

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 750**

51 Int. Cl.:
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 31/60 (2006.01)
A61K 31/737 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05717541 .6**
96 Fecha de presentación: **03.02.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1750770**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.02.2007**

54 Título: **Utilización de compuestos organo-silícicos para forzar los tejidos conjuntivos dañados**

30 Prioridad:
05.02.2004 FR 0401095

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.03.2012

73 Titular/es:
**EXSYMOL
4, AVENUE ALBERT 11
98000 MONACO, MC**

72 Inventor/es:
**SEGUIN, Marie-Christine y
COURBEBASSE, Yann**

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 377 750 T3

DESCRIPCIÓN

Utilización de compuestos organo-silícicos para forzar los tejidos conjuntivos dañados.

5 La presente invención se refiere a la utilización de compuestos órgano-silícicos para forzar la organización de las fibras proteínicas y glicoproteínicas de la dermis dañada.

La invención encuentra aplicación especialmente en el dominio de los dispositivos médicos.

10 Actualmente, existe una necesidad importante de desarrollar productos que permiten mejorar una condición patológica por la única intervención de una acción mecánica, lo que significa sin acción farmacológica directa.

Este tipo de modo de acción demuestra ser especialmente interesante cuando se buscan modos de tratamiento lo menos agresivo posible para el organismo. Tales tratamientos permiten, además, cumplir con la directiva comunitaria 93/42/CEE acerca de los dispositivos médicos. Según está directiva, un dispositivo médico se define notablemente por "una materia, usada exclusivamente o en asociación, destinada a ser utilizada en el hombre con el fin de modificar un proceso fisiológico pero cuya acción principal no se consigue por los medios farmacológicos o inmunológicos, ni por metabolismo".

20 Existen varias técnicas de corrección de las deterioraciones o alteraciones de los tejidos conjuntivos. Para la piel, por ejemplo, se proponen numerosos productos comúnmente llamados "de relleno" porque actúan por un efecto de "relleno" del volumen cutáneo perdido. Inyectables, de origen sintético o natural, estos productos la mayoría de las veces son a base de colágeno, de ácido hialurónico (Klein A.W., Facial Plast. Surg. Clin. North Am. (2001), vol.9, pp.205-218 y referencias citadas) o de polímeros inertes biológicamente (Maas C.S. et col., Facial Plast. Surg. Clin. North Am. (2001), vol.9, pp.219-227 y referencias citadas). Se proponen también ventajosamente a nivel cutáneo productos a base de toxina botulínica.

Con respecto a los problemas que afectan el ojo y su córnea, se corrigen a menudo con el recurso a las técnicas quirúrgicas, como el láser o la queratinoplastia, o con el porte de lentes de contacto.

30 De manera general, cualquiera que sea el tipo de tejido conjuntivo, las técnicas existentes de relleno o de cicatrización no hacen jamás estado de una acción que se exprima principalmente y favorablemente sobre la organización extracelular de la red glicoproteínica sobre la cual se apoya la arquitectura general de los tejidos conjuntivos, en otros términos de cualquier efecto que enfoca una (re)organización no fisiológica de la arquitectura de los constituyentes proteínicos de la matriz extra-celular de los tejidos conjuntivos dañados.

Además, para las sustancias inyectables de origen natural, además de los problemas clásicos de alergia, otra desventaja con respecto a su uso, sobre todo en dermatología cosmética, es su tiempo de actividad limitado porque son dependientes de su catabolismo tisular. De hecho, su cinética de efecto muestra un fuerte efecto de relleno "post-inyección" de los volúmenes depresionarios, sin embargo, con poca duración en el tiempo y justificando la necesidad de renovar el tratamiento rápidamente.

40 Ahora, se ha descubierto inesperadamente, y es el fundamento de la invención, que algunos compuestos órgano-silícicos, introducidos *in situ* en concentraciones suprafisiológicas en la dermis dañada, permiten obtener, sin acción farmacológica directa, una organización estructural de las fibras proteínicas y glicoproteínicas de la matriz extra-celular, lo que permite remediar los inconvenientes mencionados más arriba.

Esta organización no natural y forzada es favorable al mantenimiento o a la restauración de la matriz extra-celular; de hecho, representa un estado de reparación estructural tisular no fisiológico intermedio, que permite como consecuencia, la recuperación de la estructura nativa de la dermis dañada.

50 Todo tejido conjuntivo, como la dermis, se caracteriza de hecho por una matriz extra-celular organizada tridimensionalmente por la disposición de fibras proteínicas y glicoproteínicas sobre las cuales son fijados los componentes celulares.

