferencialmente cerca de 1.0 w/w % de MC (Mn=63000) é usado. Usando tal concentração alta de MC é atrativa para a eficiência do processo e para as características das micropartículas formadas: a viscosidade da solução inicial de MC é alta (100-120 cP). Nós surpreendentemente descobrimos que a adição de um volume grande de uma solução concentrada de PCL em DCM à solução de MC viscosa pode acontecer bastante rapidamente (menos que um minuto) e como uma consequência a viscosidade da mistura obtida é também bastante alta. A viscosidade da mistura obtida é aproximadamente a mesma que a da solução de MC. Agitação vigorosa conduz à formação de

micropartículas que são substancialmente esféricas como a seguir identificado. A concentração de PCL em DCM será posteriormente definida. Além disso, a remoção por evaporação de DCM pode ocorrer mais rapidamente (entre 1 a 3 horas) que em processos de extracção por evaporação convencionais que usam menos MC (Iooss P et al, (2001), 22: 2785-2794).

Fase a1)

Um primeiro passo de um processo da invenção compreende um passo de solubilização. Um passo de solubilização presente no passo a1) é preferencialmente realizado como se descreve no passo a2). No entanto, outros líquidos, solventes ou agentes tensioactivos podem ser usados para solubilizar um polímero PCL. Exemplos incluem compostos alifáticos, compostos aromáticos, compostos contendo halogéneo, clorofórmio, compostos não que contém halógenos, acetona, THF, acetato de etilo de tolueno ou lactato etilo, etc.

Subsequentemente, um polímero PCL solubilizado é misturado com um líquido que compreende um agente tensioactivo, dito líquido com uma viscosidade que é disposta entre aproximadamente 1 e aproximadamente 400.000 cP ou entre aproximadamente 10 e aproximadamente 100.000 cP. A viscosidade é preferencialmente disposta entre aproximadamente 10 e aproximadamente 30.000 Cp, ou preferencialmente disposto entre aproximadamente 15 e aproximadamente 20.000 cP, mais preferencialmente entre aproximadamente 20 e aproximadamente 10.000 cP, mesmo mais preferencialmente entre aproximadamente 40 e aproximadamente 5.000 cP, mesmo mais preferencialmente entre aproximadamente 50 e aproximadamente 2.000 cP, mesmo mais preferencialmente entre aproximadamente 75 e aproximadamente 2.000 cP, mesmo mais preferencialmente entre aproximadamente 75 e aproximadamente 1.000 cP, mesmo mais preferencialmente entre aproximadamente 100 e aproximadamente 1.000 cP, mesmo mais preferencialmente entre aproximadamente 75 e aproximadamente 500 cP, ou também mais

preferencialmente entre aproximadamente 75 e aproximadamente 400 cP e mais preferivelmente aproximadamente 75 e aproximadamente 300 cP. A viscosidade é preferencialmente medida à temperatura ambiente ou numa temperatura em que o PCL é solubilizado.

Um agente tensioactivo usado no passo a1) é preferencialmente o mesmo que no passo a2). Ditos agentes tensioactivos tendo sido identificados anteriormente aqui. Um agente tensioactivo preferencial inclui MC entre outros por causa da sua biocompatibilidade. Concentrações preferenciais e tipos de MC foram anteriormente definidos aqui. Preferencialmente é usado aproximadamente 1.0 w/w % de MC (Mn=63000 cP). Usando tal concentração alta de MC dá uma solução viscosa ou seja atrativa para a eficiência do processo e para as características das micropartículas formadas como posteriormente definidas aqui. Preferencialmente, sem querer ser descoberto por qualquer teoria, os inventores acreditam que o que interessa é a viscosidade do líquido usado no passo a1) e/ou da solução formada no final do passo a1). Qualquer uma destas viscosidades são preferencialmente elevadas o suficiente para facilitar o passo b) e para permitir a formação em rendimentos altos de micropartículas altamente homogêneas como será posteriormente definido aqui. Como exemplificado nos exemplos, um rendimento de aproximadamente de 60-80% de partículas com um diâmetro disposto entre aproximadamente 38 e 75 μm pode ser obtido o que é bastante vantajoso. Um rendimento de aproximadamente 70-80% de partículas com o dito diâmetro pode inclusivamente ser obtido. Viscosidades preferenciais de um líquido e da solução obtida são ambos definidos aqui.

Fase b)

Subsequentemente, micropartículas compreendendo PCL são formadas da solução ou mistura obtidas em a1). Dependendo a.o. na

identidade do solvente usado no passo a1), passos diferentes são realizados como explicado em baixo.

Se DCM foi usado no passo a1), o DCM é extraído das micropartículas contendo PCL dispersas no líquido viscoso por extracção de evaporação.

O processo de extracção de evaporação é também conhecido como processo extracção de evaporação e é bem conhecido para um técnico especializado e foi descrito por exemplo em Journal of Controlled Release (Preparation of biodegradable microspheres and microcapsules, Journal of Controlled Release, (1991), volume 17:1-22). Devido à alta viscosidade da mistura como definido aqui, pode ter que ser necessário energeticamente agitar (aproximadamente 1000 rpm como está ilustrado nos exemplos). Sem ter que ser descoberto por qualquer teoria, nós esperamos que devido a agitação vigorosa, ar seja incorporado na mistura permitindo que espuma seja produzida, que acredita-se facilitar o processo de extracção/evaporação. Adicionalmente, o processo extracção /evaporação processo é facilitado pelo facto de que quantidades relativamente baixas de DCM (por exemplo rácio alto de PCL/DCM como será definido posteriormente aqui) têm que ser extraídas/evaporadas. Dito processo tem uma duração de aproximadamente 3 horas, considerando que processos de extracção/evaporação tradicionais usando uma mistura com uma viscosidade muito inferior (ver exemplos) são esperados ter uma duração muito mais longa de mais que 14 horas. Durante a evaporação de extracção, uma parte substancial até a maior parte de DCM contida nas micropartículas que compreendem PCL é extraída para a água e evaporada à superfície.

No fim do processo da invenção, micropartículas são obtidas que são substancialmente livres de DCM e/ou Tween substancialmente puro. Substancialmente livre preferencialmente significa menos que 70 wt% do DCM inicial ou do Tween substancialmente puro é

ainda presente, mais preferencialmente menos do que 60 wt%, 50wt%, 40wt%, 30wt%, 20wt%, 10wt%, 5wt%, 2wt%, 1wt%, 0.5wt%, 0.3 wt%, 0.2 wt% ou também menos do que 0.1 wt%. Numa forma de realização, DCM e/ou Tween não são detectáveis nas micropartículas formadas. DCM ou Tween pode ser detectado mediante cromatografia de gás (GC). As micropartículas compreendem ou consistem de um polímero PCL. Opcionalmente, no fim do processo, as micropartículas podem ser lavados em água uma ou várias vezes para remoção do DCM e/ou Tween substancialmente puro.

Se DCM e Tween são combinados como um solvente no processo da invenção, o processo é preferencialmente o mesmo que quando DCM é apresentado como único solvente.

No contexto da invenção, um polímero PCL significa um polímero que compreende poli (ϵ -caprolactona) ou uma policaprolactona. O PCL é um polímero biodegradável, imunologicamente inativo biocompatível e um polímero sintético bio absorvível. Um polímero PCL para uso na presente invenção pode ser obtido comercialmente ou produzido por métodos bem conhecidas ao técnico especializado. Preferencialmente, um polímero PCL purificado adequado para o uso em aplicações biomédicas ou cosméticas é empregue. Polímeros são moléculas feitas de unidade repetidas de peso molecular baixo chamadas monómeros. O processo de ligação de monómeros para produzir polímeros é chamado polimerização.

No contexto da invenção, ao polímero podem ser dados todos os significados possíveis conhecidos ao técnico especializado tais como incluindo um polímero linear, um copolímero, um copolímero em blocos, um terpolímero ou uma mistura de diferentes tipos de homo-, co--, bloco co ou ter-polímeros.

Num processo adicional preferencial, um copolímero de -caprolactona (CL) é usado no passo a1) ou a2). Copolímeros preferidos de CL são: copolímeros de CL com pelo menos um composto seleccionado do grupo que se compõe de: L-lactida, D-lactida, DL-lactida, TMC (trimetileno carbonato, PEO (poli óxido de etileno), ácido glicólico e DO (dioxanona). Quando um copolímero de CL (um copolímero, um copolímero em blocos) é usado num processo em que Tween substancialmente puro é usado como único solvente no passo a2), a temperatura de fusão do PCL destina-se a ser a temperatura em o que o copolímero CL se funde.

Num processo preferido, um terpolímero de PCL é usado no passo a1) ou a2). Preferencialmente terpolímeros de PCL são: copolímero de CL com um composto seleccionado da lista constituída de: L-lactida, D-lactida, DL-lactida, TMC, PEO, ácido glicólico e DO. Quando um terpolímero de PCL é usado num processo em que Tween substancialmente puro é usado como solvente único no passo a2), a temperatura de fusão do PCL se destina-se a ser a temperatura em o que o terpolímero de PCL se funde.