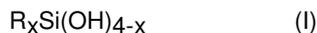
55 Una característica mayor y recurrente de las deterioraciones o alteraciones relacionada con todo tejido conjuntivo dañado es una modificación y una pérdida sistemática de su arquitectura, observada al nivel de la organización matricial proteínica del compartimento extra-celular, y generalmente asociadas a una pérdida de volumen del dicho tejido. Se nota entonces frecuentemente un espesor reducido, con rigidificación o no de éste último.

60 Por consiguiente, y considerando la estructura fisiológica del tejido conjuntivo y de su matriz extra-celular perfectamente organizada en las tres dimensiones, se discierne hoy todo el interés de mantener una tal estructura o restablecerla, si está alterada como consecuencia del efecto del proceso cronológico de envejecimiento o a la acción de cualquier traumatismo, o en repuesta a los efectos adversos de varios tratamientos correctivos. La restauración mencionada constituye una fase indispensable a la recuperación ulterior de la función fisiológica original del tejido conjuntivo dañado.

65

La invención se ha desarrollado por consiguiente en este contexto.

5 Así, según un primer aspecto, la invención tiene por objeto el uso de por lo menos un compuesto órgano-silícico de fórmula general (I) siguiente:



en la cual:

10 R es un (C₁-C₄)alquilo, un (C₂-C₅)alcenilo o un arilo,
x = 1 a 3,

15 siendo dicho(s) compuesto(s) órgano-silícico(s) estabilizado(s) por un ácido carboxílico, un glicosaminoglicano, o una sal de estos compuestos,

20 para la fabricación de una solución inyectable destinada al tratamiento por administración *in situ* de la dermis dañada por tensión en la organización de las fibras proteínicas y glicoproteínicas de la matriz extracelular de la dermis, incluyendo dicha solución inyectable una dosis suprafisiológica del dicho (de dichos) compuesto(s) comprendida entre 0,1 y 50 mg, de preferencia entre 1 y 25 mg, por cm³ de dermis tratada y por solución administrada.

25 Por "dermis dañada" se entiende según la presente invención la dermis deteriorada o alterada *in vivo*. Éstas deterioraciones o alteraciones *in vivo* pueden ser el resultado tanto del proceso natural de envejecimiento y de sus diferentes factores intrínsecos o extrínsecos (cronológicos, genéticos, actínicos, comportamentales, endocrínicos, catabólicos y mecánicos) como de procesos patológicos (enfermedad, lesión) o después de la intervención de un tratamiento "correctivo" (cirugía plástica, láser, tratamientos médicos iatrogénicos, opoterapia, lentes de contacto, etc.) En estos últimos casos, los cambios observados son, de manera general, menos marcados y son la consecuencia de efectos adversos de los tratamientos correctivos.

30 En la formula (I), se entiende por grupo alquilo en C₁-C₄ una cadena hidrocarbonada con 1 a 4 átomos de carbono, lineal, ramificada, o incluso cíclica. Tal grupo es particularmente un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo y ciclopropilmetilo.

35 Por arilo, se entiende un núcleo fenilo, un núcleo 1- o 2-naftilo o un núcleo 2- o 3-tienilo.

Por grupo alcenilo en C₂-C₅, es necesario entender un grupo que incluye 2 a 5 átomos de carbono de los cuales 2 consecutivos están ligados por un enlace etilénico, por ejemplo un grupo -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, -CH=C(CH₃)-CH₂-, CH₂-CH=CH- o -CH=CH-CH(CH₃)-

40 Como ejemplo de ácido carboxílico, se puede particularmente mencionar el ácido salicílico, el ácido glutámico, el ácido láctico, el ácido pirrolidiona carboxílico, el ácido niflúrico y/o sus sales.

45 Como ejemplo de glicosaminoglicano se puede particularmente mencionar el ácido hialurónico, el sulfato de condroitina, el sulfato de queratano.

Los compuestos organo-silícicos son de preferencias estabilizados por el ácido salicílico, el ácido hialurónico, o una sal de éstos.

50 Unos compuestos órgano-silícicos particularmente favoritos se seleccionan de entre el monometilsilanotriol o el dimetilsilanodiol.

De una manera especialmente preferida, se usa según la invención el salicilato de monometilsilanotriol.

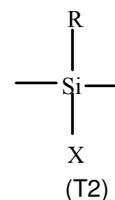
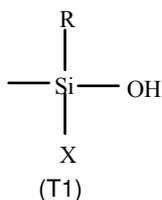
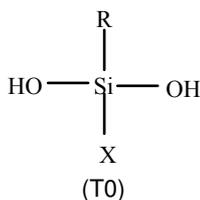
55 Los compuestos órgano-silícicos según la invención se presentan en forma de monómeros, oligómeros, o de una mezcla de monómeros y oligómeros.

El estado en la solución de los compuestos órgano-silícicos de la invención puede representarse por la formula (II) siguiente:



en la que:

T0, T1 y T2 tienen respectivamente las formulas:



5 en las que:

R es como se ha definido anteriormente para los compuestos (I),

X representa un grupo hidróxilo o un radical R tal como definido anteriormente, y

10 r, s y t son tales que $1 \leq r+s+t \leq 8$.