Alternativamente, um terpolímero de PCL é um polímero de PCL com dois compostos seleccionados do grupo que se compõe de: L-lactida, D-lactida, DL-lactida, TMC, PEO, ácido glicólico e DO. Em adição às misturas em cima com homo/co/bloco co-/terpolímeros com componentes seleccionados do grupo que se compõe de: L-lactida, D-lactida, DL-lactida, TMC, PEO, ácido glicólico e DO. Outros copolimeros CL ou misturas podem compreender poliésteres, poliéteres, policarbonatos, copolioxalatos, poli (orto carbonatos), poliacetais, polianidridos, copolímeros pbt/peo (PoliActive™) e polifosfazinas.

Noutro processo preferido, um homopolímero PCL é usado. Um homopolímero PCL é vantajoso uma vez que é semi cristalino.

Enquanto tais, é uma forma estável. Adicionalmente, é hidrófobo e conseqüentemente, ele pode ter um tempo de reabsorção mais longo quando se usado como um enchedor cutâneo do que o tempo correspondente de reabsorção de um polímero bio reabsorvível não semi cristalino. Mais preferencialmente um polímero PCL que não compreende um segundo monómero é usado sendo seleccionado do grupo que se compõe de ácido glicólico, dioxanona, carbonato de trimetileno e as lactidas e combinações destes.

Adicionalmente, como outra forma preferida de realização da invenção, um polímero PCL como utilizado aqui é substituído por outro polímero. Tal outro polímero pode ser um polímero baseado em L-lactida, D-lactida, DL-lactida, meso-lactida, TMC, ácido glicólico ou dioxanona.

As propriedades do polímero, das micropartículas obtidas, e do gel obtido todas descritas aqui variam extensamente dependendo do tipo de aplicação e habitualmente não são críticas. Para aplicações injectáveis, as micropartículas que compreende PCL devem ser apropriadas para injeção através de uma seringa dimensionada adequadamente.

Numa forma de realização preferida, um polímero PCL é adicionado e será dissolvido em DCM numa concentração que é até aproximadamente 10% de DCM (como solvente único ou combinado com Tween), até aproximadamente 30% de DCM (como solvente único ou combinado com Tween) numa base de peso. Mais preferencialmente, um polímero PCL é adicionado e dissolvido em DCM numa concentração que é até aproximadamente 25%, ou até 25%. Esta percentagem depende amplamente do peso molecular do PCL usado.

Numa forma de realização mais preferida, a viscosidade de uma solução PCL DCM pode ser aproximadamente disposta entre 5 e 5 000 cp (medido a temperatura ambiente). Esta viscosidade depende amplamente do peso molecular do PCL e das concentrações de PCL e

DCM usadas. O rácio PCL/DCM (w/w) pode ser aproximadamente disposto entre 10 g PCL em 100 g DCM e 20 g PCL em 100g PCL. Este rácio é qualificado de alto comparado com o rácio previamente usado na técnica anterior.

O uso de um rácio alto PCL/DCM como definido aqui é vantajoso visto que o DCM está presente o menos possível. Consequentemente, o processo de evaporação de DCM para obter as micropartículas da invenção é esperada ser mais rápida que em processos tradicionais usando mais DCM do que na presente invenção.

O tamanho da partícula e distribuição é possível ser influenciada pela identidade do agente tensioactivo usado (MC é preferido), o polímero PCL (homopolímero é preferido), o rácio PCL/solvente (DCM e/ou Tween substancialmente puro) (rácios preferenciais são fornecidos) e pelas condições do processo.

Micropartículas

Num aspecto adicional, a invenção fornece uma micropartícula que pode ser obtida por um processo do primeiro aspecto como delineado na secção precedente e caracterizada por a metilcelulose ter um Mn 63000.

Estes micropartículas não são por si obtidas usando um processo como o acima descrito desde que tenham as características desejadas como apresentadas abaixo. Um processo da invenção é um processo preferencial para obter estas micropartículas. As micropartículas da presente invenção têm pelo menos as características seguintes:

i) uma distribuição de diâmetro que é disposta entre 5 e 200 μm , mais preferencialmente entre 20 e 150 μm , mesmo mais

preferencialmente entre 30 e 90 μm , mesmo mais preferencialmente entre 25 e 75 μm , mesmo mais preferencialmente entre 38 e 75 μm , mesmo mais preferencialmente entre 25 e 50 μm .

ii) densidade homogênea, forma e conteúdo (ver figura 1 como um exemplo): forma esférica e suavidade de superfície

iii) microsferas essencialmente esféricas,

iv) superfícies suaves.

As características homogêneas (características i), ii) e/ou iii)) das micropartículas da invenção são muito atractivas visto que irá conferir propriedades de fluência óptimas para um gel derivado daí (como apresentado na secção seguinte): nós esperamos que irá existir agregação numa seringa, entupimento de agulha quando injectando com uma seringa. Esta característica homogênea representa uma melhoria sobre géis conhecidos usados como implante. Por exemplo, os micropartículas da invenção têm propriedades mais atractivas do que aquelas como divulgadas na EP 1 872 803 ou na US 2003/0157187 preferencialmente devido ao uso de um líquido que compreende um agente tensioactivo, dito líquido com uma viscosidade que é disposta entre aproximadamente 1 e aproximadamente 400.000 cP no passo a1), e/ou preferencialmente devido ao uso de MC como agente tensioactivo, mais preferencialmente 1% MC, mesmo mais preferencialmente 1% MC ($M_n=63000$), e/ou preferencialmente devido ao uso de um rácio mais alto de PCL/DCM como definido aqui, e/ou preferencialmente devido à forma como a evaporação de extracção tenha sido realizada.

Como outro exemplo, as micropartículas da invenção têm propriedades mais atrativas que aquelas como descritas em Iooss (Iooss P et al, (2001), 22: 2785-2794) preferencialmente devido ao uso de um líquido que compreende um agente tensioactivo, dito

líquido com uma viscosidade que é disposta entre aproximadamente 10 e aproximadamente 100.000 cP no passo a1), e/ou preferencialmente devido ao uso de um rácio mais alto de PCL/DCM como definido aqui, e/ou preferencialmente devido ao uso de um específico tipo e concentração de MC como agente tensioactivo, mais preferencialmente devido ao uso de 1% MC, mesmo preferencialmente 1% MC (Mn=63000) e/ou preferencialmente devido à forma como a evaporação de extracção tenha sido realizada. As micropartículas são tão homogêneas que elas podem também ser chamadas de microesferas. A homogeneidade das micropartículas (forma esférica e suavidade de superfície e qualquer das características como já definido em i), ii) e iii)) é devido entre outros a um processo da invenção específico, preferencialmente devido ao uso de um líquido que compreende um agente tensioactivo, dito líquido com uma viscosidade que é disposta entre aproximadamente 1 e aproximadamente 400.000 cP no passo a1), e/ou preferencialmente devido a um rácio óptimo PCL/DCM como definido aqui, e/ou preferencialmente devido a um agente tensioactivo que é usado, mais preferencialmente 1% MC (Mn= 63000) e/ou preferencialmente devido à forma como a evaporação de extracção tenha sido realizada.

Um diâmetro preferencial das micropartículas (microesferas) é disposto entre 20 e 150 μm . Um diâmetro maior que 20 μm se prefere visto que minimiza fagocitose directa por macrófago. Um diâmetro menor que 150 μm é preferido uma vez que é esperado ter ainda melhores propriedades de fluência quando presentes num gel. Alternativamente, um diâmetro preferencial é disposto entre 25 e 50 μm .

Surpreendentemente, os inventores descobriram que micropartículas compreendendo PCL com peso molecular relativamente baixo a intermédio como anterior definido aqui são altamente adequadas para serem usadas na presente invenção. Estas micropartículas compreendendo PCL com peso molecular

relativamente baixo a intermédio que quando presentes num gel da invenção apresentam um tempo de reabsorção relativamente mais curto do que o de um gel compreendendo micropartículas com PCL com peso molecular intermédio a alto como será definido posteriormente aqui.

As micropartículas podem ser armazenadas neste estado seco como liofilizado, liofilizado ou fluido pó e conservadas durante anos sob condições apropriadas. Liofilização é vantajosa visto que facilita esterilização e armazenamento. O peso molecular do polímero e as propriedades físicas inerentes (entre outras forma esférica e suavidade de superfície, ver pelo menos umas das características como definido anteriormente aqui em i), ii) e/ou iii)) das micropartículas determinam pelo menos parcialmente o seu comportamento de degradação in vivo quando presentes num gel e sobre injeção in vivo.

Gel

Num aspecto adicional, a invenção refere-se a um gel biodegradável injectável que compreende uma micropartícula como definido na secção precedente e um suporte. Um suporte pode compreender um intensificador de viscosidade, um intensificador de densidade, e/ou um agente intensificador de tonicidade humectante. Um intensificador de viscosidade pode ser seleccionado do grupo que se compõe de: sódio carboxil metil celulose (CMC), polivinilpirrolidona (PVP), metilcelulose (MC), hidroxil propil metilcelulose (HPMC). No entanto, outros intensificadores de viscosidade podem ser usados, como será facilmente claro para um técnico na arte. CMC se prefere como um agente intensificador de viscosidade.

Um intensificador de densidade pode ser seleccionado do grupo que se compõe de: sorbitol, manitol e fructose. Contudo outros agentes de densidade adequados podem ser usados.

Um agente humectante de tonicidade pode ser um polisorbato (Tween 20, 40, 60, ou 80). Outros agentes humectantes de tonicidade podem também ser usados. Um gel descrito aqui pode incluir quantidades variáveis de um intensificador de viscosidade, um intensificador de densidade e/ou um intensificador de tonicidade humectante. Numa forma de realização preferida, um gel compreende: entre aproximadamente 0 e 8 wt% de um intensificador de viscosidade, e/ou entre aproximadamente 0 e aproximadamente 50 wt% de um intensificador de densidade, e/ou entre aproximadamente 0 e aproximadamente 5.0 wt% de um agente humectante de tonicidade. Mais preferencialmente, um gel compreende: entre aproximadamente 0.1 e 8 wt% de um intensificador de viscosidade, e/ou entre aproximadamente 0 e aproximadamente 50 wt% de um intensificador de densidade, e/ou entre aproximadamente 0 e aproximadamente 5.0 wt% de um agente humectante de tonicidade.

Um gel descrito aqui pode incluir quantidades variáveis de micropartículas e pode habitualmente incluir aproximadamente 10 wt% para aproximadamente 50 wt% de micropartículas, de aproximadamente 15 wt% para aproximadamente 50wt%, de aproximadamente 25wt% para aproximadamente 45 wt%, de aproximadamente 35 wt% para aproximadamente 45 wt% micropartículas. a quantidade de suporte é habitualmente escolhida para obter uma suspensão tendo as propriedades desejadas de fluência, isto é, de viscosidade apropriada. O técnico especializado sabe que dependendo do tipo de aplicação prevista para o gel da invenção, uma agulha com características específicas pode ser usada. Para cada tipo de agulha usada, a viscosidade do gel pode ter que ser otimizada para obter propriedades desejadas de fluência. Como um exemplo que é também uma forma de realização preferida, usando uma agulha de calibre 26-30, e CMC, uma viscosidade disposta entre aproximadamente 20 000 e 200 000 cp é apropriada. Numa forma de realização

preferida, o suporte é um suporte cosmética e farmacologicamente aceite e/ou um suporte médica e biologicamente aceitável.

Biodegradável é sinónimo de bio reabsorvível. A bio reabsorção do gel pode variar dependendo de entre outros do tipo de polímero PCL usado, o uso/aplicação previsto. Numa forma de realização preferida, o gel da invenção é bio reabsorvível dentro 10 anos ou menos do que 10 anos depois da injeção ou dentro 5 anos ou menos do que 5 anos depois da injeção ou dentro 2 anos ou menos do que 2 anos depois da injeção ou dentro 1 ano ou menos do que 1 ano depois da injeção.

O gel obtido compreende uma suspensão de micropartículas como anteriormente definido e é mais atrativo que outros géis conhecidos: o gel da invenção compreende micropartículas que são essencialmente esféricas com uma superfície homogénea (com pelo menos uma das características seguintes como anterior definido em i), ii) e/ou iii)) e conseqüentemente as propriedades fluentes do gel são aperfeiçoadas. Surpreendentemente, os inventores descobriram que um gel que compreende micropartículas com peso molecular baixo a intermédio pode vantajosamente ser usado. Um gel da invenção compreende um polímero que é mais estável quando injectado in vivo (as cinéticas de degradação são mais lentas do que para outros polímeros). Um gel compreende micropartículas e um suporte. Um suporte é, normalmente degradado, dissolvido ou reabsorvido entre 3 a 4 meses depois da injeção. O tempo de reabsorção dos micropartículas é dependente no peso molecular inicial do PCL usado. Por exemplo, micropartículas que compreende um polímero PCL com um peso molecular baixo a intermédio como anterior definido aqui são esperados ter uma degradação ou tempo de reabsorção que é disposto entre aproximadamente 6 meses e 2 anos. Como um exemplo, um gel que compreende micropartículas que compreende um polímero PCL com um peso molecular de cerca 10.000 Mn é esperado ter um tempo de reabsorção de aproximadamente entre 6 a 15 ou 12

a 15 meses dependendo de onde foi injectado e noutras características dos micropartículas. Como outro exemplo, um gel que compreende micropartículas que compreendem um polímero PCL com um peso molecular de cerca 40.000 Mn é esperado ter um tempo de reabsorção de cerca aproximadamente 18 a 24 ou 20 a aproximadamente 24 meses dependendo de onde foi injectado e noutras características dos micropartículas. Este gel pode ser usado em diferentes tipos de aplicações como definido abaixo. Um gel pode ser armazenado em um contentor em forma de uma suspensão estéril. Preferencialmente, um contentor é uma seringa pré cheia preparada para o uso. Uma seringa pode também ser provida como uma seringa pré cheia com dois compartimentos, um que contém as micropartículas (liofilizadas) e o outro que contém um suporte farmacologicamente aceitável. Se reconstruído extemporaneamente por ex., por água ou água destilada dupla, para preparações injectáveis, uma (suspensão) de gel pode logo ser aplicada por injeção intradérmica ou subcutânea. Alternativamente, um contentor pode ser um frasco. Aqui também como uma seringa, um frasco pode conter um gel da invenção preparado para ser usado. Alternativamente, um frasco pode conter num compartimento (liofilizado) micropartículas e em outro compartimento um suporte farmacologicamente aceitável.

A água usada para reconstruir extemporaneamente o gel numa seringa ou num frasco é preferencialmente água destilada, mais preferencialmente água destilada dupla, mesmo mais preferencialmente água estéril. Mais preferivelmente, PBS (soro salino tamponado com fosfato) é usado.

Um suporte pode adicionalmente compreender um componente seleccionado do grupo que se compõe de um crioprotector e um agente tampão.

Um agente crioprotector é um químico que inibe ou reduz a formação de cristais de gelo prejudiciais em tecidos biológicos

durante arrefecimento. Agentes crioprotectores adequados incluem, mas não limitado, açúcares e hidratos de carbono, tais como d-manitol, lactose, sacarose, fructose, sorbitol e dextrana, com d-manitol sendo preferido. A concentração de um crioprotector no suporte do gel pode variar dependendo da aplicação desejada, a micropartícula e a identidade do crioprotector escolhido. Um gel pode habitualmente compreender entre aproximadamente 0 e aproximadamente 45% em peso de um agente crioprotector, ou entre aproximadamente 30% e aproximadamente 40%.

Um agente tampão é um composto químico ou compostos que são adicionados a uma solução para permitir que a solução possa resistir a mudanças no pH como resultado de qualquer diluição ou adições pequenas de ácidos ou bases. Sistemas de tampão eficazes empregam soluções que contem grande e aproximadamente igual concentrações de um par de base de ácido conjugado (ou agentes tampões). Um agente tampão empregue aqui pode ser qualquer dito composto químico que é aceitável farmacologicamente, incluindo mas não limitado para sais (conjugados ácidos e/ou bases) de fosfatos e citratos. O gel pode habitualmente compreender entre aproximadamente 0 e aproximadamente 0.2% em peso de um agente tampão, ou entre aproximadamente 0.1% e aproximadamente 0.15%. um agente tampão preferencial é PBS.

Numa forma de realização preferida adicional, um gel que compreende uma partícula uso como um medicamento. Um gel mesmo sem qualquer substância ativa, ou preferencialmente sem qualquer medicamento compreendido aqui pode ser visto como um medicamento. Neste primeiro caso, um gel é preferencialmente usado como um enchedor ou um implante para aumentar tecido macio num mamífero numa variedade de tratamentos incluindo tratamento de um anormalidade de pele ou desfiguração, controlo de função de bexiga (tratamento de deficiência de esfíncter urinário) e/ou controlo de refluxo gástrico (tratamento de deficiência de

esfíncter pilórico), deficiência de cordas vocais, anomalias congénitas, enchimentos de borracha para tratamento dental. Em todos estes usos, um mamífero é preferencialmente um ser humano. Em todos estes usos, um gel é habitualmente introduzido no sítio de tecido para ser tratado ou medicado habitualmente por injeção de seringa intradérmica ou subcutânea.

Numa forma de realização preferida, um gel é usado como um enchedor e/ou como um implante. Numa forma de realização mais preferida, um gel é um enchedor cutâneo. Recheio cutâneo pode ser usado para corrigir anormalidades de pele que formam uma ameaça para a saúde de um indivíduo tais como anormalidades de pele pós-operatórias, ou desfiguração como uma queimadura. Quando um gel é usado como um medicamento e como um enchedor cutâneo dependendo da aplicação como um enchedor cutâneo, um polímero PCL tem preferencialmente um peso molecular baixo a intermédio ou um peso molecular intermédio a elevado como anteriormente definido aqui no passo a1) ou a2) de um processo da invenção.