El proceso de preparación de los compuestos órgano-silícicos según la invención está descrito especialmente en las solicitudes de patentes publicadas bajo los números FR 2 158 068, FR 2 610 522 y EP 0 289 366.

15 Los compuestos de la invención permiten una aportación suprafisiológica de silicio exógeno, aporte importante porque está establecido que una disminución del contenido en silicio natural en el organismo, particularmente con la edad, conlleva una deestructuración de los tejidos conjuntivos (Charnot Y. et al., Lyon Med. (1971), vol.226, pp.85-88).

20 Los compuestos de la invención son por otra parte productos de síntesis, químicamente estables, y por consiguiente no metabolizables. Ellos son sin riesgo de alergias o de efectos secundarios y están dotados de una excelente hidrosolubilidad, así como de una tolerancia y una inocuidad demostradas.

25 Los compuestos según la presente invención, introducidos localmente en concentraciones suprafisiológicas en la dermis dañada, permiten forzar la organización de los complejos proteína/glicosaminoglicano asegurando la integridad estructural de la dermis, vía enlaces químicos siloxanos con las fibras proteínicas y glicoproteínicas de la matriz extra-celular. Resulta una organización no natural (o suprafisiológica) de la red fibrilar extra-celular muy favorable a la regeneración del dicho tejido, condicionando entonces esta reorganización "silanol-inducida" la actividad biológica global de la dermis. Sin embargo se debe notar que el efecto buscado no se obtiene de manera dosis-dependiente y entonces se distingue claramente de una acción farmacológica directa, en consecuencia de un tratamiento medicamentoso.

35 Los compuestos órgano-silícicos según la invención entonces, permiten una organización supra-molecular no fisiológica de las fibras constitutivas de la red proteínica extra-celular de la dermis alterada, la cinética aferente se opone diametralmente a aquella observada con productos estándar de relleno. Según la invención, es efectivamente la siguiente: sin efecto de relleno, hasta una hora después de la inyección o del tratamiento, la acción de los compuestos órgano-silícicos sobre la red fibrilar extra-celular se manifiesta entonces, progresivamente y correlativamente a la organización supra-molecular inducida. El volumen casi-nativo es consecuentemente así recuperado algunos días después de la inyección, con una "recuperación" estable en el tiempo.

40 La solicitante ha efectivamente demostrado que los resultados obtenidos con los compuestos órgano-silícicos de la invención son estables en el tiempo, porque se mantienen en un período de un año, independientemente de cualquier metabolismo fisiológico "post-introductivo".

45 Como lo muestran los tests más abajo, los efectos buscados son ante todo de naturaleza física con mejora de las propiedades mecánicas de la dermis. Efectos farmacológicos, secundarios a la recuperación de una arquitectura tisular funcional, indirectos y múltiples pueden sin embargo observarse, justificando su naturaleza heterogénea y multiaxial, por otra parte, la imposibilidad de un efecto inductor farmacológico primario y directo. Además, de ningún modo, estos efectos pueden predominar a aquellos resultantes de la coacción física ejercida en la arquitectura de la dermis alterada por los compuestos de la invención.

50 Los compuestos órgano-silícicos según la invención son introducidos localmente en una dermis dañada a una dosis suprafisiológicas a fin de modificar físicamente y de manera no natural la arquitectura del dicho tejido.

55 Desde un punto de vista químico, se podría pensar que una introducción local de estas dosis suprafisiológicas de compuestos órgano-silícicos exógenos traerían consigo la formación de polímeros de tipo silicona, inertes y consecuentemente ineficaz. No es absolutamente lo que se observa en la presente invención.

60 Con estas dosis suprafisiológicas, uno podría también temer que el constreñimiento no fisiológico ejercido en la organización de las proteínas de la matriz extra-celular conduzca por este hecho a un estado de arreglo estructural

tóxico perjudicial para la zona de la dermis tratada que no permite el efecto buscado. No hay nada de eso con los compuestos órgano-silícicos de la invención.

5 Los compuestos órgano-silícicos según la invención son administrados en forma de una solución inyectable. Estas preparaciones farmacéuticas pueden prepararse según las técnicas comúnmente usadas en galénica.

Dicha preparación farmacéutica incluye el compuesto órgano-silícico estabilizado en una cantidad expresada en peso de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, y particularmente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, y de preferencia igual a aproximadamente 0,5%.

10 Los compuestos órgano-silícicos según la invención pueden también aplicarse *ex vivo* en un explante cutáneo tomado de una zona donante sana y después de crecimiento se reimplanta, en una piel alterada.