Noutra forma de realização mais preferida, um gel descrito aqui é usado como um implante ou enchedor para tratar várias deficiências de esfíncter tais como incontinência urinária (controlo da função de bexiga). Perda de controlo de bexiga pode dar-se devido a stress provocado pelo movimento físico (tossindo, espirrando, exercício) e/ou para impulso ou fuga de quantidades grandes em vezes imprevistas, incluindo sono. Todos tipos de incontinências podem ser tratados usando o gel da invenção independentemente da idade do doente. Continência é dependente sobre um reservatório submissão e eficiência de esfíncter que tem 2 componentes: (1) o músculo liso involuntário no pescoço de bexiga; e (2) o músculo esquelético voluntário do esfíncter externo.

Consequentemente, um gel da invenção pode ser adicionado para localizar compressão ao músculo esfíncteriano ou uretra, de esse modo reduzindo a dimensão do lumen através de uma ou mais injeções do gel e assim substancialmente reduzir ou eliminar incontinência de stress urinária. Nestes exemplos um gel pode ser introduzido por injeção em tecido uretral ou periuretral. Assim, um procedimento típico envolve injectar o gel com a ajuda de um cistoscópio nos tecidos ao redor do pescoço da bexiga que cria um aumento de volume de tecido, e coaptação posterior do lumen uretral. Um gel adiciona volume e ajuda a fechar a uretra para reduzir incontinência de tensão. A injeção pode habitualmente ser repetida periodicamente para resultados óptimos.

Noutra forma de realização mais preferida, um gel é usado como um enchedor ou como um implante para controlo de refluxo gástrico (para tratar uma deficiência do esfíncter pilórico). A doença de refluxo gastroesofágico (GERD) envolve a regurgitação de ácido gástrico do estômago e outros conteúdos no esófago ou diafragma. 70% dos episódios de refluxo ocorrem durante relaxações espontâneas do esfíncter inferior gastroesofágico, ou devido a um relaxamento prolongado depois de engolir. 30% ocorre durante períodos de pressão do esfíncter inferior. O sintoma primário é ardor no coração (30 a 60 minutos depois das refeições). Manifestações atípicas de GERD incluem: asma; tosse crónica; laringite; dor de garganta; e dor de peito não cardíaca. GERD é uma doença de toda a vida que requer modificações de estilo de vida assim como intervenção médica.

Consequentemente, o gel da invenção pode ser injectado para agregar volume e localizar compressão no esfíncter inferior gastroesofágico. Assim, um procedimento típico envolve injectar o gel com a ajuda de um endoscópio nos tecidos ao redor do esfíncter inferior gastroesofágico que cria um aumento de volume do tecido, e coaptação posterior, pressão de esfíncter normal. O gel adiciona volume e ajuda a fechar o esfíncter para reduzir o

refluxo. A injeção pode ser repetida anualmente para resultados óptimos. Um gel pode ser injectado usando anestesia local.

Quando o gel é usado como um medicamento para controlar a função da bexiga e/ou refluxo gástrico, o polímero PCL usado tem preferencialmente um peso molecular intermédio a elevado como anteriormente definido no passo a1) ou a2) de um processo da invenção. Isto é preferencial visto que o gel aqui usado ficará injectado no sítio muito mais tempo (taxa de degradação in vivo menor) e a intervenção cirúrgica não deverá ser repetida frequentemente.

Em outra forma de realização mais preferida, um gel é usado como um enchedor ou como um implante para tratar disfunção erétil (ED) que pode afectar homens de todas as idades. Um gel da invenção pode ser usado para tratar ED. Um procedimento típico envolve injectar um gel directamente na fáscia profunda através do comprimento do Corpus cavernosum.

Noutra forma de realização mais preferida, um gel é usado como um enchedor ou como um implante para tratar cordas vocais. Um gel da invenção pode ser usado para injeções em cordas vocais do gerador de voz laríngea mudando a forma desta massa de tecido macia.

É adicional encerrado pela presente invenção que o próprio gel quando visto como um medicamento adicionalmente compreende uma substância ativa, que é também preferencialmente um medicamento. Como se utiliza em este caso, um "medicamento" pode ser qualquer composição bioactiva, farmacêutica, medicamento ou composto que se deseja administrar no sítio da injeção do gel. Neste caso, um medicamento adicionado num gel pode facilitar a função de um gel e pode compreender um anestésico para diminuir a dor ou desconforto associado com injeção de um gel ou uma composição que facilita a integração de um PCL ou de uma micropartícula ou

diminui o trauma ao sítio de injeção. Numa forma de realização preferida, um medicamento é adicionado ao gel. Anestésicos exemplificativos podem incluir porém não limitado lidocaína, xilocaína, novocaína, benzocaína, prilocaína, ropivacaína, e propofol. Outros medicamentos que podem ser empregues num gel descrito aqui incluem: um péptido, um agente de regeneração de tecido, um antibiótico, esteróides, fibronectina, uma citoquina, um factor de crescimento, um analgésico, um anti-séptico, alfa, beta, ou interferão de gamma, eritropoietina, glucagões, calcitonina, heparina, interleucina-1, 2 de interleucina, filgrastim, ADNc, ADN, proteínas, péptidos, HGH, hormona luteinizante, atrial natriuretic factor, factor VIII, factor IX, e hormona de folículo estimulante. Um medicamento é frequentemente adicionado num gel apenas antes da injeção durante mistura de activação com um suporte como anteriormente definido. Habitualmente uma substância ativa ou um medicamento está presente na microsfera que pode ser introduzida num gel, dito gel pode posteriormente ser injectado.

Alternativamente, em outra forma de realização preferida, um medicamento presente num gel não está presente para facilitar a função de um gel. Neste caso, um gel é visto como um sistema de entrega controlada para qualquer conhecido ou para ser descoberto medicamento.

Em outra forma de realização preferida, um gel é um gel cosmético. Um gel cosmético pode ser usado como um enchedor cutâneo. Nesta forma de realização preferida, um gel com características óptimas é obtido quando levado a cabo um processo da invenção quando preferencialmente um líquido que compreende um agente tensioactivo, dito líquido com uma viscosidade que é disposta entre aproximadamente 1 e aproximadamente 400.000 cP é usado no passo a1), e/ou preferencialmente quando um rácio alto de PCL/DCM como definido aqui é usado, e/ou preferencialmente quando MC é usado como um

agente tensioactivo, mais preferencialmente aproximadamente 1% MC, mesmo mais preferencialmente aproximadamente 1% MC Mn = 63000 e/ou preferencialmente quando a evaporação de extracção tenha sido preferencialmente realizada como anterior definido aqui. Nesta forma de realização preferida, um polímero PCL é preferencialmente um homopolímero PCL. Nesta forma de realização preferida, um gel não compreende qualquer substância ativa ou medicamento. Quando um gel é usado como um gel cosmético como um enchedor cutâneo, um polímero PCL tem preferencialmente um peso molecular baixo a intermédio como anterior definido aqui no passo a2) de um processo da invenção. Um gel pode ser usado no tratamento cosmético de cicatrizes, rugas, e perda de gordura facial. Um gel da presente invenção pode ser usado para encher e alisar faltas de tecido macio tais como cavidade marcas de pústulas ou cicatriz (tais como catapora ou cicatrizes de acne, anomalias congénitas (tais como lábios fissurados) e rugas. Cicatrizes podem ser de qualquer origem: doença, pós-operatório, queimadura. Um gel pode também ser usado como agentes de estabilização para aumentar tecido facial ou perda de gordura no humano. A área anatómica para o uso eficaz de um gel pode ser a pele preferencialmente a pele da região facial: epiderme e/ou subcutâneo. Dependendo da aplicação cosmética específica prevista, o sítio de injeção pode variar: lugares para tratar cicatriz de acne e linhas bonitas faciais, lugares mais profundos para tratar rugas, dobras e modelagem de perfil facial, e lugares mais profundos para tratar lipodistrofia.

Uso do gel

Um aspecto adicional da invenção refere-se a um uso de um gel da invenção para a preparação de um medicamento para tratar uma anormalidade de pele ou uma desfiguração de pele ou para controlo de função de bexiga e/ou para controlo de refluxo gástrico e/ou para tratar disfunção erétil e/ou para tratar cordas vocais.

Outro uso de um gel da invenção é um uso de um gel cosmético da invenção como anteriormente definido em aplicações cosméticas. Todas as características de estes usos foram já sido definidas na secção anterior intitulada "gel".