15 Las alteraciones de organización de la matriz extra-celular susceptibles de ser tratadas por los compuestos de la invención son las alteraciones dérmicas que incluyen depresiones inducidas por el envejecimiento o después de la intervención de un tratamiento correctivo, o de origen traumático, particularmente las arrugas, (grandes y pequeñas), las cicatrices, las estrías y las escaras. Preferentemente, el modo de administración local para este tipo de alteraciones son las inyecciones intradérmicas.

20 Los compuestos órgano-silícicos según la invención pueden usarse exclusivamente o en asociación con un dispositivo medico (con respecto a la Directiva Comunitaria 93/42/CEE) biocompatible escogido entre un grupo de dispositivos médicos implantables, de preferencia prótesis, cementos óseos, lentes de curvatura inversa y los dispositivos implantables destinados a la liberación de medicamentos; productos y suturas resorbibles, productos viscoelásticos, productos hemostáticos; matrices bioaceptables, de preferencia las microesponjas; las armaduras intra-arteriales, de preferencia los stents; de todo material medico estéril en contacto con el paciente, de preferencia las compresas y los vendajes; los dispositivos usados en la técnica dental, preferentemente los productos de relleno dental o amalgamas, las prótesis y las coronas.

30 Cuando el dispositivo médico probablemente sea usado en una herida abierta (caso típico de una compresa o de un vendaje) es posible tratarlo de antemano con una preparación que incluya los compuestos órgano-silícicos de la invención.

35 Los compuestos órgano-silícicos según la invención pueden también usarse en asociación con un agente farmacológico que no permita un constreñimiento tal como el descrito precedentemente en la organización de la matriz extra-celular. Dicho agente es escogido entre los anti-inflamatorios, los bacteriostáticos y los bactericidas, es decir los agentes capaces de conservar un tejido conjuntivo dañado en un estado apropiado para el tratamiento apuntado.

40 Según un otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos organo-silícicos tal que definidos en las reivindicaciones 12 et 13.

La invención se entenderá mejor con los tests descritos más abajo, dados solamente a título meramente ilustrativo. En estas pruebas, se usan las preparaciones siguientes, en las cuales las cantidades se expresan en % de peso:

45 Preparación 1: solución inyectable (isotónica; pH 5,0 al 6,0) [0046]

- * salicilato de monometilsilanotriol: 0,5 %
- * cloruro de sodio: 0,45 %
- * agua para preparación inyectable csp: 5 ml

50 Preparación 2: crema

- * hialuronato de monometilsilanotriol: 0,5 %
- * parafina: 2%
- 55 * imidazolidinil urea: 0,3 %
- * sodio metil-parabeno: 0,10 %
- * propilparabeno 0,05 %
- * glicerina o equivalente: 13 %
- * alcohol cetilestearílico y éter cetosteárico: 10 %
- 60 * parafina líquida: 5 %,
- * edetato de sodio: 0,01 %
- * ácido ascórbico (facultativo): 1 %
- * agua purificada csp: 100 %

65 En los tests, se miden las actividades colagenasa, elastasa y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa según los protocolos descritos a continuación:

Actividad colagenasa

5 Una solución al 0,5 mg /ml de PZ-L Pro-L Leu-L Gly-L Pro-D Arg fue realizada en un tapón Tris-HCl (25 mM, pH 7,0; 2,5 mM de CaCl₂). 0,5 ml de la solución del sustrato fueron incubados a 37° C con 200 µl de extracto tisular por 2 h 30. A tiempos diferentes se toman 100 µl del medio de reacción como muestras y se añaden a 250 µl de ácido cítrico al 0,5% (interrupción de la reacción) luego, a 1,25 ml de acetato de etilo. El aumento de la densidad óptica (mD.O./min), correlacionado con la proteolisis del sustrato se ha seguido a 320 nm.

10 Actividad elastasa

15 N-succinil-Ala-Ala-Pro-Leu p-nitroanilida en solución en un tapón Tris-HCl (10mM pH 8) a 0,5 g/l fue incubado a 37°C con 0,2 ml de extracto tisular en un volumen final de 1,2 ml por 5 horas El aumento de la densidad óptica (mD.O./min), correlacionado con la proteolisis del sustrato se ha seguido a 320 nm.

Actividad glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

20 0,8 ml de extracto tisular fueron incubados con 20 µl de solución al 2,4 mM de NADP y a 24,4 mM de glucosa 6-fosfato (G6P) en un tapón fosfato (0,1M pH 7,4). El aumento de la densidad óptica (mD.O./min) correlacionado con la reducción del sustrato se ha seguido a 340 nm a 25°C.

Test 1: Efecto del salicilato de monometilsilanotriol y del hialuronato de monometilsilanotriol en la organización de la matriz dérmica (comparación con una referencia). Administración por inyecciones intra-dérmicas con la ayuda de una crema estándar.

25 La acción cuantitativa y cualitativa de dos compuestos órgano-silícicos en ratas sin pelos y las alteraciones de la organización de su matriz extra-celular (MEC) cutánea fue evaluada, de manera regioselectiva. De hecho, un volumen dérmico de aproximadamente 0,5 cm³ fue tomado y luego reemplazado quirúrgicamente por un dispositivo medico implantable, que son las microesponjas en polivinilalcohol. Estás últimas se usan para el trasplante de células (Mooney D.J., *J. Biomed. Mat. Res.*(1995), vol.29, pp.959) porque son biocompatibles, de alta porosidad y capaces de absorber 98% de su volumen.

35 La re-colonización del implante (o dispositivo médico implantable) por el tejido dérmico se observa entonces bajo el efecto de los compuestos órgano-silícicos. El primero, en forma de una solución inyectable al 0,5% en peso de salicilato de monometilsilanotriol (SaSi-3OH; preparación 1; 0,2 ml), se inyecta intra-dérmicamente, el segundo, en forma de una crema estándar al 0,5% en peso de hialuronato de monometilsilanotriol (HyalSi-3OH; preparación 2: 100 mg), se aplica tópicamente. Los compuestos órgano-silícicos se administran a razón de una vez al día durante dos meses.

40 La evaluación cuantitativa fue realizada vía la medición de las cinéticas de marcadores de actividad tisular en la zona implantada. Los marcadores seguidos fueron marcadores biológicos que revelan el estado del tejido, a saber las enzimas "colagenasa" y "elastasa" que dan cuenta, con sus actividades, del turn-over de las proteínas de la matriz extra-celular y la enzima "G6PDH" cuya actividad es un marcador del nivel energético de las células (equilibrio redox celular). La evaluación cualitativa fue realizada con la extracción quirúrgica de una parte de este implante a varios tiempos de la experimentación. Después la adhesión de los cortes de 5 µm y una coloración H.E o Trichrome-Masson fueron realizadas, así como un análisis histológico de la organización del colágeno de la MEC.

Los resultados se presentan en las tablas 1 y 2.

50 Tabla 1: evaluación cuantitativa

		Semana post-implantación					
		1	2	3	4	5	8
Actividad colagenasa *	Referencia	3,1±0,3	5,6±0,4	10,5±1,3	12,9±0,9	6,7±1,4	4,2±0,6
	Referencia + SaSi-3OH	3,6±0,5	6,1±0,8	13±1,7	11,2±0,8	8,1±1,3	3,9±0,5
	Referencia + HyalSi-3OH	3,4±0,3	5,9±0,7	12,0±1,3	14,1±3,1	7,3±1,6	3,5±1,4
Actividad elastasa *	Referencia	2,8±0,4	6,4±0,8	8,2±1,0	7,4±1,5	4,3±0,7	2,2±0,4
	Referencia + SaSi-3OH	3,0±0,6	6,8±1,3	9,5±1,3	8,4±1,6	5,1±0,9	2,0±0,3
	Referencia + HyalSi-3OH	3,4±0,5	7,8±2,2	10,5±2,9	9,4±2,4	5,6±1,1	2,4±0,9

Tabla 1: (continuación)

		Semana post-implantación					
		1	2	3	4	5	8
Actividad G6DPH*	Referencia	6,4±1,2	11,5±1,4	22,7±4,1	39,5±3,8	30,3±5,2	5,9±0,8
	Referencia + SalSi-3OH	7,6±1,4	9,3±1,1	18,4±2,9	43,7±5,5	36,5±4,8	9,0±0,45
	Referencia + HyalSi-3OH	8,2±1,9	13,8±1,5	25,1±4,6	46,8±7,6	37,5±6,2	7,3±2,4

*: mD.O./min/mg de prot.

5 Cuadro 2: evaluación cualitativa

Semana post-implantación	Aspecto implante + análisis histológico Referencia	Aspecto implante + análisis histológico Ref. + SalSi-3OH	Aspecto implante + análisis histológico Ref. + HyalSi-3OH
1	Inicio de la colonización celular	Inicio de la colonización celular	Inicio de la colonización celular
2	Colonización celular (70 a 90%) + Inicio de la formación MEC	Colonización celular (70 a 90%) + Inicio de la formación MEC	Colonización celular (70 a 90%) + Inicio de la formación MEC
3	Formación MEC con acumulación colágeno no organizado	Formación MEC con acumulación colágeno no organizado	Formación MEC con acumulación colágeno no organizado
4	Formación MEC con acumulación colágeno no organizado en 30% de los espacios del implante	Formación MEC con acumulación colágeno no organizado en 20% de los espacios + <u>colágeno organizado en 20% del implante</u>	Formación MEC con acumulación colágeno no organizado en 30% de los espacios + <u>colágeno organizado en 10% del implante</u>
5	Formación MEC con acumulación colágeno no organizado en todo el implante	Formación MEC con acumulación colágeno no organizado en todo el implante + <u>colágeno organizado en 50% del implante</u>	Formación MEC con acumulación colágeno no organizado en todo el implante + <u>colágeno organizado en 30% del implante</u>
8	Formación MEC en todo el implante + colágeno organizado con espacio intra-fibrilar 10-20% del implante	Formación MEC en todo el implante + <u>colágeno organizado en 70% del implante</u>	Formación MEC en todo el implante + <u>colágeno organizado en 45% del implante</u>