Neste documento e em suas reivindicações, o verbo "compreender" e suas conjugações são usados num sentido não-limitativo para significar que unidades depois da palavra são incluídas, mas unidades não especificamente mencionadas não são excluídas.. Adicionalmente o verbo "consiste" pode ser substituído pelo significado "consiste essencialmente de" que um produto ou uma composição ou um gel ou uma micropartícula como definido aqui pode compreender adicionalmente outros componente(s) do que os especificamente identificados, ditos componente(s) adicionais não alterando a característica original da invenção. Adicionalmente, referência a um elemento pelo artigo indefinido "o" ou "a" não exclui a possibilidade que mais do que um dos elementos está presente, salvo se o contexto claramente requerer que ali seja somente um dos elementos. O indefinido artigo "a" ou "o" assim normalmente significa "pelo menos um(a)". A palavra "cerca" ou "aproximadamente" quando usadas em associação com um valor numérico (aproximadamente 10) preferencialmente significa que o valor pode ser o valor dado de 10 mais ou menos 1% do valor.

Toda patente e referências de literatura citadas na presente especificação são por este meio incorporadas por referência na sua integridade.

Os exemplos seguintes são dados para objectivos ilustrativos somente, e não são destinados para limitar o âmbito da presente invenção.

Descrição das figuras

Figura 1. Fotografia microscópica de microsferas como preparado no exemplo 2.

Figura 2. Microsferas de PCL preparadas usando uma solução PCL ($M_n=10000$ g/mol) em DCM e um MC ($M_n=63000$ g/mol) solução em água. [PCL] é 20g/100g DCM, [MC] é 1.1 wt%, ver tabela 1.
Light microscopy image, ampliação 10x.

Figura 3. Microsferas de PCL preparadas usando uma solução 10 wt% PCL em DCM e um 1.0 wt% solução de PVA em água enquanto energicamente agitado em 1000 rpm.
Ver Hunter, tabela 4.
Light microscopy image, ampliação 10x.

Figura 4. Microsferas de PCL preparadas usando uma solução 10 wt% PCL em DCM e um 3.0 wt% solução de PVA em água enquanto energicamente agitada em 1000 rpm.
Ver Emeta e Wu, tabela 4.
Light microscopy image, ampliação 10x.

Figura 5. Microsferas de PCL preparadas usando uma solução 10 wt% PCL em DCM e um 0.1 wt% MC solução em água enquanto energicamente agitada em 1000 rpm.
Ver Iooss, tabela 4.
Light microscopy image, ampliação 10x.

Exemplos

Protocolo para a síntese das microesferas/micropartículas e a suspensão de estas partículas num gel que compreende um suporte que está preparada para o uso é descrita abaixo.

1. As microesferas são preparadas usando uma técnica de evaporação de solvente tradicional ou mediante uma técnica de síntese sem solvente para obter as propriedades desejadas.

2. O gel é preparado com uma viscosidade requerida usando técnicas de preparação conhecidas, depois da qual as microesferas são suspensas no gel mediante mistura apropriada.

3. Seringas são então enchidas com a suspensão de gel esterilizada numa atmosfera controlada.

Os exemplos seguintes podem ser usados ou combinados para obter uma suspensão de micropartículas compostas de polímeros ou misturas mencionadas anteriormente numa aplicação preparada para o uso ou (liofilizado) aplicação de frasco.

Exemplo 1

10 para 20 gramas de Mn 10000 ou Mn 42500 PCL são dissolvidos em DCM (10 para 20 w/w %). Esta solução é dispersa em 1000 ml água contendo 0,1-5% MC. Mediante agitação enérgica (1000 rpm) micropartículas com um diâmetro médio de 40µm são obtidas por extracção de solvente como se descreve na publicação citada na descrição. As microsferas obtidas são, filtradas lavadas e secas. Posteriormente, 10 a 50 % das microsferas são dispersas no CMC (0.1 a 5 %) ou MC (0.1 ra 5 %) gel por mistura moderada e processamento adicional.

Exemplo 2

10 a 20 gramas de Mn 42500 PCL é dissolvido em DCM (10 a 20 w/w %). Esta solução é dispersa em 1000 ml água contendo 0,8 % MC. Mediante agitação enérgica (1000 rpm) micropartículas com um diâmetro médio de 60µm são obtidas por extracção de solvente

como no exemplo 1. As microsferas obtidas são, filtradas lavadas e secas. Posteriormente, 10 a 50 % das microsferas são dispersas no CMC (0.1 a 5 %) ou MC (0.1 a 5 %) gel por mistura moderada e processamento adicional. Uma fotografia microscópica das microsferas preparadas no exemplo 2 é mostrada em figura 1.

Exemplo de referência 3

40 g a 80 gramas de Mn 10000 PCL é dissolvido em Tween puro 20, 40, 60, ou 80 mediante aquecimento a 70-90 C e agitação ativa (600 -1000 rpm) depois da qual as microsferas são obtidas devido a separação de fase e arrefecimento controlado em direcção a 5° C em 30 min. As microsferas obtidas são, filtradas lavadas e secas. Distribuição media 45 um, rendimento 75 % dentro da margem requerida. Posteriormente, 10 a 50 % das microsferas são dispersas no CMC (0.1 a 5 %) ou MC (0.1 a 5 %) gel por mistura moderada e processamento adicional.

Exemplos adicionais

A invenção refere-se a um processo eficaz e efectivo para a preparação de microsferas biodegradáveis. Um assunto chave é o uso de soluções de agente tensioactivo com concentrações e viscosidades relativamente altas. As invenções conduzem à formação de partículas homogéneas com superfícies macias numa margem de dimensão desejada de aproximadamente 38 a 75 µm.

A) num processo da invenção como extensivamente exemplificado no exemplo 4, a solução de polímero viscosa é rapidamente adicionada para uma solução energicamente agitada de um agente tensioactivo em água. Partículas são formadas após agitação vigorosa da mistura e evaporação do solvente. Um solvente volátil tal como DCM é preferido. Esta adição rápida é possível devida à alta viscosidade da solução de agente tensioactivo energicamente agitada em água. Agitação enérgica também permite

tempos curtos de evaporação de solvente antes das partículas poderem ser recolhidas e adicionalmente processadas. Como isto é eficaz, isto é vantajoso e desejado.

Para poder recuperar as microesferas de polímero, essencialmente todo (ou pelo menos a maioria) do solvente de polímero necessita ser removido. Só assim as partículas esféricas de polímero serão endurecidas (e no caso de partículas cristalizáveis, será possível cristalizar)

O tempo requerido para evaporar e remover o solvente pode ser determinado de diferentes formas:

- a dispersão que arrefeceu devido a evaporação do solvente foi aquecida novamente para temperatura ambiente

- a dispersão de microesferas de PCL ficam brancas após cristalização do polímero

- com agentes tensioactivos como MC, uma espuma na superfície da solução de agente tensioactivo é formada quando o DCM evapora. Esta espuma desaparece quando essencialmente todos os DCM tiverem evaporado

- as microesferas não coagulam ao levantarem-se.

B) em outro processo como extensivamente exemplificado no exemplo 7, o polímero PCL é dissolvido sobre aquecimento numa (solução) de agente tensioactivo relativamente viscosa tal como Tween. Aqui gotículas de polímero formam-se após dispersão do polímero fundido na solução de agente tensioactivo devido a agitação enérgica da mistura. Partículas formam-se após mistura continua e arrefecimento (controlado) da mistura para temperatura ambiente. Este processo é muito eficaz, pois nenhum solvente volátil é requerido.

Características dos processos:

- margem de tamanho de partícula desejada: nós temos recolhido fracções de 38-75 μm .
- processo eficaz: evaporação corta vezes ao usar-se DCM e rendimento altos em margem de dimensão desejada
- processo eficaz: partículas de forma essencialmente esféricas com superfícies homogêneas, conducente bom injectabilidade das partículas

Géis injetáveis poderiam facilmente ser formados de microsferas preparadas de acordo com a invenção por mistura. Volumes de microsferas de até 50 % poderiam ser homogêneamente misturadas em géis de carboximetil celulose (CMC, Aquilon de soluções de Hércules em água ou em soro salino tamponado com fosfato) por agitação lenta.

Exemplo 4: experiências da invenção

Preparação de microsferas usando soluções PCL em DCM e soluções MC em água

Microesferas poli (ϵ -caprolactona) (PCL) foram preparadas por mistura enérgica soluções PCL em diclorometano (DCM) em soluções metilcelulose (MC) em água, seguido de evaporação de DCM.

Quantidades diferentes de PCL obtidas de Sigma Aldrich com $M_n=10000$ g/mol foram dissolvidas em DCM. Destas soluções 100g foram adicionadas em 1000 g de soluções de MC em água num copo de precipitação de 2 litros em 2 segundos enquanto agitado vigorosamente a 1000 rpm. MC obtido de Colorcon Ltd. de

diferentes pesos moleculares ($M_n=14000$ g/mol, $M_n=41000$ g/mol e $M_n=63000$ g/mol) foram empregues.