En presencia de los compuestos de la invención, los marcadores biológicos de la re-colonización fueron expresados normalmente, caracterizando de hecho la ausencia de todo efecto farmacológico primario y directo.

10 **Test 2: Efecto del salicilato de monometilsilanotriol en el relleno de las arrugas y de las depresiones cutáneas (comparación con una referencia). Administración por inyecciones intra-dérmicas repetidas *in situ***

15 El salicilato de monometilsilanotriol (SalSi-3OH; preparación 1) fue administrado por inyecciones intradérmicas a nivel de las arrugas "patas de gallo" y/o del entrecejo (ceño) de 103 mujeres (evaluaciones para-clínicas normales), a razón de 3 sesiones de inyecciones espaciadas cada una de una semana (D0, S1 y S2).

20 Visitas de control se hacen entonces en S6, S12, S24, S36 y S52, con los efectivos siguientes después de algunos perdidos de vista o excluido:

- de D0 a S12, 98 mujeres de edad media 49,5 +/- 6 años que justifican una corrección a nivel de las patas de gallo (n=97) y/o en el aérea del entrecejo (n=89);

25 - de S24 a S52, 96 sujetos por los cuales 95 recibieron inyecciones a nivel de las patas de gallo y 88 a nivel del aérea del entrecejo.

30 La eficacia del salicilato de monometilsilanotriol fue evaluada en un año (52 semanas) y sobre un volumen de aproximadamente 0,5 cm³, con las técnicas no invasivas siguientes: iconografía macro-fotográfica, tratamiento por computador de imágenes sobre huellas cutáneas de las zonas tratadas, escala de evaluación visual analógica de 100 mm por los voluntarios durante cada visita.

La resorción del producto es completa una hora después de la inyección, sin efecto de relleno inmediato después de

la inyección. Los volúmenes inyectados de **SalSi-3OH** a D0, S1 y S2 fueron:

	Pata de gallo (n=97)	Arrugas del entrecejo (n=89)
D0	0,38 ± 0,16 ml	0,40 ± 0,15 ml
S1	0,32 ± 0,12 ml	0,34 ± 0,11 ml
S2	0,26 ± 0,09 ml	0,34 ± 0,13 ml

5 Característica de una prueba macroscópica de una recuperación del volumen por la restauración de una organización favorable de la red glicoproteica, el volumen depresionario a rellenar por el dispositivo inyectable disminuye de D0 a S2.

10 El análisis del micro-relieve en las arrugas que se encuentran en piel espesa se representa en las figuras 1 y 2. La observación de una mejora estadística significativa requirió entre 6 y 12 semanas.

Los datos obtenidos a partir de la escala visual analógica fueron el objeto de un análisis de varianza en mediciones repetidas en el tiempo, seguidas por un análisis de contrastes. Los resultados se presentan en la tabla (la unidad usada es el μm).

15 Tabla 3

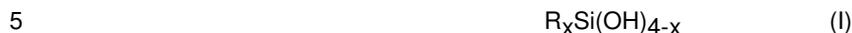
	Frente	Patatas de gallo
S1	18,67 ± 20,98	19,20 ± 19,14
S2	32,25 ± 23,23	31,23 ± 21,66
S6	35,33 ± 26,99	38,92 ± 25,97
S12	38,65 ± 25,85	41,63 ± 26,70
S24	39,55 ± 25,33	39,58 ± 24,89
S36	36,57 ± 24,55	39,52 ± 25,22
S52	34,58 ± 25,54	38,61 ± 26,10

20 Estadísticamente, la mejora del relieve cutáneo alcanza una media de 40% después de 3 meses en todos los sitios inyectados, se mantienen hasta 6 meses, y retroceden ligeramente a 12 meses.

Sin embargo significativa en todos los sitios un año después de la primera inyección esta mejora es el reflejo de una reorganización y de una recuperación parcial del volumen inicial de la dermis de acuerdo con el modo de actividad descrito.