Após três horas de contínua agitação enérgica à temperatura ambiente, essencialmente todo o DCM evapora. Agitação foi interrompida, e as microsferas que se formaram foram permitidas assentarem no fundo do copo de precipitação. O sobrenadante foi removido e as microsferas foram lavadas com água. Usando peneiras de aço inoxidável, as microsferas foram depuradas no estado molhado e a fracção com diâmetros entre 38 e 75 micrômetros foi recolhida.

As microsferas foram secas em vácuo à temperatura ambiente, e rendimento foi determinado gravimetricamente. Microscopia de luz (ampliação 10x) foi empregue para analisar a morfologia das microsferas obtidas.

Uma série de experiências, em que a concentração da solução de PCL e as características da solução MC foram variadas, foram conduzidos. Os resultados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Preparação de microsferas de PCL após mistura de soluções PCL em DCM em soluções MC em água com agitação vigorosa.

[PCL] (g/100g DCM)	M_n de MC (g/mol)	[MC] (Wt%)	Viscosidade da solução de MC (cP)	PCL recuperado como partículas de 38-75 μm (Wt%)	Formas das partículas PCL	Superfície das partículas PCL
10	14000	0.8	13	6.6	Irregular	Áspero
10	41000	0.8	56	35.2	Irregular	Áspero
20	63000	1.1	120	51.6	Esférica	Liso

20	63000	1.1	120	74.0	Esférica ^{a)}	Liso
a) ver imagem de microscopia de luz apresentada em figura 2.						

Da Tabela 1 pode-se ver que ao usar-se uma solução de MC com relativamente alta viscosidade, partículas homogêneas esféricas podem ser obtidas eficientemente. Além disso, uma concentração alta da solução de PCL conduz a elevados rendimentos de partículas de PCL com dimensões de partícula desejadas

Exemplo 5: experiências de referência

Preparação de microesferas usando soluções PLLA em soluções DCM e MC em água

Microesferas Poli (L-lactida) (PLLA) foram preparados misturando uma solução PLLA em diclorometano (DCM) numa solução de metilcelulose (MC) em água, seguida de evaporação de DCM.

Uma quantidade de 10g de PLLA é obtida de Purac Biochem (com viscosidade intrínseca em clorofórmio de 2.3 dUg) foi dissolvida em 100g de DCM. Desta solução 100 g foi adicionada a 1000 g de uma solução de MC em água num copo de precipitação de 2 litros em 2 segundos, enquanto agitado vigorosamente em 1000 rpm. MC com Mn=63000 g/mol foi obtido de Colorcon Ltd.

Após três horas com agitação vigorosa continua à temperatura ambiente, essencialmente todo o DCM evapora. Agitação foi interrompida, e as microesferas que se formaram foram deixadas assentar no fundo do copo de precipitação. O sobrenadante foi removido e as microesferas foram lavadas com água. Usando peneiras de aço inoxidável, as microesferas foram depuradas no estado molhado e a fracção com diâmetros entre 38 e 75 micrômetros foi recolhida.

As microesferas foram secas em vácuo à temperatura ambiente, e o rendimento foi determinado gravimetricamente. Microscopia de luz (ampliação 10x) foi empregue para analisar a morfologia das microesferas obtidas.

Tabela 2. Preparação de microesferas PLLA após mistura de uma solução PLLA em DCM numa solução MC em água enquanto agitada vigorosamente.

[PPLA] (g/100g DCM)	Mn de MC (g/mol)	[MC] (Wt%)	Viscosidade da solução de MC (cP)	PPLA recuperado como partículas de 38-75 µm (Wt%)	Formas das partículas PPLA	Superfície das partículas PPLA
10	63000	1.1	120	64.0	Esférica	Liso

Esta tabela 2 mostra que é possível também preparar microesferas PLLA eficientemente. Ao usar-se uma solução de MC de alta viscosidade, microesferas lisas de PLLA com dimensões de partícula desejadas pode ser em rendimento alto.

Exemplo 6: experiências comparativas

Preparação de microsferas usando soluções de copolímero de PCL e CL em DCM e soluções de agente tensoativo em água

I dados típicos da literatura:

A preparação de microesferas de copolímero PCL e CL foi descrita no científico e literatura de patente. Por exemplo em publicações por Hunter (US2003/0157187A1), Erneta e Wu (EP1872803A1) e Ioos et al. (Biomaterials 22 (2001) 2785-2794) é descrito que adição de soluções PCL em DCM para soluções de

álcool polivinílico (PVA) ou MC em água pode conduzir à formação de microesferas de PCL.

Para evitar coagulação da solução PCL no meio agitado aquoso, as condições empregues envolvem adição das soluções PCL em DCM sobre períodos relativamente longos de tempo, e longos tempos de evaporação de DCM para permitir as partículas dispersas de PCL para endurecerem. Somente aí estão formadas as microesferas esféricas de PCL estáveis o suficiente para serem recolhidas. Microesferas de PCL foram preparadas usando várias disposições experimentais, e diferentes copolímeros PCL e CL e concentrações de agentes tensioativos, índices de adição e tempos de evaporação de solvente.

Hunter (exemplo 41 em US2003/0157187A1):

PCL: $M_n=25000-45000$ g/mol; concentração de PCL em DCM: 9.5 peso/vol %; PVA: $M_n=12000-18000$ g/mol; 2 ml da solução de polímero foram vertidas em 100 ml da solução de agente tensioactivo aquoso num nível agitação de 1000 rpm; tempo de adição de solução de polímero: 120 minutos; partículas foram centrifugadas e lavadas com água; microesferas com dimensões de 30-100 micrômetros foram obtidas. As partículas eram esféricas, mas tinham uma morfologia áspera ou desigual.

Erneta e Wu (exemplos na EP1872803A1):

Copolímeros semi-cristalinos de CL: massas molares entre 5000 e 25000 g/mol; concentração de polímero em DCM: 4 para 7.5 peso/vol%, PVA: M_n não é indicado; aproximadamente 275 g de solução foi vertida em aproximadamente 1500 ml da solução de agente tensioactivo aquosa enquanto agitação em índices de cerca de 250 rpm; tempo de adição da solução de polímero: até 19 minutos; tempos de evaporação de DCM 14 a 16 hrs; fracção de

microesferas recuperadas com dimensões de 38-75 micrômetros é de até 71%; morfologia da superfície não é indicada.

Iooss(Biomaterials 22 (2001)2785-2794):

PCL: Mw=150000 MC: Metocel A15LV com Mn=14000 concentração PCL em DCM: 6.7 para 9.1 peso/vol %; 15 ml de solução é vertida na solução aquosa de MC enquanto agitação em 400-600 rpm durante 1 hora; DCM é retirado por extracção em volume grande (1000 ml) de água; fracção de partículas PCL recuperadas com dimensões menores que 80 micrômetros varia entre aproximadamente 1 e 40%.

Uma perspectiva destes dados é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3. Perspetiva de dados de literatura em microsferas de copolímeros de PCL e CL preparadas por mistura de soluções de polímero em DCM em soluções de agente tensioactivo agitadas em água.

	[Polímero] em DCM	[Agente tensioactivo] em água (Wt%)	Tempo de adição de solução de polímero (min)	Tempo de evaporação de DCM (hrs)	Formas das partículas	Superfície das partículas
Hunter	9.5 wt/vol%	PVA, 1.1	120	2	Esférica	áspero
Erneta, Wu	4 a 7.5 wt/vol%	PVA, 3.0	12 a 19	14 a 16	-	-
Ioos	9.1 wt/vol%	MC, 0.1	60	1	não	Lisa

II preparação de microsferas usando soluções PCL em DCM e soluções de agente tensioactivo em água. As concentrações de

polímero e agente tensioactivo são como se descreve na literatura.

Uma quantidade de 80 g de PCL (obtida de Sigma Aldrich com $M_n=10000$ g/mol) foi dissolvida em 800 g de DCM. Desta solução 100 g foram adicionadas em 1000 g de soluções de agentes tensioativos PVA ou MC em água num copo de precipitação de 2 litros em 2 segundos enquanto agitado vigorosamente em 1000 rpm. No PVA de experiências com $M_n=9000-10000$ g/mol obtida de Sigma Aldrich e MC obtida de Colorcon Ltd. com $M_n=14000$ g/mol foram empregues.

Após três a quatro horas de agitação vigorosa continua a 1000 rpm à temperatura ambiente, essencialmente todo o DCM evapora. Agitação foi interrompida, e as microsferas que se formaram foram deixadas assentar no fundo do copo de precipitação. O sobrenadante foi removido e as microsferas foram lavadas com água. Usando peneiras de aço inoxidável, as microsferas foram depurados no estado molhado e a fracção com diâmetros entre 38 e 75 micrômetros foi recolhida.

As microsferas foram secas em vácuo à temperatura ambiente, e o rendimento foi determinado gravimetricamente. Microscopia de luz (ampliação 10x) foi empregue para analisar a morfologia das microsferas obtidas.

Uma experiência comparativa foi conduzida como se descreve na literatura por Erneta e Wu (EP1872803A1). Aqui 270 g de uma solução PCL 7.5 wt% em DCM foi adicionada durante um período de 12 minutos para 1500 ml de solução de 3.0 wt% de PVA em água enquanto agitado a 240 rpm. Antes de recolher as microsferas, o DCM foi deixado evaporar sobre agitação contínua durante 16 hrs.

Os resultados são compilados na Tabela 4.

Tabela 4. Preparação de microsferas de PCL após mistura de soluções PCL em DCM em soluções MC em água enquanto agitado. As concentrações de polímero e agente tensioativo são típicas das usadas em experiências descritas na literatura.

	[Polímero] em DCM	[Agente tensioativo] em água (Wt%)	Viscosidade da solução de agente tensioativo (cP)	Taxa de agitação (rpm)	Formas das partículas	Superfície das partículas
Hunter	10	PVA, 1.1	13	1000	Irregular a)	Áspero a)
Erneta, Wu	10	PVA, 3.0	14	1000	Irregular b)	Áspero b)
Erneta, Wu	7.5	PVA, 3.0	14	240	Esférica	Lisa
Ioos	10	MC, 0.1	15	1000	Irregular ^{c)}	Áspero ^{c)}
a) ver microscopia de luz imagens apresentadas na Figura 3.						
b) ver microscopia de luz imagens apresentadas na Figura 4.						
c) ver microscopia de luz imagens apresentadas na Figura 5.						

Da Tabela 4 mostra que usando concentrações típicas de polímero e agente tensioativo descritas na literatura não é possível eficientemente preparar partículas com as características desejadas. Nestas soluções de baixa viscosidade do agente tensioativo, aparentemente é necessário adicionar a solução de polímero sobre períodos mais longos de tempo, para agitar em velocidades relativamente baixas e para evaporar DCM em períodos de tempo mais longos para eficientemente preparar partículas com as características desejadas.

III Preparação de microsferas usando soluções PCL em DCM e soluções viscosas de agente tensioativo em água.

Microesferas de PCL foram preparadas por mistura vigorosa de soluções PCL em diclorometano (DCM) em soluções de agente tensioativo em água, seguido de evaporação de DCM.

Quantidades diferentes de PCL obtidas de Sigma Aldrich com $M_n=10000$ g/mol foram dissolvidas em DCM. Destas soluções 100 g foram adicionadas em 1000 g de soluções de MC em água num copo de precipitação de 2 litros em 2 segundos enquanto vigorosamente agitado a 1000 rpm. PVA com $M_n=9000-10000$ g/mol obtida de Sigma Aldrich e MC com $M_n=63000$ g/mol obtida de Colorcon Ltd. foram empregues.

Após três a quatro horas de agitação vigorosa continua a 1000 rpm à temperatura ambiente, essencialmente todo o DCM evapora. Agitação foi interrompida, e as microesferas que se formaram foram deixadas assentar no fundo do copo de precipitação. O sobrenadante foi removido e as microesferas foram lavadas com água. Usando peneiras de aço inoxidável, as microesferas foram depuradas no estado molhado e a fracção com diâmetros entre 38 e 75 micrômetro foi recolhida.

As microesferas eram secas em vácuo à temperatura ambiente, e o rendimento foi determinado gravimetricamente. Microscopia de luz (ampliação 10x) foi empregue para analisar a morfologia das microesferas obtidas.

Uma série de experiências, em que a natureza e a concentração da solução de agente tensioativo são variadas, foram conduzidas. Os resultados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Preparação de microesferas de PCL após mistura de soluções PCL em DCM em soluções de agente tensioactivo viscosas em água enquanto vigorosamente agitadas.

[PLC]	Tensioativo	[Tensioativo]	Viscosidade	PCL	Formas das	Superfície
-------	-------------	---------------	-------------	-----	------------	------------

(g/100g DCM)		(Wt%)	da solução de Tensioativo (cP)	recuperado como partículas de 38-75 µm (Wt%)	partículas PCL	das partículas PCL
10	PVA	14.7	90	1.1	Esférica	Liso
10	MC	1.1	120	51.6	Esférica	Liso
20	MC	1.1	120	74.0	Esférica ^{a)}	Liso ^{a)}
a) ver imagem de microscopia de luz apresentada na Figura 2.						

A Tabela 5 indica que usando PVA em concentrações mais altas ocasiona soluções viscosas em água que podem ser utilizadas para preparar microsferas de PCL por rapidamente adicionar a solução de PCL à solução de agente tensioativo vigorosamente agitado. Partículas muito pequenas são obtidas, e ainda a morfologia das partículas é adequada, a produção de partículas na margem de dimensão desejada que poderia ser recuperada é muito baixa. Ao usar-se MC como um agente tensioactivo, a eficiência do processo é significativamente melhor.

Exemplo 7: Experiências de referência: dissolução de PCL em misturas Tween em temperaturas elevadas seguida de formação de partículas após arrefecimento

Após aquecimento para aproximadamente 80°C e continuamente agitado a 500 rpm, 15 g de PCL com Mn=10000 g/mol foi disperso em 100 ml de uma 50/50 peso/peso mistura de Tween 60 e água num recipiente de vidro de 250 ml. Tween 60 é obtido de Sigma Aldrich. As gotículas de polímero fundido são mantidas neste estado disperso por agitação durante mais 2 minutos. Enquanto ainda agitado, a dispersão do líquido é logo arrefecida durante a noite para temperatura ambiente. Após solidificação das gotículas de polímero dispersas, microsferas são obtidas que podem ser recuperadas por decantação.

Depois de lavadas com água, as microsferas de PCL foram depuradas no estado molhado usando peneiras de aço inoxidável e a fracção com dimensões entre 38 e 75 micrômetro foi recolhida.

As microsferas foram secas em vácuo à temperatura ambiente e o rendimento foi determinado gravimetricamente. Um total de 12.1 g de microsferas de PCL foi recolhido.

Tabela 6. Preparação de microsferas de PCL por arrefecimento de soluções PCL em Tween 60 e misturas de água enquanto vigorosamente agitadas.

PCL (g)	Viscosidade de uma mistura 50/50 de Tween 60 e água a 80°C (cP)	PCL recolhido como partículas de 38-75 µm (Wt%)	Forma das partículas de PCL	Superfície das partículas de PCL
15	125	80.7	Esférica	Lisa

Desta tabela pode-se ver que usando Tween 60 relativamente viscoso e misturas de água, microsferas de PCL podem ser formadas a partir de soluções agitadas do polímero em temperaturas elevadas por arrefecimento.

Lisboa, 3 de Fevereiro de 2014

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo Titular tem como único objectivo ajudar o leitor e não forma parte do documento de patente europeia. Ainda que na sua elaboração se tenha tido o máximo cuidado, não se podem excluir erros ou omissões e a EPO não assume qualquer responsabilidade a este respeito.

Documentos de Pedidos de Patente citadas na descrição

US US 2003093157 A

WO 9856431 A

EP 1872803 A

US 2003157187 A

US 2003157187 A1, Hunter

EP 1872803 A1, Emeta and Wu

Literatura citada na descrição que não é Pedido de Patente

Preparation of biodegradable microspheres and microcapsules,
Journal of Controlled Release, 1991, vol 17, 1-22

IOOS et al. Biomaterials, 2001, vol 22, 2785-2794 1966,

Reivindicações

1. Um processo para preparar policaprolactona (PCL) compreendendo micropartículas onde o processo compreende os seguintes passos:

a1) solubilização de um polímero PCL num solvente, e misturar o polímero PCL solubilizado com um líquido que compreende um agente tensioactivo, dito agente tensioactivo sendo metilcelulose, que está presente numa concentração de entre aproximadamente 1 e aproximadamente 5 w/w%, dito líquido tendo uma viscosidade que está entre aproximadamente 1 e aproximadamente 400,000cP,

b) formar PCL compreendendo micropartículas da solução obtida em a1).

2. Um processo de acordo com a reivindicação 1 onde o solvente é seleccionado de compostos contendo halogéneo.

3. Um processo de acordo com a reivindicação 2 onde o solvente é diclorometano.

4. Um processo de acordo com a reivindicação 3 onde o passo b) compreende formação de PCL e compreendendo micropartículas por extração do solvente destes PCL que compreende micropartículas dispersas no líquido compreendendo um agente tensioactivo por extracção de evaporação.

5. Um processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores onde a metilcelulose tem um Mn 63000 e onde a metilcelulose preferencialmente tem uma concentração de entre aproximadamente 1 e aproximadamente 2.5 w/w%.

6. Um processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, onde o polímero PCL é um polímero linear, um copolímero, um terpolímero ou uma mistura de diferentes tipos de homo/co/ter polímeros

7. Micropartículas de homopolímero de PCL que se podem obter pelo processo de reivindicação 5, tendo pelo menos uma das seguintes características:

- i) um diâmetro que é entre 5 e 200 μm ,
- ii) densidade homogênea, forma e conteúdo,
- iii) microsferas essencialmente esféricas,
- iv) superfícies lisas.