REIVINDICACIONES

1. Uso de por lo menos un compuesto órgano-silícico de fórmula general (I) siguiente:



en la cual:

R es un (C₁-C₄)alquilo, un (C₂-C₅)alcenilo o un arilo,

10 x = 1 a 3,

siendo dicho(s) compuesto(s) órgano-silícico(s) estabilizado(s) por un ácido carboxílico, un glicosaminoglicano, o una sal de estos compuestos,

15 para la fabricación de una solución inyectable destinada al tratamiento *in situ* de la dermis dañada por tensiones en la organización de las fibras proteínicas y glicoproteínicas de la matriz extracelular de la dermis, incluyendo dicha solución inyectable una dosis suprafisiológica de dicho (de dichos) compuesto(s) comprendida entre 0,1 y 50 mg, de preferencia entre 1 y 25 mg, por cm³ de dermis tratada y por solución administrada.

20 2. Uso según la reivindicación 1, en la que el ácido carboxílico es escogido de entre el ácido salicílico, el ácido glutámico, el ácido láctico, el ácido pirrolidinona carboxílico, y el ácido niflúmico.

3. Uso según la reivindicación 1, en la cual el glicosaminoglicano es escogido de entre el ácido hialurónico, el sulfato de condroitina, y el sulfato de queratano.

25 4. Uso según la reivindicación 1, en la cual el compuesto órgano-silícico es estabilizado por el ácido salicílico, el ácido hialurónico o una sal de éstos.

30 5. Uso según unas de las reivindicaciones 1 a 4, en la cual el compuesto órgano-silícico es el monometilsilanotriol o el dimetilsilanodiol.

6. Uso según la reivindicación 1, en la cual el compuesto de fórmula (I) estabilizado es el salicilato de monometilsilanotriol.

35 7. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 6, en la cual el compuesto órgano-silícico estabilizado está presente en la solución inyectable, en cantidades expresadas en peso de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, y particularmente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%.

40 8. Uso según la reivindicación 7, en la cual el compuesto órgano-silícico estabilizado está presente en la solución inyectable en una cantidad expresada en peso de aproximadamente 0,5 %.

9. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 8, en la cual la solución inyectable permite mantener o restablecer la estructura de las fibras proteínicas o glicoproteínicas de la matriz extra-celular de la dermis dañada.

45 10. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 9, en la cual el (los) compuesto(s) órgano-silícico(s) se utiliza(n) en asociación con un dispositivo médico escogido de entre un grupo de dispositivos médicos implantables, productos y suturas resorbibles, productos viscoelásticos, productos hemostáticos; matrices bioaceptables; armaduras intra-arteriales; materiales estéril y dispositivos utilizados en la técnica dental.

50 11. Uso según unas de las reivindicaciones 1 a 9, en la cual el (los) compuesto(s) órgano-silícico(s) se utiliza(n) con un agente farmacológico escogido de entre los anti-inflamatorios, los bacteriostáticos y los bactericidas.

12. Compuesto órgano-silícico de fórmula general (I) siguiente:



en la cual:

R es un (C₁-C₄)alquilo, un (C₂-C₅)alcenilo o un arilo,

60 x = 1 a 3,

siendo dicho(s) compuesto(s) órgano-silícico(s) estabilizado(s) por un ácido carboxílico, un glicosaminoglicano, o una sal de estos compuestos,

65 para su utilización en el tratamiento de la dermis dañada, por administración *in situ* de una solución inyectable que

contiene una dosis suprafisiológica del dicho compuesto, comprendida entre 0,1 y 50 mg, y de preferencia entre 1 y 25 mg, por cm³ de dermis tratada y por solución administrada.

- 5 13. Compuesto órgano-silícico estabilizado para la utilización según la reivindicación 12, que es el salicilato de monometilsilanotriol.