8. Micropartículas de homopolímero de PCL de acordo com a reivindicação 7 onde o diâmetro é de entre 25 e 75 μm .

9. Um gel injetável biodegradável que compreende micropartículas de homopolímero de PCL de acordo com a reivindicação 7 ou 8 e um suporte, opcionalmente onde um ingrediente ativo está adicionalmente presente.

10. Um gel de acordo com a reivindicação 9, onde um ingrediente ativo está presente, cujo ingrediente ativo é um anestésico.

11. Um gel de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 ou 10, que é um implante ou um enchedor.

12. Um gel de acordo com qualquer uma das reivindicações de 9 a 11 para uso como um medicamento, preferencialmente para tratar uma anormalidade de pele ou desfiguração, e/ou para controlo de função de bexiga e/ou controlo de refluxo gástrico e/ou para tratar disfunção erétil e/ou para tratar cordas vocais.

13. Um gel de acordo com qualquer uma das reivindicações de 9 a 11 como um gel cosmético.

14. Uso de um gel como definido em qualquer uma das reivindicações de 9 a 13 para a preparação de um medicamento para tratar uma anormalidade de pele ou desfiguração, e/ou para controlo de função de bexiga e/ou controlo de refluxo gástrico e/ou para tratar disfunção erétil e/ou para tratar cordas vocais.

15. Uso do gel como definido na reivindicação 13 numa aplicação cosmética.

Lisboa, 3 de Fevereiro de 2014

Fig 1

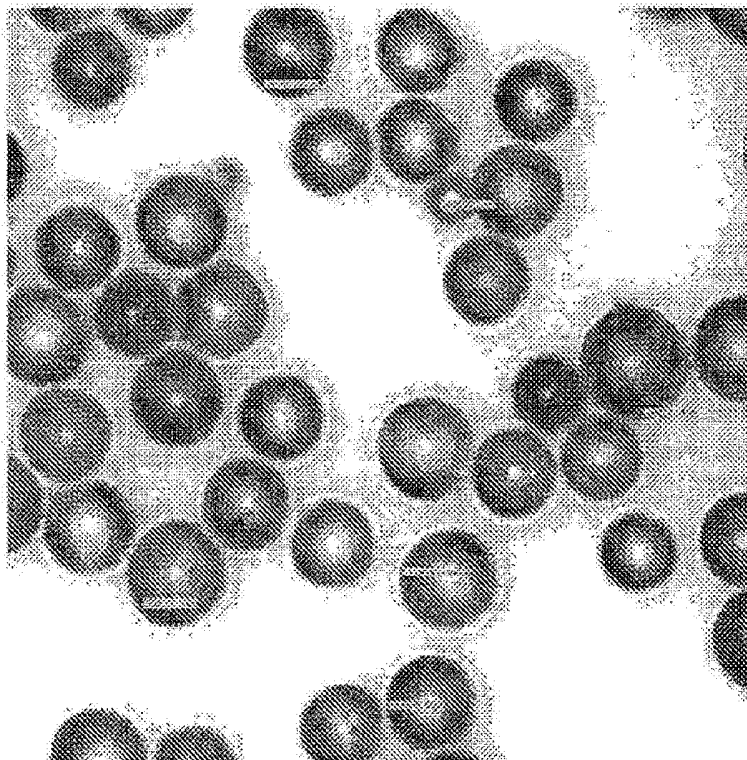


Fig 2

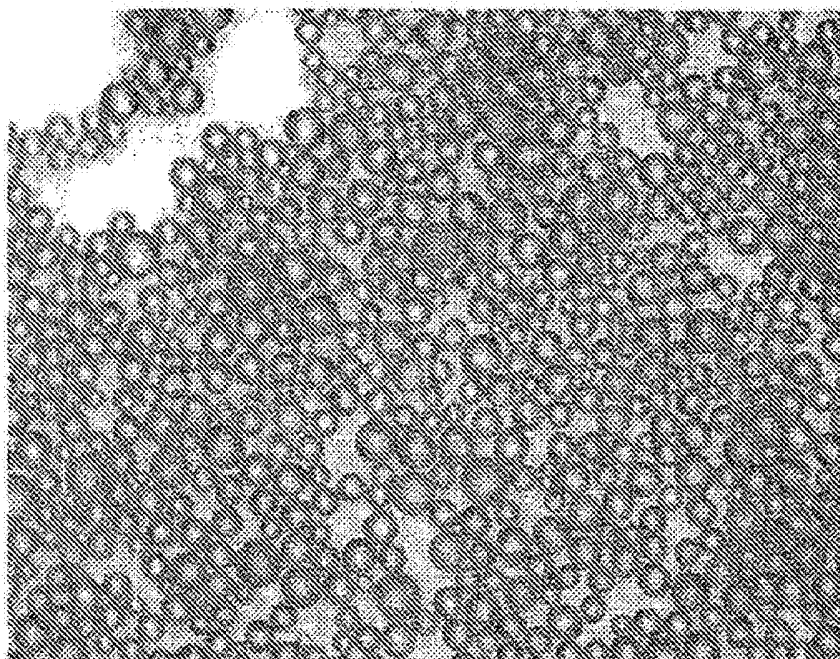


Fig 3

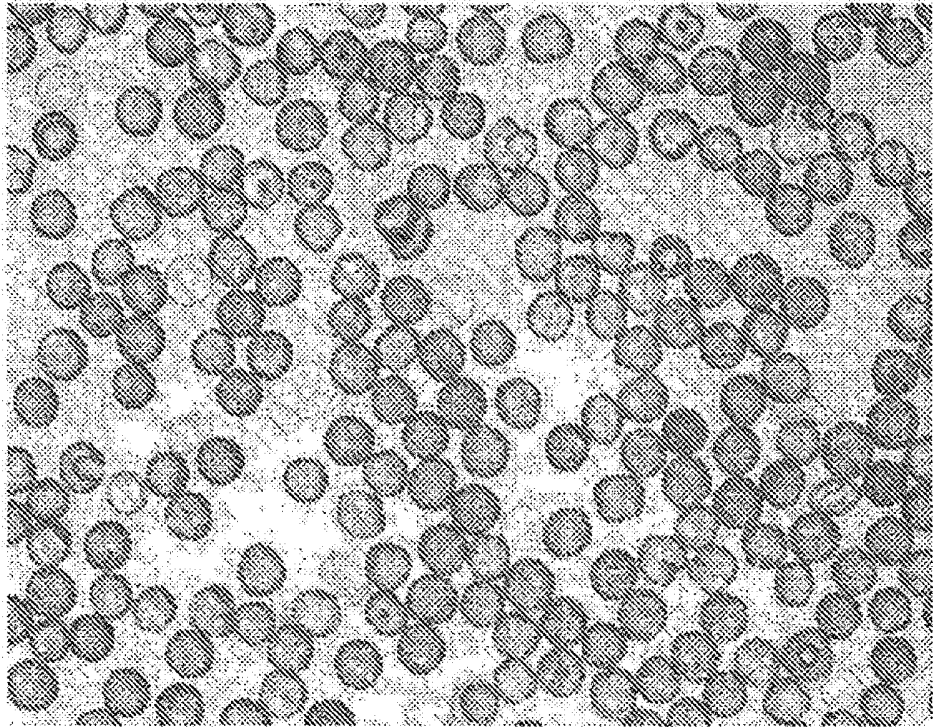


Fig 4

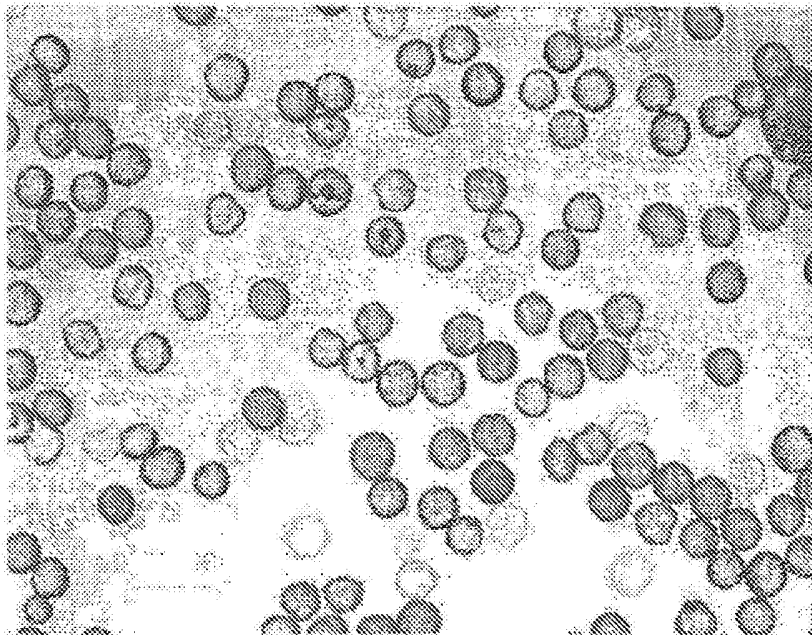


Fig 5