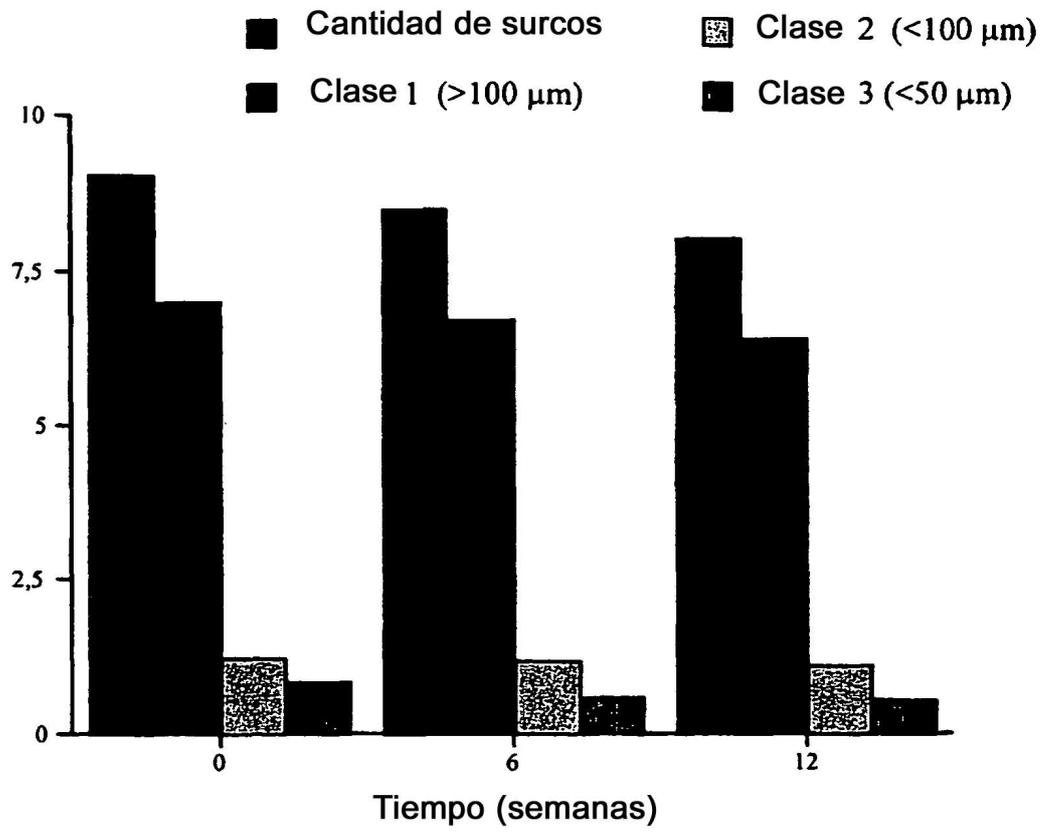


FIG. 1

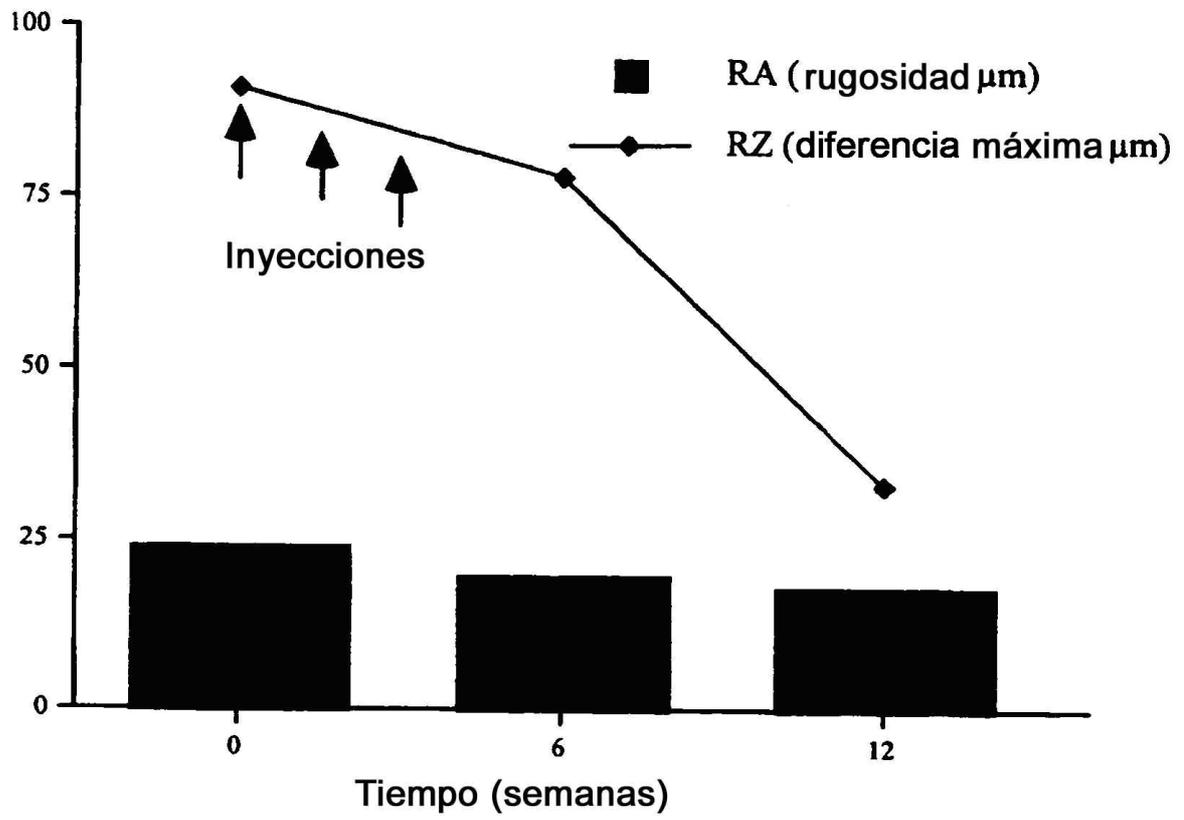


FIG. 2